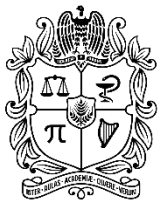


UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Evaluación de los antígenos virales como factores pronósticos de respuesta al tratamiento con interferón alfa en pacientes con Hepatitis B Crónica: Revisión sistemática y meta análisis.

Álvaro Javier Burgos Cárdenas

Universidad Nacional de Colombia
Instituto de Investigaciones Clínicas
Facultad de Medicina
Bogotá, Colombia
2021

Evaluación de los antígenos virales como factores pronósticos de respuesta al tratamiento con interferón alfa en pacientes con Hepatitis B Crónica: Revisión sistemática y meta análisis.

Álvaro Javier Burgos Cárdenas

Tesis presentada como requisito para optar al título de:

Magister en Epidemiologia Clínica

Director (a):

MD. MsC. Carlos Fernando Grillo

Universidad Nacional de Colombia

Instituto de Investigaciones Clínicas

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2021

A mis padres, Viviana y Diana, por la paciencia

"Las cosas que se pueden comprar con dinero es mejor comprarlas sin pensar demasiado si ganas o pierdes. Es mejor ahorrar las energías para aquellas cosas que no pueden comprarse con dinero".

Haruki Marukami

Declaración de obra original

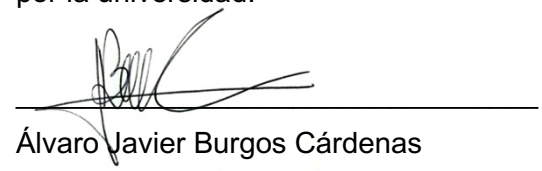
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Álvaro Javier Burgos Cárdenas

Fecha 30/09/2021

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Grillo MsC, director de esta tesis, por su paciencia, su apoyo incondicional, y todos sus aportes al desarrollo metodológico de esta revisión. A la Dra. María Teresa Moreno MsC, docente de la Maestría, por sus enseñanzas sobre el desarrollo de estrategias de búsqueda en bases de datos. Hago un reconocimiento especial al Dr. Omar Martínez especialista en Medicina Interna y Hepatología, por sus aportes al marco teórico

Agradezco especialmente a mi padre, Álvaro Javier Burgos por sus aportes a la corrección de estilo y ortografía de este manuscrito.

Resumen

Evaluación de los antígenos virales como factores pronósticos de respuesta al tratamiento con interferón alfa en pacientes con Hepatitis B Crónica: Revisión sistemática y meta análisis.

Introducción: El interferón alfa y los análogos de nucleótidos son los pilares del tratamiento para la Hepatitis B Crónica ; los análogos de nucleótidos son los más usados debido a una menor tasa de eventos adversos, en comparación al Interferón. Sin embargo, no son capaces de eliminar el virus de las células infectadas, la tasa de control serológico es menor y la duración del tratamiento es indefinida. Por lo mencionado, se hace necesarios factores pronósticos para determinar, en la medida de los posible, a los pacientes que tengan mayor chance de responder a la terapia con Interferón. Actualmente, las concentraciones séricas de los antígenos o proteínas virales, tal es como el antígeno de superficie(HBsAg), antígeno e (HBeAg) y la proteína relacionada con el core (HBcrAg), parecen ser factores pronósticos prometedores. Por anterior, se realizó una revisión sistemática con metanálisis para evaluar la asociación entre la concentración del HBsAg, HBeAg y HBcrAg medidos a la semana 12 y una respuesta favorable al terminar tratamiento con interferón .

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura, en MEDLINE, EMBASE, y CENTRAL de Cochrane, y otras fuentes de información, como páginas de sociedades científicas y revistas relacionadas con el tema; literatura gris y congresos internacionales. Se seleccionaron los artículos que evaluaran la asociación de la concentración sérica de HBsAg, HBeAg y HBcrAg a la semana 12 de tratamiento con interferón y la respuesta al final del tratamiento. Los factores pronósticos, en este caso las concentraciones de los antígeno virales, fueron dicotomizados para el análisis de la siguiente manera: se considero como presente el factor pronóstico cuando un individuo

tenia concentraciones de estas partículas a la semana 12 por debajo de un punto de corte establecido, de la misma manera, el factor se encontraba presente cuando el delta de la concentración del antígeno, entre la semana 0 y la semana 12 de tratamiento, se encontraba por encima de un umbral establecido por los autores del estudio. Dichos puntos de corte o umbrales fueron determinadas por los autores de cada estudio y se determino su asociación con la respuesta al tratamiento, de acuerdo con la frecuencia de respuesta serológica, viral o combinadas obtenidas entre los individuos con y sin el factor pronóstico, al menos al término del tratamiento.

Resultados: 31(5.167 participantes) estudios cumplieron los criterios de inclusión. La certeza de la evidencia sobre la concentración del HBsAg a la semana 12 como factor pronóstico fue calificada como de muy baja calidad, de acuerdo a la metodología GRADE por lo que existe incertidumbre sobre si existe asociación entre el factor y el desenlace, sea que se analice como una concentración absoluta por debajo de un punto de corte o el delta entre la semana 0 y 12 (Delta para eliminación del HBsAg: OR: 6.02, IC95%: 3.76-9.65 tau^2: 0 I^2. 0.0%| Concentración absoluta eliminación del HBsAg: OR: 5.490, IC95%: 2.7925-10.793 tau^2: 0 I^2. 0.0%) (Delta para la seroconversión del HBeAg: OR: 5.39 IC95%:2.55-11.41| Concentración absoluta para la seroconversión del HBeAg: OR 3.12 IC95%: 2.15-4.52, tau^2:0.116, I^2: 47%).

Con respecto a la evaluación como factor pronóstico de la concentración del HBeAg medido a la semana 12 de tratamiento con interferón, se encontró que la certeza de la evidencia era de muy baja calidad, por lo que se determino que existe incertidumbre en cuanto a si tener una disminución entre la semana 0 y 12 por encima de un umbral establecido o una concentración por debajo del punto de corte del HBeAg, se asocien con una mayor posibilidad del obtener la eliminación del HBsAg o seroconversión del HBeAg al menos al terminar el tratamiento (Delta para eliminación del HBsAg OR:7.27 IC95%:2.0-26.411|Concentración absoluta para seroconversión del HBeAg: OR ajustado$_{(carga\ viral,\ ALT,\ edad)}$: 10.89 IC95% : 2.63-45.17).

Para el HBcrAg, con evidencia de muy baja calidad, no se puede determinar si la disminución de este antígeno entre la semana 0 y 12 no se asocia con la eliminación del HBsAg (OR: 2.76 IC95%: 0.85-8.9).

En relación con los desenlaces secundarios, con muy baja calidad de la evidencia, no se puede establecer si la disminución entre la semana 0 y 12 o una concentración por debajo del punto de corte de los tres factores pronósticos, se asoció con una respuesta viral o combinada.

Conclusiones: Los resultados de esta revisión muestran que no existe certeza sobre la asociación entre los factores pronósticos aquí estudiados y la respuesta al tratamiento ya que la evidencia fue de muy baja calidad y no se puede concluir que en pacientes con Hepatitis b Crónica tratados con Interferón alfa, la medición en sangre de la concentración del HBsAg a la semana 12 después de iniciado el tratamiento, pueda predecir la respuesta al tratamiento, cuando esta respuesta es medida como serológica, viral o combinada. Para mejorar la calidad de la evidencia, hacen falta ensayos clínicos en los que se asigne aleatoriamente a los participantes en función del factor pronósticos a modificar el tratamiento o continuar con el. Asimismo, se podrían realizar mejores análisis multivariados o estudios pronósticos en los que haya mejor control de la confusión

Palabras clave: Hepatitis B Crónica, Pronóstico, Interferón.

Abstract

Evaluation of viral antigens as prognostic factors of response to treatment with interferon alpha in patients with Chronic Hepatitis B: Systematic review and meta-analysis

Introduction: Alpha interferon and nucleotide analogs are the mainstays of treatment for Chronic Hepatitis B; Nucleotide analogs are the most used due to a lower rate of adverse events than interferon. However, they cannot eliminate the virus from infected cells, their serological control rate is lower than interferon, and the duration of treatment is indefinite. Due to the above, prognostic factors are necessary to determine, as far as possible, the patients who are most likely to respond to Interferon therapy. Currently, serum concentrations of viral proteins or ends, such as surface end (HBsAg), e-end (HBeAg), and core-associated protein (HBcrAg), appear to be promising prognostic factors. Previously, a systematic review with meta-analysis was performed to assess the association between HBsAg, HBeAg, and HBcrAg concentration measured at week 12 and a favorable response at the end of interferon treatment.

Methodology: We performed a systematic search of the literature in MEDLINE, EMBASE, and Cochrane CENTRAL, and other sources of information, such as pages of scientific societies and journals related to the subject, like gray literature and international conferences. We selected articles that evaluated the association of the serum concentration of HBsAg, HBeAg, and HBcrAg at week 12 of treatment with interferon and the response at the end of treatment. The prognostic factors, in this case, the concentrations of viral antigens, were dichotomized for the analysis as follows: we considered the prognostic factor present when an individual had concentrations of these particles at week 12 below a cut-off point. In the same way, the factor was present when the delta of the antigen concentration, between week 0 and week 12 of treatment, was above a threshold established by the study authors. The authors of each study determined these cut-off points or thresholds, and we established their association with the response to treatment according to the frequency of serological, viral, or combined response

obtained between individuals with and without the prognostic factor, at least at the end of treatment.

Results: 31 (5,167 participants) studies met the inclusion criteria. We classified the certainty of the evidence on the concentration of HBsAg at week 12 as a prognostic factor as very low quality, according to the GRADE methodology. For that reason, we considered there is uncertainty about an association between the factor and the outcome, it does not matter how is analyzed as an absolute concentration below a cut-off point or the delta between week 0 and 12 (Delta for HBsAg clearance: OR: 6.02, 95% CI: 3.76-9.65 tau2: 0 I2. 0.0%| Absolute concentration clearance of HBsAg: OR: 5.490, 95% CI: 2.7925-10.793 tau2: 0 I2. 0.0%) (Delta for HBeAg seroconversion: OR: 5.39 95% CI: 2.55-11.41 | Absolute concentration for HBeAg seroconversion: OR 3.12 95% CI : 2.15-4.52, tau2:0.116, I2: 47%).

Regarding the evaluation as a prognostic factor of the concentration of HBeAg measured at week 12 of treatment with interferon, we found that the certainty of the evidence was of very low quality. Therefore, we determined that there is uncertainty as to whether having a decrease between week 0 and 12 above an established threshold or a concentration below the cut-off point of HBeAg are associated with a greater possibility of obtaining the elimination of HBsAg or seroconversion of HBeAg at least at the end of treatment (Delta for HBsAg clearance OR: 7.27 95% CI: 2.0-26.411 | Absolute concentration for HBeAg seroconversion: adjusted OR (viral load, ALT, age): 10.89 95% CI: 2.63-45.17).

For HBcrAg, with very low-quality evidence, it cannot be determined whether the decrease in this antigen between weeks 0 and 12 are not associated with the elimination of HBsAg (OR: 2.76 95% CI: 0.85-8.9).Concerning the secondary outcomes, with very low quality of evidence, it cannot be established whether the decrease between weeks 0 and 12 or a concentration below the cut-off point of the three prognostic factors was associated with a viral response or combined.

Conclusions: The results of this review show that there is no certainty about the association between the prognostic factors studied here and the response to treatment since the evidence was of very low quality and we cannot concluded that in patients with Chronic Hepatitis B treated with Interferon alfa, the measurement in the blood of the HBsAg

concentration at week 12 after starting treatment, can predict the response to treatment when this response is measured as serological, viral or combined. To improve the quality of the evidence, we propose clinical trials in which participants are randomly assigned based on the prognostic factor to modify the treatment or continue with it. Likewise, better multivariate analyses or prognostic studies could be carried out to control confusion better.

Keywords: Chronic Hepatitis B, Prognosis, Interferon

Contenido

Resumen ..... **IX**

Lista de figuras ..... **XVII**

Lista de tablas ..... **XIX**

Lista abreviaturas ..... **XX**

Introducción **1**

1. Justificación **5**

2. Objetivos **7**
2.1 Objetivo primario 7

3. Marco teórico **9**
3.1 Descripción de la condición 9
3.2 Monitorización y tratamiento 13
3.2.1 Terapia con Interferón-alfa 15
3.2.2 Factores pronósticos para predecir la respuesta la interferón-alfa 17
3.2.3 Relación entre los factores pronósticos y la respuesta a la terapia con Interferón-alfa 19

4. Metodología **23**
4.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión 24
4.2 Participantes 24
4.3 Tipo de factores pronósticos 24
4.4 Desenlaces 25
4.4.1 Desenlace primario 25
4.4.2 Desenlaces secundarios 26
Respuesta viral sostenida 26
Respuesta combinada 26
4.5 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios 26
4.5.1 Otras fuentes 26
4.6 Selección de los estudios y extracción de datos y análisis 27
4.6.1 Extracción y manejo de los datos 27
4.7 Evaluación de la calidad metodológica 28
4.8 Medidas de asociación y análisis estadístico 31
4.9 Investigación y descripción de la heterogeneidad 32
4.10 Análisis de sensibilidad 32
4.11 Síntesis de la Evidencia 32

5. Resultados 33
5.1 Resultados de la búsqueda 33
5.2 Estudios incluidos 36
5.2.1 Diseño de los estudios 36
5.2.2 Participantes 36
5.2.3 Seguimiento 38
5.2.4 Terapia suministrada 38
5.2.5 Factores pronósticos medidos 38
5.2.6 Definición del factor pronóstico y respuesta temprana 39
5.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos 40
5.3.1 Sesgo debido a los participantes 40
5.3.2 Sesgo debido al desgaste 40
5.3.3 Sesgo debido a la medición del factor pronóstico 41
5.3.4 Sesgo debido a la medición del desenlace 41
5.3.5 Sesgo debido a la confusión 42
5.3.6 Sesgo debido al análisis estadístico y reporte 42
5.4 Calidad de la evidencia 44
5.5 Asociación pronóstica del antígeno de superficie cuantificable medido a la semana 12 y la respuesta al tratamiento 44
5.5.1 Respuesta serológica: Eliminación o seroconversión del HBsAg 44
5.5.2 Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg 46
5.6 Utilidad pronóstica del antígeno e cuantificable medido a la semana 12 49
5.6.1 Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg 49
5.6.2 Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg 49
5.7 Utilidad pronóstica de la proteína relacionada con el core 50
5.7.1 Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg 50

6. Discusión y conclusiones 51
6.1 Discusión 51
6.2 Conclusiones 56

A. Anexo: Estrategias y bitácoras de búsqueda 57

B. Anexo: Estudios incluidos 61

C. Anexo: Estudios excluidos 102

D. Anexo: Desenlaces secundarios 111
Respuesta viral 117

E. Anexo: Tablas de resumen de la evidencia 118

Bibliografía 121

Lista de figuras

Pág.

Figura 1.Diagrama PRISMA que resume los resultados de la búsqueda y el proceso de selección de los estudios. AASLD: Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado..... 35

Figura 2. Figura de riesgo de sesgo: Juicio del riesgo por parte de los revisores, para cada dominio de la herramienta QUIPS, para cada uno de los estudios incluidos. 43

Figura 3. Figura de riesgo de sesgo: Juicio del riesgo por parte de los revisores, para cada dominio de la herramienta QUIPS, representado como porcentaje, en todos los estudios incluidos. 44

Figura 4. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBsAg y medida a la semana 72 o posterior. El factor pronóstico es definido como el delta en la concentración del HBsAg entre la semana 0 y 12 en pacientes HBeAg positivos y negativos..... 45

Figura 5. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBsAg y medida entre la semana 72 a 96. El factor pronóstico es determinado como una concentración del HBsAg menor a 1.500 UI/ml a la semana 12, en pacientes HBeAg positivos. 46

Figura 6. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBeAg y medida a la semana 52. El factor pronóstico es determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12 en pacientes HBeAg positivos.. 46

Figura 7. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBeAg medida a la semana 72 o 96. El factor pronóstico es determinado como obtener una concentración del HBsAg menor al punto de corte establecido en cada estudio, en pacientes HBeAg positivos. 48

Figura 8.Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral en pacientes HBeAg positivos, medida entre la semana 72 a 96.El factor

pronóstico es definido como una concentración del HBsAg menor al punto de corte establecido en cada estudio. 111
Figura 9. Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral, medida a la semana 72 en pacientes HBeAg positivos y discriminada por genotipos virales. El factor pronóstico es definida como una concentración de HBsAg menor a 1.500 UI/ml a la semana 12. 112
Figura 10. Respuesta viral definida como la supresión de la carga viral, medida a la semana 72 en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una concentración del HBsAg por debajo del punto de corte establecido. 113
Figura 11. Respuesta viral sostenida definida como la supresión de la carga viral, medida entre semana 72 y 96, en pacientes HBeAg negativos. El factor pronóstico fue determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12. 114
Figura 12. Respuesta viral sostenida definida como la supresión de la carga viral, medida entre semana 72 y 96, en pacientes HBeAg negativos y discriminada por genotipo viral. El factor pronóstico fue determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12. 115
Figura 13. Respuesta serológica definida como la eliminación del HBsAg a la semana 72.El factor pronóstico fue determinado como cualquier disminución del HBeAg entre la semana 0 y 12. 49
Figura 14. Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral medida entre la semana 72 a 96, en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una concentración por debajo del punto de corte establecido por los autores. .....**¡Error! Marcador no definido.**
Figura 15. Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral medida a la semana 72, en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una disminución del HBsAg entre la semana 0 y 12. 116
Figura 16. Respuesta viral definida como la supresión de la carga viral medida a la semana 96, en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una concentración por debajo del punto de corte establecido por los autores..... 116
Figura 17. Respuesta serológica definida como la eliminación del HBsAg a la semana 192, en pacientes HBeAg negativos. El factor pronóstico fue determinado como una disminución del HBsAg entre la semana 0 y 12. 50
Figura 18.Respuesta viral, definida como la supresión de la carga viral medida a la semana 192. El factor pronóstico es determinado como la disminución del HBcrAg entre la semana 0 y 12. 117

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1. Dominios de la lista de chequeo CHARMS 27
Tabla 2. Dominios evaluados para el riesgo de sesgo 29

Lista abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
AASLD	Asociación American para el estudio de la enfermedades del Hígado
ALT	Alanino aminotransferasa
ADNccc	Ácido desoxirribonucleica circular cerrado covalentemente
Anti-HBc	Anticuerpos contra el antígeno core del virus de la Hepatitis B
Anti-HBe	Anticuerpos contra el antígeno e del virus de la Hepatitis B
Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B
CHARMS	CHecklist for critical Appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modeling Studies
EASL	Asociación Europea para el estudio del Hígado
HBcAg	Antígeno core del virus de la Hepatitis B
HBcrAg	Proteína relacionada con el core del virus de la Hepatitis B
HBeAg	Antígeno e del virus de la Hepatitis B
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B
IC 95%	Intervalos de confianza del 95%
ICTRP	WHO International Clínica Trials Registry Platform
OR	Odds Ratio
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QUIPS	Quality In Prognosis Studies
S/CO	Niveles sobre el límite de detección
U/L	Unidades por litro
UI/ml	Unidades internacionales por mililitro
VHB	Virus de la Hepatitis B

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en el mundo(1). La última estimación de la iniciativa *Global Burden Disease* estimó para el año 2017 una sero prevalencia del 5.7%, en toda la población mundial, para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B(1), lo que pone a un alto número de personas en riesgo de desarrollar Hepatitis B Crónica, esta es responsable de la mayoría de los casos de cirrosis y carcinoma hepatocelular (1). Lo anterior, se relaciona con que esta infección sea la principal causa de muerte debida a neoplasias hepáticas y la tercera causa de muerte por cirrosis, por lo que, al año el virus mata a 800.000 de personas en todo el mundo (2,3).

Si bien se mencionó a la Hepatitis B crónica como una importante causa de muerte, actualmente existen terapias capaces de reducir esta carga de mortalidad. Existen seis moléculas antivirales que son efectivas para el tratamiento de esta enfermedad: el interferón alfa convencional o pegilado, la lamivudina, el adefovir, el entecavir y la telbivudina (4). El interferón es una citoquina inmunomoduladora y antiviral, mientras los otros pertenecen a los análogos de nucleótidos o nucleósidos(5).

Se ha demostrado, mediante estudios histopatológicos, que estos tratamientos revierten los daños a nivel tisular, son capaces de reducir la fibrosis inducida por virus y minimizan el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular(6). Sin embargo, la realización frecuente de biopsias hepáticas para determinar la curación o remisión de la enfermedad y el tiempo que toma desarrollar la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (7), ha hecho que se aborden criterios de cura funcional como la seroconversión del antígeno de superficie o del antígeno e, llamada respuesta serológica al tratamiento; la supresión en sangre de la carga viral se denomina respuesta viral y la combinación de las dos respuestas se denomina respuesta combinada al tratamiento(8).

Siguiendo con lo anterior, existen diferencias entre los tratamientos basados en interferón alfa o análogos de nucleótidos/nucleósidos. El primero tiene tiempos de administración finitos, generalmente 48 semanas; mayores y duraderas tasas de seroconversión contra los antígenos virales, y, además no inducen resistencia en el virus (5). Por otro lado, los análogos de nucleótidos/nucleósidos tienen un menor costo y una mayor tasa de adherencia, no obstante, su periodo de administración es indefinido y las tasas de seroconversión son menores en comparación al interferón (9).

En este sentido, las guías de práctica clínica internacionales recomiendan a cualquiera de las dos moléculas para el tratamiento(8,10–13), pero hay preferencia por los análogos de nucleótidos/nucleósidos sobre el interferón alfa (14). Sin embargo, si durante el tratamiento con interferón alfa fuera posible determinar, de forma temprana, los pacientes con mayores oportunidades de tener una cura o al menos una supresión de la carga virus (15), sería una molécula más atractiva para la terapia de la Hepatitis B Crónica, ya que los beneficios de su utilización podrían ser mayores.

En consecuencia, se ha planteado la posibilidad de encontrar factores pronósticos, los cuales puedan predecir de forma temprana, durante el tratamiento con interferón, la respuesta que se obtendrá a la terapia después de su suspensión(15,16). En la actualidad, los más prometedores, dado el ciclo de vida del virus, son las concentraciones de partículas virales y su variación en el tiempo desde el tratamiento, tales como el antígeno de superficie, el antígeno e y la relacionada con el Core (17). Es importante destacar que la medición de estas partículas a la semana 12 después de iniciado el tratamiento con interferón alfa (18), se correlaciona con el inicio del efecto antiviral e inmunomodulador de la molécula en el hepatocito, ya que es posible evidenciar una disminución intracelular del material genético viral en los pacientes que tienen mejoría (16).

En comparación con otros factores pronósticos, las partículas virales mencionadas son mejores marcadores de respuesta al tratamiento que la carga viral, las transaminasas y los genotipos, debido a su relación directa con la cantidad de ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo (19), por lo que son un indicador fiable de la verdadera actividad de transcripción en los hepatocitos infectados(20).

Hasta el momento, la medición del antígeno de superficie a la semana 12 ha permitido plantear una serie de reglas clínicas, sugeridas por las guías de práctica clínica, para suspender el tratamiento con interferón de forma temprana, a los 3 meses de iniciado(8,10,12), seleccionando a los pacientes en función de su concentración a la semana 12 en respondedores tempranos y no respondedores, ya que los últimos tienen pocas posibilidades de obtener beneficios al terminar el tratamiento, por lo que continuar con la terapia en estos pacientes sería infructuoso(21).

Por lo anterior, se realizó una revisión sistemática que sintetiza la evidencia disponible y determina la confianza sobre la utilidad pronóstica de la concentración sérica del antígeno de superficie, el antígeno e y la proteína relacionada con el Core, medidas a la semana 12 en pacientes con diagnóstico de hepatitis b crónica con tratamiento con interferón, para predecir una respuesta serológica, combinada o viral.

1.Justificación

La Hepatitis B crónica es una enfermedad prevalente en todo el mundo, tiene nefastas consecuencias como la cirrosis, el hepatocarcinoma y la muerte(22). La Organización Mundial de la Salud se ha propuesto reducir en un 30% la mortalidad por esta enfermedad para el año 2030(23), por lo que determinar los pacientes que tienen mayor chance de responder al interferón ayudaría a lograr ese objetivo y evitaría que un paciente sin posibilidades de responder se someta infructuosamente a un tratamiento de 48 semanas.

La síntesis de información sobre el antígeno de superficie, antígeno e y de la proteína relacionada con el Core, puede brindar información que permita, a los médicos tratantes, seleccionar los pacientes que no tendrán una respuesta satisfactoria al tratamiento con interferón, y de esta manera, suspenderlo en las primeras 12 semanas de terapia, dada la plausibilidad biológica que existe (13,15,17).

Actualmente, solo se dispone de una revisión sistemática que evalúa la utilidad pronóstica de la medición temprana del antígeno de superficie durante el tratamiento(24), y se encuentra citada por la guía canadiense y el consenso de la sociedad taiwanesa de hepatología para el tratamiento de la hepatitis b (12,13). Esa revisión no tiene una estrategia de búsqueda amplia; no hay evidencia de búsqueda en la literatura gris; no evalúa el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no precisa la confianza sobre el estimador obtenido; adolece de una definición clara de los desenlaces evaluados y sólo evalúa un marcador, dejando de lado los otros ya mencionados.

El objetivo de la presente revisión es determinar si en pacientes con hepatitis b crónica, tratados con interferón, la medición de las partículas virales puede distinguir a los pacientes que al terminar el tratamiento de interferón no obtendrán una respuesta a la terapia. Por lo tanto, se evaluará el valor pronóstico de la medición de estas partículas a la semana 12.

Por lo anterior, a través de la síntesis de la evidencia y de la graduación en la confianza de los estimadores obtenidos, se podrá concluir si estos marcadores son factores pronósticos útiles en la práctica clínica. Esta revisión sistemática podría tener un impacto en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, sobre la utilización de estos marcadores en los pacientes que reciben interferón como terapia.

2. Objetivos

2.1 Objetivo primario

Establecer la asociación entre la medición de las concentraciones sanguíneas del antígeno de superficie (HBsAg), antígeno e (HBeAg) y la proteína relacionada con el core (HBcrAg), con la respuesta al tratamiento medido a las 48 semanas de seguimiento en pacientes con Hepatitis B Crónica que reciben interferón-alfa, ya sea en monoterapia o combinado.

3. Marco teórico

3.1 Descripción de la condición

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia de los *hepadnaviridae*(25). Estos virus se caracterizan por ser de ADN de doble cadena, tener cubierta proteica y poseer tropismo por las células hepáticas de mamíferos y aves(26). El VHB, que infecta en exclusiva a los humanos, inicia su ciclo de vida al ingresar al hepatocito y depositando en el núcleo de esta célula su material genético en forma de ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc)(26).

El ADNccc le permite al virus perdurar de forma indefinida al interior del hepatocito, optimizar el material genético, al permitir sintetizar todas las proteínas virales con un genoma relativamente pequeño de 3.200 pares de bases, y servir de plantilla para la replicación (7). Cabe resaltar que, el ADNccc se transcribe 10.000 veces más para generar partículas virales incompletas, sin material genética, en comparación a las veces que lo hace con el fin de replicarse y producir partículas virales completas con material genético en su interior(7). Las partículas virales incompletas están compuestas por proteínas como el antígeno de superficie (HBsAg), el antígeno e (HBeAg), el antígeno Core (HBcAg) y la proteína relacionada con el Core (HBcrAg),

La reproducción inicial del virus a nivel del hepatocito no es citotóxica, por lo que puede replicarse durante un periodo de tiempo, sin ser detectado por el sistema inmune y sin alterar la función del hígado. Es de aclarar que, el daño hepático y la fibrosis se producen cuando se rompe esta inmunotolerancia, lo que lleva a la destrucción de los hepatocitos infectados por parte de los linfocitos T citotóxicos.

Siguiendo con lo anterior, la respuesta inmunitaria contra el virus disminuye la carga viral a nivel hepático y sérico. En algunos casos, la respuesta inmunitaria es efectiva, produce la eliminación del virus y genera anticuerpos contra el HBsAg, lo que significa que el individuo se encuentra libre de la enfermedad, o no ser efectiva y en vez de eliminar la enfermedad, favorecer la inflamación y la fibrosis, lo que caracteriza a la Hepatitis B Crónica. Se debe enfatizar que hay un punto intermedio, en el cual la respuesta inmune no elimina el virus, sin embargo, controla su reproducción y produce anticuerpos contra el HBeAg.

En lo que respecta a la historia natural de la enfermedad, el virus se transmite de manera vertical (madre a feto), parenteral o sexual(25). Hay diferencias importantes, en el curso de la enfermedad entre los individuos que adquieren la infección de forma vertical, en comparación con los que la obtienen, de forma horizontal, por contacto sexual o parenteral(27). Estos últimos desarrollan, en un 95%, un episodio agudo de Hepatitis B, el cual se manifiesta con ictericia y síntomas generales, además es auto limitado y no produce secuelas en la mayoría de pacientes (25) . Por el contrario, cuando la infección se obtiene de manera vertical, el 90% de los individuos no eliminan el virus y desarrollaran Hepatitis B Crónica (HBC), la cual puede terminar en cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte (6).

Para profundizar lo anterior, la Hepatitis B Crónica, operativamente, se define como la presencia del HBsAg por más 6 meses en el suero del paciente(8). La historia natural de la enfermedad, cuando se obtiene de forma vertical, inicia desde el periodo fetal, y presenta cinco fases que se detallan a continuación:

La fase uno o de inmunotolerancia, se caracteriza por un período sin manifestaciones clínicas, inicia en el periodo fetal y tiene una duración variable entre meses y años, en la vida extra uterina(6). No existe una respuesta inmunitaria contra el virus, lo que explica que sea una fase asintomática. Los individuos durante esta fase, presentan a nivel sanguíneo concentraciones elevadas de HBsAg, HBcAg, HBeAg, HBcrAg y carga viral(28). Por el contrario, las concentraciones séricas de Alanino aminotransferasa (ALT) son normales, lo que indica ausencia de daño hepático(28).

Posteriormente, con la ruptura de la inmunotolerancia, se hacen detectable en suero los anticuerpos con el HBcAg y la aparición de daño hepático marca el inicio de la fase II, también llamada Hepatitis B crónica HBeAg positiva. Los pacientes presentan carga viral por encima de 2.000 UI/ml, elevadas concentraciones serológicas del HBsAg y el HBeAg, y a diferencia de la fase uno, los individuos de la fase II tienen concentración de ALT por encima de dos veces el límite superior de lo normal(29).

Durante la fase dos, la presencia de manifestaciones clínicas es variable, los individuos pueden presentar ictericia y fatiga, mientras que otros pueden ser asintomáticos(30). Es de resaltar, que el curso clínico es inconstante en el tiempo, con periodos de aparente remisión de la enfermedad, intercalados con periodos de activación, durante los cuales los sujetos experimentan ictericia y elevación de la ALT(6,7,25), como marcador de daño hepático. y posterior a estos periodos, hay un proceso de cicatrización que lleva a focos de fibrosis (27).

Ulterior a los periodos de activación de la fase dos, algunos individuos logran eliminar el HBeAg y desarrollar anticuerpos contra este antígeno, mantener una baja tasa de replicación viral y estar asintomáticos, este periodo se denomina fase III o fase de portadores asintomáticos(6). Por otro lado, hay individuos que logran la seroconversión o eliminación del HBeAg, manteniendo una tasa elevada de replicación de viral, periodos de activación de la enfermedad y marcada fibrosis hepática, esta etapa se denomina fase IV o fase de Hepatitis B crónica con HBeAg negativo(22) .

En referencia a los períodos de inflamación de las fases dos y cuatro, histológicamente, se caracterizan por destrucción celular y pérdida de la estructura normal del tejido hepático(30). Esta alteración produce focos de regeneración que inexorablemente llevan a cirrosis, la cual se acompaña de hipertensión portal y aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular(25).

Por último, se ha denominado fase IV, al momento en el que un individuo tiene como único marcador de la infección anticuerpos contra el HBcAg(31), en esta fase los individuos se encuentran asintomáticos y sin lesión hepática. Reconocer esta fase es de importancia clínica al momento de usar terapia inmunosupresora para otra enfermedad, ya que se

podría producir una reactivación de la Hepatitis B, que puede ser tan grave como una falla hepática que podría requerir trasplante(32).

Es importante mencionar que, si bien la fisiopatología y la historia natural de la infección es similar en todos los individuos, la variabilidad genética del virus hace que existan genotipos, los cuales pueden modificar la historia natural y el curso clínico de la Hepatitis B Crónica(33). Existen para el VHB 10 distintos subtipos o genotipos, los cuales se caracterizan por tener una variabilidad de al menos del 8%, en la secuencia de nucleótidos, y se denominan desde la letra A hasta la J (34).

En cuanto a la modificación del curso clínico en función del genotipo, por ejemplo, los pacientes infectados por el genotipo B tienen una menor proporción de cirrosis que el genotipo C, 23% y 60%, respectivamente ($P<0.001$) (35). Asimismo, la tasa de seroconversión espontánea del HBeAg es mayor en los pacientes con genotipo B, que en los pacientes con genotipo C, (RR:2.50 IC95%1.18-5.31) (36). En lo que respecta al genotipo A y D, un estudio mostró que los pacientes con este el primero de estos genotipos tienen 13 veces mayor chance de eliminar el HBsAg, no obstante en el mismo estudio, los pacientes con genotipo F tenían mayor mortalidad de causa hepática que los genotipos A y D(37).

Desde la perspectiva de la salud pública, la infección por el VHB es una pandemia silenciosa. Según la Organización Mundial para la Salud, se estima que en el mundo hay 350 millones de personas infectadas, lo que implica que el 5% de la población mundial es seropositiva para el HBsAg(1). Aunque es difícil precisar la incidencia de la Hepatitis B crónica, un estimador adecuado es el porcentaje de menores de 5 años con seropositividad para el HBsAg, la cual ronda, a nivel mundial, entre el 1.7 al 2%(2). Estos infantes tienen un 90% de posibilidad de desarrollar Hepatitis B Crónica (22) y solo un 1% de los pacientes con Hepatitis B crónica logran una remisión espontánea de su enfermedad(38).

En el mismo orden de ideas, los individuos con Hepatitis B crónica tienen 30 veces mayor riesgo de mortalidad que la población general(38). La mortalidad es producto de las complicaciones asociadas a la cirrosis, acompañada de hipertensión portal, y el carcinoma hepatocelular(38). Se estima que la cirrosis causa el 2.7% de todas las muertes a nivel

mundial, y la causada por Hepatitis B para el 2017 produjo 287.000 muertes, lo que corresponde al 31% de todas las muertes por cirrosis(39).

En este sentido, el carcinoma hepatocelular produce 810.000 muertes al año, de las cuales el 33% son causadas por carcinoma asociado al VHB (40). Cabe recalcar que las neoplasias del hígado representan la cuarta causa de muerte por cáncer, precedidas únicamente por el cáncer de pulmón y las neoplasias del colon y el recto (40). Se debe resaltar que, el tratamiento contra el virus modifica la historia natural de la Hepatitis B Crónica, ya que disminuye el riesgo de mortalidad y morbilidad.

3.2 Monitorización y tratamiento

Cabe mencionar que el interferón alfa y los análogos de nucleósidos/nucleótidos son la piedra angular del tratamiento de la Hepatitis B crónica, siendo su objetivo revertir los cambios histológicos, disminuir la carga viral en el suero, reducir la tasa de replicación del virus y a largo plazo reducir el riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (41).

Sin embargo, los riesgos inherentes a la toma de una biopsia y el largo periodo que toma el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular hace difícil que la mayoría de ensayos clínicos midan estos desenlaces(21); por consiguiente, se utilizan marcadores confiables de los desenlaces fuertes, como criterios de cura funcional(12). En la práctica clínica y en la investigación los marcadores más utilizados son:

Marcadores Serológicos: Son las proteínas virales con o sin sus respectivos anticuerpos. Son parte de este grupo de marcadores las siguientes proteínas: HBsAg, HBeAg, HBcAg y HBcrAg. Por el lado de los anticuerpos producidos por el hospedero destacan los siguientes: Anti-HBs, Anti-HBc, Anti-HBe.

Continuando con lo anterior, estos marcadores se asocian con el desarrollo de cirrosis o carcinoma hepatocelular. Por ejemplo; los pacientes con pérdida del HBeAg tienen nueve veces más riesgo de presentar carcinoma hepatocelular que la población, de tal forma que aquellos sin pérdida del HBeAg presentan un riesgo mayor, siendo de 60 veces más (42).

Adicionalmente, la seroconversión del HBeAg se asocia con un menor riesgo de cirrosis en pacientes con terapia de interferón alfa, uno de 28 pacientes, con seroconversión para el HBeAg solo 2 desarrollo esta complicación, comparado con 7 de 39 pacientes, que no tuvieron seroconversión del HBeAg ($p < 0.05$), seguidos durante 11.5 años (43).

Además, la eliminación del HBsAg, con o sin anticuerpos, es una meta crucial del tratamiento de la hepatitis b crónica, tanto así que en la mayoría de consenso y guías, los pacientes que lo logran se consideran libres de enfermedad (21). Cuando los pacientes con Hepatitis B Crónica eliminan el HBsAg, en comparación con los que no logran eliminarlo, presentan menor probabilidad de desarrollar fibrosis cuando se tiene Hepatitis B Crónica (OR: 0.377, 95% CI: 0.149-0.953) (44).En este mismo sentido, una cohorte de pacientes caucásicos mostró que la incidencia acumulada de cirrosis a 10 años, en los sujetos que pierden el HBsAg, fue del 1.8%, mientras que la incidencia, en los pacientes nunca eliminaron el HBsAg, se estimó en el 11.6% (p: 0.03) (45).

En este punto hay que recalcar que la pérdida del HBsAg es un evento poco frecuente, siendo en los sujetos con Hepatitis B crónica que no reciben tratamiento del 1.4% anual(46); mientras que en los son tratados con análogos de nucleótidos/nucleósidos es del 2% al 3% anual(46); con respecto a los tratados con interferón alfa la incidencia anual acumulada de perdida del HBsAg es del 27.6%(46).

Carga viral: La disminución de la concentración sérica del ADN viral es un marcador frecuente para guiar la terapia de la Hepatitis B crónica (47). Los pacientes que reciben la terapia anti viral, ya sea con análogos de nucleósidos o interferón alfa, y no logran disminuir su carga viral por debajo de 100.000 copias/ml, tienen 15 veces la posibilidad de tener cirrosis(27) y 5.2 veces la posibilidad de desarrollar carcinoma hepatocelular (48), en comparación a los individuos que tiene una carga viral menor a 1.000 copias/ml. Por lo que la supresión del ADN viral en sangre por debajo de 10.000 copias es un objetivo deseable de la terapia antiviral(8).

3.2.1 Terapia con Interferón-alfa

Los mecanismos de acción del interferón alfa incluyen actividades antivirales e imnomoduladoras (49). Por un lado, aumenta la actividad de las enzimas 2,5-Oligoadenilato sintetasa y ARNasa L que producen la mayoría de los efectos antivirales intracelulares, como la disminución de la síntesis viral de proteínas, la reducción de la replicación viral y la destrucción del ADNccc (50,51); respecto a la acción inmunomoduladora, esta es llevada a cabo mediante la vía de señalización del oxido nítrico intracelular, la cual aumenta la actividad de células como los linfocitos natural killer y T citotóxicos, cuya función es la de eliminar células infectadas por virus, mediante la activación de proteínas relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad (50,51).

De acuerdo con lo dicho, el interferón alfa es el único tratamiento aprobado que es capaz de destruir el ADNccc, ya que lo antivirales únicamente disminuyen la replicación viral, al bloquear la transcriptasa reversa(52), por lo que el ADNccc permanece indemne, cosa contraria al mecanismo de acción del interferón(52).

El interferón alfa puede ser suministrado en su forma original o asociada al polietielinglicol, las mezcladas con polietilenglicolpueden reducir las reacciones alérgicas y prolongar el tiempo entre dosis sin disminuir la efectividad(53).El tratamiento con interferón alfa en su forma asociada al polietilenglicol, llamada también interferón pegilado generalmente se da, en dos dosis de 180 μg por semana con una duración de 48 semanas, inclusive se han dado tratamiento acortados de 24 semanas o prolongados de 96 semanas(54). La forma original de interferón alfa se suministra en dosis de 5 millón de UI, tres veces a la semana por 48 semanas. Actualmente, se han aprobado dos moléculas alfa-a2 o alfa-b2 con eficacia similar, que en su mayoría se encuentran ya en forma de interferón pegilado(54).

En cuanto a la efectividad de la terapia, un meta análisis mostró que el tratamiento con interferón alfa reduce la mortalidad por enfermedad hepática en un 37%(5), la probabilidad de desarrollar cirrosis en 35% y el riesgo de carcinoma hepatocelular en 41%(5). Cuando se considera a los individuos respondedores a la terapia, definidos como aquellos que

normalizaron la ALT y tuvieron seroconversión del HBeAg la reducción en la mortalidad fue del 88%(5).

Continuando con lo anterior, las tasas de respuesta serológica, viral y combinada son elevadas y duraderas cuando se da tratamiento con interferón alfa para la Hepatitis B crónica. La tasa de seroconversión del HBeAg alcanza hasta un 39%, la del HBsAg 21% y la supresión de la carga viral un 50%, en cuanto a la respuesta combinada, definida como supresión de la carga viral y seroconversión del HBeAg la frecuencia es del 36%(55).

Hay que destacar que, el interferón alfa puede suministrarse como única terapia o puede combinarse con análogos de nucleótidos/nucleósidos. En un ensayo clínico que comparó el interferón alfa en monoterapia versus el interferon combinado con lamivudina en pacientes con Hepatitis B Crónica, la tasa de seroconversión del HBeAg y HBsAg no fue diferente entre los dos grupos: 36% vs 35% (p=0.91) y 7% versus 7%, respectivamente(56). En el mismo sentido, un ensayo clínico mostró que la tasa de seroconversión entre pacientes que recibieron interferón alfa pegilado con placebo, comparado con los que recibieron el mismo interferón asociado con adefovir o entecavir tuvieron la misma tasa de seroconversión del HBeAg, 37.4%, 32.2%, y 28.6%, respectivamente (p> 0.05) (57). Igualmente, otra investigación realizada en pacientes con Hepatitis B crónica HBeAg negativo, determinó que la tasa de supresión de la carga viral, definida como un ADN viral en sangre menor a 400 copias/ml, no fue diferente entre los que recibieron terapia individual de interferón comparado con los que recibieron interferón y lamivudina, siendo del 26% para los primeros y del y 24% para los segundos (p> 0.05)(58).

Respecto a la seguridad, la frecuencia de suspensión de la terapia con interferón por eventos adversos leves, como cefalea mialgias, síntomas de resfriado común, diarrea, dolor abdominal entre otros, se encuentra el 6% y el 9% y se debe reducir la dosis en un 40%, por estos mismos eventos (59). No obstante, la incidencia de eventos adversos serios psiquiátricos como depresión, ánimo triste, cambios en el comportamiento ocurre hasta en el 21% de los pacientes que reciben la terapia (56,60). Adicionalmente, se presentan alteraciones hematológicas moderadas a graves como neutropenia, trombocitopenia y anemia, las cuales ocurren en un 21%, 5% y 3%, respectivamente(56,60). Es de resaltar

que, los eventos adversos mencionados se presentan a medida que avanza el tratamiento y mejoran con la suspensión del mismo(59).

En concordancia a lo mencionado, los pacientes que reciben terapia con interferón alfa, necesitan de marcadores precisos y accesibles para predecir tempranamente la respuesta al tratamiento(12,13,61), debido a que este presenta una tasa de eventos adversos considerable que puede llevar a reducir la dosis o a la suspensión, por lo que determinar tempranamente los pacientes respondedores, aumentaría la tasa de éxitos entre los individuos que completan la terapia y evitaría que un paciente con una baja probabilidad de alcanzar un marcador de cura funcional, se exponga a eventos adversos innecesarios(19,62–65)..

.

3.2.2 Factores pronósticos para predecir la respuesta la interferón-alfa

Es posible determinar de forma temprana, durante las primeras semanas de terapia, si un paciente tendrá una respuesta serológica, viral o combinada adecuada, al tratamiento con interferón alfa, sin esperar a evaluar esta respuesta al momento del la culminación del mismo(20). La posibilidad de éxito se puede determinar por diferentes factores pronósticos, que son medidas al comienzo o en los primeros meses de tratamiento. De acuerdo a eso pueden ser clasificados en función del momento en que son medidos: factores de antes del inicio del tratamiento o factores medidos durante la terapia (66,67).

En consonancia con lo anterior, los factores antes del inicio del tratamiento están compuestos por variables categóricas como el sexo, el genotipo viral o variables continuas como la carga viral, los niveles séricos del HBsAg, entre otros(21). Por otro lado, los factores medidos durante la terapia son la carga viral, la concentración de antígenos virales o en fase de experimentación temprana las interleucinas(10). Los factores pronósticos medidos durante la terapia pueden ser la concentración en un punto de tiempo posterior al inicio de la terapia o la diferencia entre la concentración inicial, al momento de iniciar la terapia, y la concentración en dicho punto (61,68–70).

Hasta el momento los factores más prometedores son las partículas virales medidas tiempo después de iniciado el tratamiento(6,15,17,18,71). Se ha demostrado que los pacientes que reciben interferón y responderán al tratamiento, disminuyen durante las primeras semanas de terapia el ADNccc(6,18,38), lo que ha llevado que se planten reglas clínicas a la semana 12 para detener la terapia, en pacientes que no logran disminuir la concentración el HBsAg a esta semana(10).

Partículas virales

Las partículas o antígenos virales son proteínas sintetizadas por el material genético del VHB. Estas proteínas pueden ser constitutivas de la envoltura o de la cápside viral como el HBsAg, el HBcAg o la HBcrAg, o ser secretadas de forma independiente como HBeAg(7). El HBsAg está compuesto por tres proteínas denominadas grande, mediana y pequeña, las cuales regulan el ingreso del virus a las células del hospedero y brindan soporte estructural para conformar la envoltura (72). El HBcAg es la proteína que forma la capside viral y el HBcrAg es un segmento proteico de 149 aminoácidos que es común a la HBcAg, HBeAg y la proteína precore otro constituyente de la capside(17). Por otro lado, el HBeAg es una proteína secretada que no hace parte de los viriones y tampoco se agrega con las proteínas de la capside, su función es la de disminuir la respuesta inmunológica contra el virus(25).

La concentración en sangre de estos antígenos es medida mediante inmunoensayos de electroquimioluminiscencia o de quimioluminiscencia, que a diferencia de los ensayos inmunoenzimáticos convencionales, son capaces de dar un valor cuantitativo de la molécula en el suero(73). En el inmunoensayo por electroquimioluminiscencia, el anticuerpo que detecta la partícula o antígeno se encuentra adherido a enzimas, como la luciferina, que ante un estimuló catalizan una reacción que produce luz o electricidad. Cuando el anticuerpo se une al antígeno, la enzima adherida al anticuerpo emite luz o electricidad, la cual es detectada por sensores electromagnéticos o lumínicos(74). Dicha señal es procesada y convertida en unidades internacionales por mililitro (UI/ml) o en niveles de detección (S/CO, CO) (74). Cabe aclarar que los niveles de detección hacen referencia a cuántas veces la concentración se encuentra por encima del nivel de detección

del kit. Estas unidades, de S/CO o CO pueden ser transformadas, a unidades internacionales Paul Erich sobre mililitro(PEI/ml), para brindar mayor precisión(75).

Para el HBsAg existen dos kits comerciales de electroquimioluminiscencia para su medición Architec de Abbott y Elecsys de Roche, se ha demostrado que los dos tienen puntos de detección similares y son equivalentes(76). Para el HBeAg se usa la quimioluminiscencia y la concentración, por medio de esta técnica, se cuantifica en S/CO; al igual que el HBsAg los kit de medición mas usados son de Abbott y Roche(76). Por otro lado, el método de elección para la cuantificación del HBcrAg, al igual que el HBsAg es la electroquimioluminiscencia, mediante el kit comercial Lumiplus, producido por la empresa Fujirebio (77).

3.2.3 Relación entre los factores pronósticos y la respuesta a la terapia con Interferón-alfa

El ciclo de vida del virus de la hepatitis B comienza con la entrada al hepatocito. En estas células, el virus deposita su material genético en el núcleo del huésped en dos formas: El ADN cerrado covalentemente circular (ADNccc) y el ADN que se integra con el ADN de la célula(78). Estas dos formas de almacenamiento del material genético hacen que la eliminación total del virus sea difícil(79–81).

La concentración en sangre de los antígenos virales permite predecir la respuesta al tratamiento con interferón, ya que reflejan la cantidad de ADNccc intrahepático, debido a que la producción del HBsAg, el HBeAg, la HBcrAg y el HBcAg, es, al menos, 10.000 veces la producción de virus completos a partir del ADNccc, por lo que se correlación mas directamente con la cantidad de virus dentro del hepatocitos que la carga viral o la concentración del ALT(82). En un estudio demostró que, a pesar de tener niveles de ADN viral, en sangre por debajo del límite de detección, en pacientes que recibían análogos de nucleótidos, la concentración de ADN viral a nivel del hígado era elevada, y esta se correlaciono positivamente con la concentración en sangre del HBsAg(83).

En concordancia con lo anterior, se ha visto que a menores concentraciones de estos antígenos, en pacientes con Hepatitis B crónica, inclusive sin tratamiento, existe más chance de lograr eliminar el virus o alcanzar una cura funcional (61,65,84–90).

De acuerdo con lo anterior, la cuantificación del HBsAg ha probado ser útil en el manejo de la Hepatitis B crónica. Por ejemplo, puede determinar la fase de la enfermedad puesto que en la fase de inmunotolerancia las concentraciones superan las 4 log UI/ml , cosa que no ocurre en los periodos de activación de la fase dos ($p<0.05$)(91). Con respecto a predecir la respuesta a la terapia puede determinar los individuos que al final de tratamiento no producirán respuesta serológica o viral, puesto que los individuos que reciben interferón alfa y a la semana 12 de tratamiento no logran disminuir su concentración a tienen un 95% de no tener supresión de la carga viral al final del tratamiento (62).

Por otro lado, el HBeAg, también parece ser útil para predecir de forma temprana, la respuesta al tratamiento. En una cohorte de pacientes con Hepatitis B Crónica tratados con interferón alfa convencional o interferón pegilado, los investigadores encontraron que la concentración del HBeAg tenía un área bajo la curva de 0.82 y de 0.86 a la semana 12 y 24, respectivamente, para predecir la seroconversión del HBeAg 6 meses después de suspendida la terapia (92).

Asimismo, la cuantificación del HBcrAg, puede tener un rol en monitorizar la terapia con interferón alfa para la Hepatitis B Crónica. Un estudio retrospectivo analizó 46 pacientes que recibieron interferón pegilado y fueron llevados a biopsia hepáticas, al comienzo y al final del tratamiento. En dicho estudio, se encontró que la diferencia de concentraciones del HBcrAg entre la semana 0 y 12, discriminaba entre los pacientes que revirtieron los cambios histológicos asociados a la infección y los que no, con un área bajo la curva de 0.894 (93).

Como se estableció anteriormente, los marcadores serológicos basados en la cuantificación de las partículas virales como el HBsAg, HBeAg, HBcAg y HBcrAg, podrían tener un mejor desempeño que la carga viral, para predecir la respuesta al interferón alfa a la semana 12 de haber iniciado el tratamiento, y así detener este medicamento en personas con una baja probabilidad de conseguir una respuesta(12).

Hasta el momento se reportan dos formas de interpretación de estas partículas a la semana 12 semana, en la primera se dividen los individuos, en función de un punto de corte en la concentración, siendo considerados respondedores tempranos, aquellos que tienen una concentración del antígeno por debajo de ese punto y no respondedores tempranos a los que tienen una concentración igual o mayor a ese punto establecido(20). En otro sentido, se puede valorar el delta o la diferencia entre la concentración obtenida en la semana 0, o denominada también semana de inicio de tratamiento, y la semana 12, y de esta manera, se establece como respondedores a quienes tienen una disminución en la concentración del antígeno entre estas dos semanas(10).

4. Metodología

Este trabajo se hizo bajo los metodología propuesta por Riddley para revisiones sistemáticas de estudios pronósticos (94).

La pregunta PECOT de esta revisión se muestra a continuación:

Tabla 1.Componentes de la pregunta PECOT

POBLACIÓN	EXPOSICIÓN	COMPARADOR	DESENLACE	TIEMPO
PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA EN TRATAMIENTO CON INTERFERON.	Concentraciones sanguíneas del HBsAg, HBeAg y HBcrAg, medidos a la semana 12 pos tratamiento o diferencia de concentraciones entre la semana 0 y 12	No aplica	Desenlaces primarios: Respuesta serológica Desenlaces secundarios: Respuesta viral o combinada.	al menos a la semana 48 desde el inicio del tratamiento

En el cuerpo principal de este trabajo, se muestran los resultados relacionados con el desenlace primario, los desenlaces secundarios se pueden apreciar en el *Anexo D desenlaces secundarios.* Existe una sección para cada uno de los tres factores pronósticos, el tamaño del efecto de la exposición es analizado de forma independiente para cada definición del factor pronóstico y del desenlace. Ver sección *4.3 tipo de factores pronósticos y 4.4.1 Desenlace primario.*

4.1 Criterios para considerar estudios para esta revisión

Se incluyeron estudios de cohorte prospectivos, retrospectivos o ensayos clínicos que evaluaran la utilidad pronóstica del HBsAg, HBeAg y el HBcrAg, en pacientes con Hepatitis B Crónica que recibieron terapia con interferón alfa como monoterapia o en combinación con otros antivirales.

4.2 Participantes

Se incluyeron estudios que reclutaron población adulta inmunocompetente, con diagnóstico confirmado de Hepatitis B Crónica en tratamiento con interferón alfa en como monoterapia o en combinación con otros antivirales por al menos 24 semanas, que midieron el desenlace después de terminar la terapia.

No se restringió acorde al estado portador para HBeAg y se consideró como Hepatitis B Crónica a la presencia de HBsAg positivo por más de 6 meses en presencia de una concentración de ALT superior al límite normal definida por el autor del estudio o evidencia de daño hepático por otro metodología .

Todos los estudios que incluyan pacientes con falla hepática aguda o cirrosis descompensada fueron excluidos. Así mismo, las cohortes de pacientes que incluyeron individuos con co infección con otros virus hepatotropos no fueron tenidos en cuenta.

4.3 Tipo de factores pronósticos

Se incluyeron estudios que determinaron la concentración sérica del HBsAg, HBeAg, el HBcrAg y el HBcAg a la semana 12 de tratamiento con interferón como monoterapia o como parte de la terapia combinada con otros antivirales en pacientes con Hepatitis B Crónica. Acorde a la literatura médica la medición de estos factores pronóstico se puede realizar mediante la técnica de electroquimioluminiscencia o quimioluminiscencia, interpretando los resultados de forma dicotómica, pacientes con el factor pronóstico e

individuos sin el factor pronóstico a partir de la concentración absoluta del antígeno, o bien en función del cambio en su concentración, entre la semana 0 y 12 de tratamiento.

De esta forma, para la primera aproximación, se establece que el factor pronóstico se encuentra presente siempre que se reportó una concentración absoluta inferior al límite de referencia a la semana 12 de tratamiento (punto de corte definido por cada autor). Por su parte, el segundo abordaje sugiere que el factor pronóstico se encuentra presente si se evidencia un cambio en la concentración del marcador (independiente de su magnitud), tomando como punto de referencia la concentración obtenida al comienzo del tratamiento o semana 0 y comparándola con aquella observada a la semana 12 de tratamiento.
De acuerdo a lo dicho, la información se presentara de forma individual para cada factor

4.4 Desenlaces

4.4.1 Desenlace primario

El desenlace primario para esta revisión sistemática fue la respuesta serológica medida por lo menos al terminar el tratamiento y es definida como la eliminación del antígeno de superficie (HBsAg), con o sin la aparición simultanea de anticuerpos contra el HBsAg. Igualmente, acorde al estado portador del HBeAg de la población participante, se considerará la eliminación simultánea del antígeno e (HBeAg), con o sin sus anticuerpos. El tiempo de medición fue al menos a las 48 semanas de seguimiento o posterior.

Se seleccionó como desenlace principal a la respuesta serológica, dado que la desaparición de estos antígenos, se asocia a un menor riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma, así como también los consensos y guías internacionales lo consideran como una cura al menos en términos funcionales, por lo ya mencionado en el desarrollo del marco teórico.

4.4.2 Desenlaces secundarios

Respuesta viral sostenida
La respuesta viral sostenida es definida como la supresión de la carga viral, después de la terapia, durante el periodo de seguimiento.

Respuesta combinada
La respuesta combinada es considerada cuando el desenlace del estudio sea la combinación entre una respuesta viral y serológica

4.5 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Con el apoyo de un especialista en información, se construyó una estrategia utilizando términos en lenguaje libre y controlado, operadores boleados y de proximidad junto a trinchadores. La sintaxis fue completada con operadores de campo adaptados para las bases de datos consultadas (Ver anexo A). Para la detección de estudios pronósticos, se usaron los filtros publicados por Wilczynski et al (95), sugerido por el grupo de métodos en estudios pronósticos de Cochrane, los cuales fueron adaptados para cada base de datos. La búsqueda de la información se realizó en MEDLINE, EMBASE y CENTRAL, sin restricción por tipo de idioma o fecha de publicación. La pesquisa se actualizó en 07 de junio de 2021 y también se extendió a otras fuentes de información, como lo son las referencias de los estudios incluidos y el contacto con expertos en la materia.

4.5.1 Otras fuentes

Con el ánimo de identificar estudio en curso y no publicados, se consultaron como fuentes de búsqueda: Open Grey, ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov/), WHO International Clínica Trials Registry Platform (ICTRP) y se revisaron los resúmenes de conferencia de la

Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL), la Asociación American para el estudio de la enfermedades del Hígado (AASLD) y de la Sociedad Colombia de Gastroenterología.

4.6 Selección de los estudios y extracción de datos y análisis

Dos autores, Álvaro Burgos y Carlos Grillo, examinaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes recuperados de la estrategia de búsqueda para determinar los estudios potencialmente relevantes para la revisión. Estos dos autores realizaron la lectura independiente de todos los estudios potencialmente relevantes en texto completo para escoger los estudios incluidos. Tanto en la selección por titulo y resumen, como en la de los estudios por texto completo, los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso de los dos revisores. Se presenta un diagrama de flujo PRISMA para mostrar el proceso de selección de los estudios (Figura 1). Adicionalmente, en el Anexo B: Estudios excluidos se enumeraron todos los artículos excluidos según la evaluación del texto completo y los motivos de la exclusión.

4.6.1 Extracción y manejo de los datos

Previo diseño de un formato de recolección de información, dos autores extrajeron los datos de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión hasta llegar a un consenso. Los datos extraídos siguieron los preceptos sugeridos por la lista de chequeo CHARMS (CHecklist for critical Appraisal and data extraction for Systematic Reviews of prediction Modeling Studies) (96)cuyos dominios se muestran. continuación:

Tabla 2. Dominios de la lista de chequeo CHARMS

Item	*Contenido*
Información general	Autor, título, fecha de publicación, país, lenguaje, Tamaño de muestra, periodo de reclutamiento, lugar de reclutamiento y contexto
Fuente de los datos	Tipo de diseño de estudio

Participantes	Criterios de inclusión, Criterios de exclusión Descripción general de la línea de base de los pacientes, Terapia suministrada
Factor o factores pronóstico	Marcadores serológicos medidos. Momento de la medida del marcador. Definición del marcador pronóstico
Reporte de resultados	Definición del desenlace Tiempo de medición del desenlace .

Para los estudios incluidos, un autor ingresó los datos en la Plataforma Google Forms y un segundo autor verificó su exactitud. Cuando la información sobre cualquier estudio no fue clara, se intentó establecer contacto con los autores de los estudios primarios para obtener más detalles. Para cada estudio pronóstico se extrajo y registró la información directamente en un formulario de recolección; en los casos de informes múltiples, se extrajo los datos de cada informe por separado y luego se combinó la información en un solo formularios de recolección de datos.

4.7 Evaluación de la calidad metodológica

Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos, implementando para ello los criterios descritos por el grupo Cochrane de Métodos Pronósticos. Para revisiones sistemáticas de estudios pronóstico, el Cochrane de Métodos sugiere la aplicación del instrumento QUIPS (Quality In Prognosis Studies) (97). Cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso. Los autores de la revisión que evaluaron el riesgo de sesgo en los estudios incluidos fueron expertos en el tema o en metodología.

Tabla 3. Dominios evaluados para el riesgo de sesgo

Dominio de la herramienta	*Juicio*
Participantes del estudio	• Adecuada participación en el estudio, por los potenciales elegibles • Adecuada descripción de las caracteristicas de base • Adecuada descripción de la fuente, o población de interes • Adecuada descripción del marco ,muestral y reclutamiento • Adecuada descripción del periodo y lugar • Adecuada descripción de los criterios de inclusión y exclusión
Desgaste del estudio	• Adecuada tasa de respuesta para los participantes del estudio • Descripción de los intentos para recolectar la información sobre los participantes perdidos • Las razones para las pérdidas al seguimiento son suministrado • Posiblemente no haya diferencias entre los participantes perdidos y los que completaron el estudio.
Medición del factor pronóstico	• Una clara definición del factor pronóstico es dada • El método de medición del factor pronóstico es la misma para todos los participantes • Una proporción adecuada de la muestra de estudio tiene información completa para el factor pronóstico • Un método apropiado de imputaciónñon es usado para los datos perdidos sobre el factor pronóstico
Medición del desenlace	• Un definición clara sobre el desenlace es provista • El método de medición del desenlace es adecuado y reproducible • El método de medición es el mismo para todos los participantes del estudio.

Manejo de los factores de confusión	• Otros factores pronósticos (covaribles) son medidos • Una definición clara de las covariableses provistas • El contexto y el método de la medición de las covariableses el mismo para todos los participantes. • Para los datos faltantes,el método de imputación es adecuado • El diseño del estudio tiene en cuenta las covariables importantes • El análisis estadístico tiene en cuenta todas las variables del estudio.
Análisis estadístico y reporte de los datos	• Existe suficiente información para evaluar la pertinencia del análisis. • La estrategia para la construcción del modelo es apropìada y está basada en un marco conceptual o modelo • El modelo estadístico es adecuado para el diseño del estudio • No hay reporte selectivo de los resultados.
Nivel de sesgo	
Bajo riesgo	La relación entre el factor pronóstico es similar entre los participantes analizados, los posibles elegibles no participantes y los individuos perdidos durante el seguimiento , asi como tambien, el factor pronóstico es medido de forma similar entre todos los participantes, sin importar otras variablesy la forma de analizarlo fue con un punto de corte establecido o como variables continua. También se hizo control de la confusión y el análisis y modelo estadístico es evaluable y adecuada
Alto riesgo	La relacion entre el factor pronónstico es dfientes entre los participantes analizados y los posibles elegibles no participantes y los individuos perdidos durante el seguimiento. Así como también, el factor pronóstico no es medido de forma similar entre todos los participantes, las variables de confusión modifican la probabilidad de medición del factor pronóstico y el desenlace, no hay claridad o la metodología para elegir el punto de corte no es adecuada y puede haber sesgo de

	reporte selectivo.Tampoco, hubo control de la confusión ni un adecuado análisis estadístico.
Riesgo intermedio	Cuando el juicio del riesgo de sesgo, no cumpla con los criterios de bajo o alto riesgo, se considerará riesgo intermedio.

4.8 Medidas de asociación y análisis estadístico

Dada la naturaleza de los datos, los resultados se presentan utilizando como medida de asociación a la Razón de oportunidades (OR) junto a sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. Se implementó metanálisis de efectos aleatorios para producir un resumen ponderado del efecto(94), dado qué, clínicamente, se esperaba algún grado de heterogeneidad entre los estudios. El metanálisis representa el efecto combinado de los datos brutos cuando las estimaciones ajustadas del efecto no estuvieron disponibles. Para lograr combinar efectos ajustados o que sean producto de una regresión logística, se usara el método genérico inverso de la varianza(94). Para este cálculo se requiere la transformación logarítmica del OR y su error estándar, este ultimo es obtiene a partir de los intervalos de confianza del OR.

Se evaluaron OR univariados y ajustados para evaluar la asociación del factor pronóstico con el desenlace. El factor pronóstico fue dicotomizado en presente o ausente, de acuerdo a lo mencionado en sección *4.3 Tipo de factores pronósticos*. Por lo anterior, se analizaran de forma independiente los reportes en los cuales el factor pronóstico sea el delta entra el inicio del tratamiento y en los que el factor pronóstico sea una concentración absoluta determinada por los autores del estudio.

Todo el análisis será hecho en el software R será usado para el meta análisis, con los *paquetes dmeta, metafor, meta y robivs*(98).

4.9 Investigación y descripción de la heterogeneidad

Se analizo la heterogeneidad estadística buscando fuentes clínicas y metodológicas y se uso el estadístico I^2 y tau^2 para cuantificarla. Las posibles causas de heterogeneidad fueron exploradas en el análisis de subgrupos. Se consideró heterogeneidad significativa a partir de I^2 mayor al 80% y aceptable hasta el 50%.

4.10 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad de acuerdo con el diseño de los estudios y al riesgo de sesgo de cada uno de los estudios, mediante un funnel plot para representar el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado.

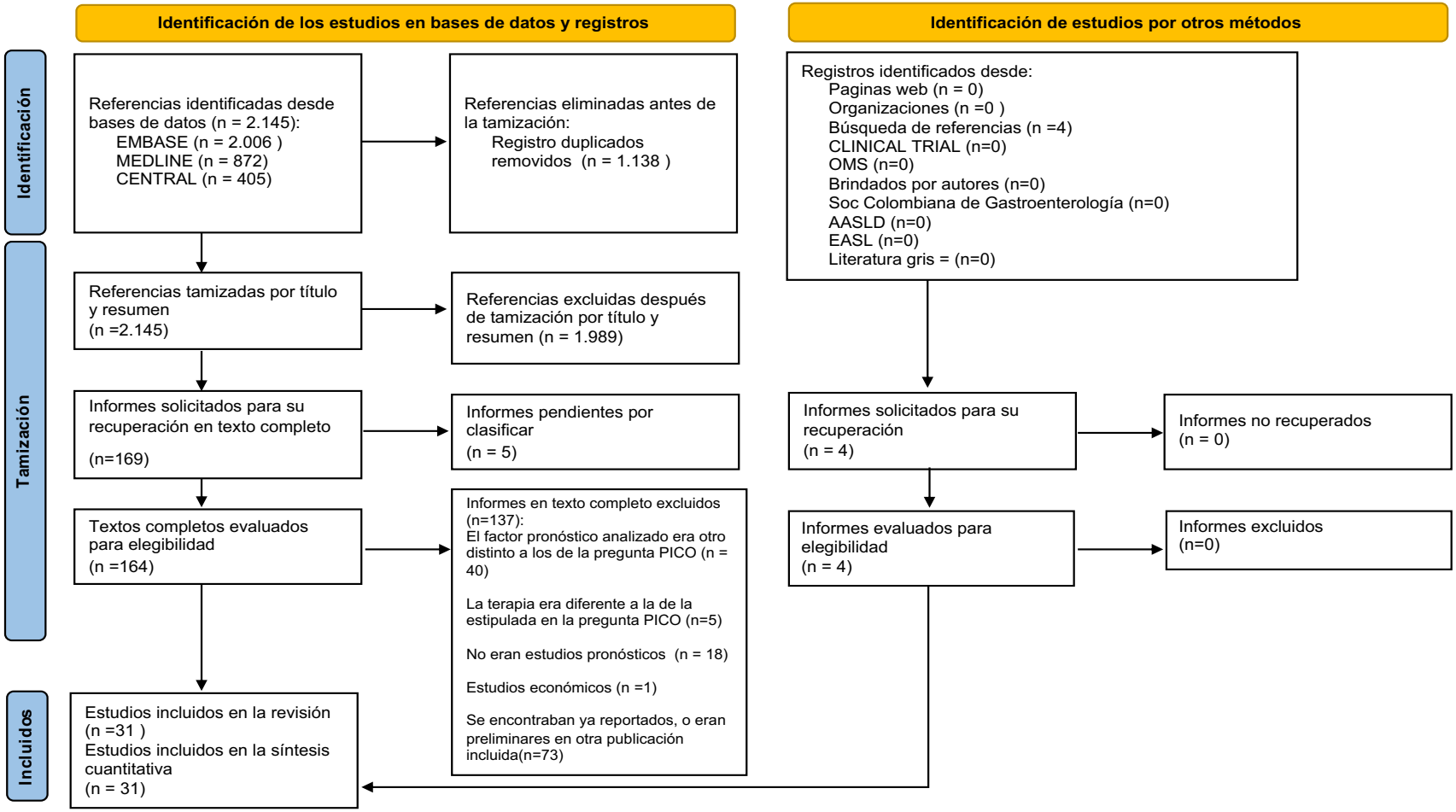
4.11 Síntesis de la Evidencia

Se aplicó la metodología de GRADE modificada para estudios pronósticos. La fuerza de la evidencia fue clasificada como alta, moderada, baja o muy baja, considerando la fase de investigación, la validez interna, el tamaño y la precisión del efecto, la heterogeneidad, generalización y el reporte de sesgo (99).

5. Resultados

5.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda se llevó a cabo en EMBASE, MEDLINE y CENTRAL. Esta búsqueda arrojó 3.283 registros, de los cuales 2.145 eran originales y 1.138 duplicados. Con la aplicación de los criterios de inclusión y de exclusión a los títulos y resúmenes se obtuvieron 169 referencias para ser evaluadas con texto completo, de estas 5 no pudieron ser recuperadas. Con la evaluación del texto completo, se excluyeron 137 informes, por las siguientes razones: 40 evaluaron un factor pronóstico diferente a los del objetivo de esta revisión, en cinco estudios la terapia usada no correspondía a la de esta revisión, 18 no eran estudios pronósticos, uno era una evaluación económica y por último, 73 eran publicaciones que ya se encontraban dentro de los estudios incluidos o eran resúmenes parciales de estos (Figura 1.). (Ver anexo 2: Estudios excluidos).En total, por la búsqueda en bases de datos se obtuvieron 27 estudios. Adicionalmente, se exploró otras fuentes como Clinical Trial, el registro de ensayos clínicos de los Organización Mundial de la Salud, en paginas de sociedades científicas como la de la Sociedad Colombiana de Gastroenterología, la de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) y la de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), literatura gris en OpenGray y Google Scholar y búsqueda de referencias de otros estudios publicados, esta última reporte 4 referencias, las cuales fueron incluidas(Figura 1.).



Tomado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/

Figura 1.Diagrama PRISMA que resume los resultados de la búsqueda y el proceso de selección de los estudios. AASLD: Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado.

5.2 Estudios incluidos

5.2.1 Diseño de los estudios

Nueve estudios usaron como fuente ensayos clínicos aleatorizados, para realizar estudios de cohorte pronósticos prospectivos (56,65,100–106) y 22 estudios fueron diseñados como estudios de cohorte desde el inicio (88,90,93,107–125). De estos últimos, 15 fueron prospectivos (88,90,107,108,110–113,115–118,122,125) y 7 retrospectivos (93,114,120,121,123,124,126).Ver Anexo B.

En total los 31 estudios recolectaron 5617 pacientes, el estudio con mayor tamaño de muestra tuvo 1693 individuos(108) y el de menor tamaño 19 (117). En relación a la ubicación geográficas de los estudios, en China se realizaron 13 estudios (65,93,106,107,109–111,114,116,120,124–126);cinco en Tailandia (90,102,118,123,127), dos en Taiwán (112,113) , y un estudio en cada uno de los siguientes países: Italia (121), Rumania(122), Grecia (115) y Alemania(117); 5 fueron multi-céntricos (56,100,101,105,108) y el estudio de Moucari 2008 (88) no reportó el lugar de realización. En su totalidad los estudios fueron realizados en instituciones en las cuales se contaba con centros especializados en patología hepática o enfermedades infecciosas.

5.2.2 Participantes

Los 31 estudios reclutaron pacientes adultos con edades entre los 25 y 44 años de edad, quienes estaban diagnosticados con Hepatitis B crónica. La presencia de un HBsAg detectable por más de 6 meses en suero fue la definición de Hepatitis B crónica usada por todos los estudios, a excepción de tres (108,119,121), los cuales la definieron, en base a la indicación de tratamiento para la enfermedad en cuestión.

Siguiendo con lo anterior, 16 estudios incluyeron exclusivamente población con hepatitis B crónica HBeAg positivo(56,65,90,93,101,103,105,106,109,110,116–118,120,124,126); y

10 estudios (104,107,111,112,121,128–132) reclutaron únicamente individuos con hepatitis B crónica con HBeAg negativo. Adicionalmente, cinco estudios (108,113,114,123,125). reclutaron participantes independientemente de su estado portador para HBeAg, contando de esta forma pacientes HBeAg positivos y negativos.

Los estudios realizados en individuos con HBeAg positivo incluyeron pacientes con carga viral mayor a 10.000 copias/ml(56,65,90,93,101,103,105,106,109,110,116–118,120,124,126), entretanto los estudios realizados con pacientes HBeAg negativo, reclutaron pacientes con carga viral por encima de las 2000 copias/ml (88,100,102,104,107,111,112,115,121,122). Los estudios realizados en las dos poblaciones, no tenían establecido un umbral de copias del virus (108,123) como criterio de inclusión, o bien se determinó de acuerdo a la presencia o ausencia del HBeAg (108,113,114,123,125).

En lo que respecto, a la presencia o no de daño hepático, 30 estudios incluyeron participantes con elevación de la ALT entre uno y dos veces el límite superior de lo normal para el laboratorio (56,92,93,103–110,112–114,117,120,121,124,125,128–138), en tanto un estudio específico el daño hepático por biopsia(111)

Por otro lado, 25 estudios especificaron los genotipos del virus de sus participantes (56,65,88,90,93,100–106,108,109,111–113,116–118,121,123,124) y todos reportaron los genotipos B y el C con un rango de frecuencia entre el 9 y el 78.7% para el primero y del 12 al 89% para el genotipo C; 11 estudios (56,103–106,108,129,130,133,134,138) detectaron el genotipo D y su porcentaje se ubicó entre el 0.25% al 93%;Asimismo, 11 especificaron (56,103–105,108,111,112,117,129,130,138) la frecuencia de infección por el genotipo A y esta varió entre el 1 y el 34%. Dos estudios (121,130)mencionaron al genotipo E y uno de ellos reclutó exclusivamente pacientes con genotipo E (121).

5.2.3 Seguimiento

Cinco estudio (107,110,111,114,132) tuvieron un seguimiento de 48 semanas, dos (93,109) de 52 semanas y 18 estudios (56,92,103–106,111–113,117,120,125,129,130,132,134,136,138) 72 semanas; cinco estudios reportaron seguimientos de 96 semanas(101,121,126) y tres estudios tuvieron seguimientos de 3 y 5 años (108,112,128).

5.2.4 Terapia suministrada

30 estudios usaron interferón alfa pegilado o interferón alfa convencional como monoterapia (56,92,93,103–114,117,120,121,124,128–138); nueve estudios administraron terapia combinada de interferón alfa (56,105,108,114,120,125,128,129,133) pegilado con algún análogo de nucleótido/nucleósido.

En relación a la dosificación y duración del tratamiento, la dosis de interferón pegilado fue de 180 μg o 1.5 μg por kg a la semana por un periodo de entre 24(107) a 96(104) semanas y el interferón alfa, sin PEG, fue suministrado a dosis de 5 millones UI semanales por 48 semanas(109).

En lo relacionado, a la terapia combinada de INF y análogos de nucleósidos, cuatro estudios usaron la lamivudina a dosis de 100 mg día (56,101,103,105), dos estudios, entecavir a 0.5 mg día (102,114) y adefovir 10 mg al día (114,120); la ribavirina a 1000 mg día(100) y el tenofovir 300 mg al día (125),cada uno, fue usado en un estudio. Cabe resaltar que, el estudio de Marcellin 2020 no especifica el tipo de terapia combinada usada, sin embargo informa que el 8% de sus participantes recibió terapia con análogos de nucleósidos e interferón(108).

5.2.5 Factores pronósticos medidos

Todos los estudios incluidos midieron el HBsAg, diez (56,65,105,106,109,114,118,124–126) investigaron el HBeAg y dos (90,93) analizaron el HBcrAg

La medición del HBsAg fue realizada en suero a la semana 12 mediante electroquimioluminiscencia, por dos métodos validados Architec t® HBsAg de Abbott y Elecsys® HBsAg de Roche. Para la medición del HBeAg se utilizaron 4 métodos diferentes de electroquimioluminiscencia, Elecsys® HBeAg, Architect® HBeAg, CMAI® y Axys® 2.0 de Abbott. En lo que concierne, a la medición del HBcrAg, se utilizó el método provisto por Fujirebio ®. Siguiendo con lo anterior, las concentraciones basales del HBsAg fueron reportadas entre 74 y 25.000 UI/ml; el HBeAg fue reportado entre 2 S/CO y 1.000 S/CO; el HBcrAg entre 74.131.024 y 125.892.541 UI/ml.

5.2.6 Definición del factor pronóstico y respuesta temprana

Antígeno de superficie cuantificable

En los estudios realizados con pacientes HBeAg positivos, para analizar la concentración sérica del HBsAg a la semana 12 de tratamiento como factor pronóstico, la variable fue dicotomizada, de dos maneras diferentes. La primera se realizó, en función de los niveles medidos del HBsAg, dividiendo a los individuos en aquellos que presentaron concentraciones por encima y debajo de los 1.000 hasta los 20.000 UI/ml. A los individuos que se encontraban por debajo de dichos umbrales, se los consideraba respondedores tempranos al tratamiento.

Siguiendo con lo anterior, la segunda manera se consideró a los individuos con el factor pronóstico aquellos que tuvieran una disminución en la concentración del factor pronóstico, entre la semana 0 y 12. Los umbrales para definirla se establecieron entre cualquier disminución hasta 31 U/ml.

Antígeno e cuantificable

La concentración sérica HBeAg a la semana 12 fue analizada de forma similar al HBsAg, como diferencia entre la semana 0 y 12 (65,109,125) y como un punto de corte de la concentración absoluta a la semana 12 (65,102,105,106,109,124,126).

Continuando con lo anterior, los puntos de corte usados para definir a los respondedores, respecto a variación entre la concentración basal y la semana 12 estuvieron entre 3 S/CO, hasta 500UI/ml,. Con respecto, a las concentraciones absolutas a la semana 12 usadas como umbrales usados, para definir a los individuos con respuesta temprana al tratamiento, se encontraron entre 10 S/CO y 1.000 S/CO.

Proteína relacionada con el Core

Solo dos estudios analizaron la utilidad pronóstica de la concentración del HBcrAg, a la semana 12 como factor pronóstico (90,93). Los dos estudios estratificaron (93) o dicotomizaron (93) la concentración absoluta de la semana 12. Los puntos de corte usados estuvieron entre 6.3 y 7.0 log UI/ml.

5.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El riesgo de sesgo de los estudios se encuentra resumido en la figuras 2 y 3

5.3.1 Sesgo debido a los participantes

13 estudios (56,103,106,108,109,111,112,120,124,128,129,133,138) reportaron de forma adecuada la selección de los participantes, y las características de la línea base exponían las variables de los pacientes que podrían estar relacionadas con el factor pronóstico o el desenlace. En ocho estudios (110,113,114,125,131,133,136,139) el riesgo fue moderado debido a que las características de la línea de base no reportaban los genotipos o la concentración basal de ALT. Diez estudios fueron juzgados como de alto riesgo (92,93,107,117,121,130,132,134,135,137), porqué no había claridad sobre la selección de los participantes y las características de la línea de base no se encontraban reportadas de forma adecuada.

5.3.2 Sesgo debido al desgaste

Nueve estudios (56,109,111,112,120,124,128,131,133) fueron juzgados como de bajo riesgo, ya que las pérdidas al seguimiento fueron escasas y no fueron diferentes entre los

pacientes que tuvieron una adecuada respuesta al tratamiento al final del seguimiento y los que. De otra manera,17 informes fueron juzgados como de riesgo moderado (92,93,103–105,107,108,110,113,117,129,130,132,134,135,137,138) ya que las pérdidas pudieron ser diferentes entre los pacientes con adecuada respuesta al tratamiento y los que no. Cinco (106,114,121,125,136) fueron considerados de alto riesgo debido a una tasa de pérdidas mayor al 20% o porqué no se especificaron las causas de las pérdidas, siendo posible que los individuos perdidos tengan una respuesta diferente al tratamiento y esta modifique la relación del factor pronóstico con el desenlace.

5.3.3 Sesgo debido a la medición del factor pronóstico

Solo un estudio (121) fue juzgado con alto riesgo de sesgo en este dominio, debido a que no reportó la forma de medición y no se explica el porqué del punto de corte utilizado, lo que podría modificar la distribución de la varianza del desenlace alrededor del punto de corte. Por otro lado, se consideró que 14 estudios (92,93,103,105,108,109,112–114,117,120,125,130,135) presentaban riesgo moderado, debido a que la metodología para obtener un punto de corte no fue reportada o el punto de corte usado no era el especificado por otros estudios de validación. El resto de estudios (56,104,106,107,110,111,124,128,129,131–134,136–138) fueron juzgados como de bajo riesgo de sesgo, ya que había una justificación para la utilización del punto de corte, y la definición y medición del factor pronóstico fueron reportadas adecuadamente.

5.3.4 Sesgo debido a la medición del desenlace

Cinco estudios (107,108,114,121,125) se juzgaron con alto riesgo de sesgo en este dominio, debido a la falta de una definición clara del desenlace en la sección de métodos del estudio, por lo que no se puede determinar si fue medido de forma similar a todos los participantes del estudio. Por otra parte, ocho estudios (56,93,104,106,109,117,135,137) fueron juzgados con riesgo intermedio, principalmente porqué el factor pronóstico se relaciona con el desenlace, en el sentido que, por ejemplo el desenlace era la medición del HBsAg (factor pronóstico de esta revisión) al final del seguimiento, lo que haría que la concentración a la semana 12 podría estar directamente relacionada con la medición al

final. El resto de estudios (56,103,104,108–113,124,134,136) tuvieron un juicio de riesgo de sesgo considerado bajo(92,103,105,110–113,120,124,128–134,136,138), dado que es claro que el desenlace es medido de igual forma para todos los participantes y a su vez este no está relacionado directamente con el factor pronóstico.

5.3.5 Sesgo debido a la confusión

Once estudios (93,105,107,117,120,125,130,132,135,137,138) fueron juzgados como de alto riesgo en este dominio, debido a que no se planteó la presencia de variables de confusión. En otro sentido, Ocho juzgados(92,106,114,121,128,129,131,133) como de riesgo moderado, ya que al menos se hacía distinción de una variable de confusión y 11 (56,103,104,108–113,124,134,136) juzgados como de bajo riesgo de sesgo, dado que se plantearon estrategias para disminuir la confusión.

5.3.6 Sesgo debido al análisis estadístico y reporte

Quince estudios (56,93,103,105,107,114,117,120,125,128,130,132,133,135,137) fueron juzgados como de alto riesgo para este dominio, debido a la falta de un plan de análisis estadístico con un modelo de asociación entre el factor pronóstico y el desenlace, además hubo presencia de reporte selectivo de los resultados, ya que había diferencias entre lo planteado en la sección de metodología y lo estipulado en los resultados. Asimismo, Cinco informes(92,110,129,131,138) tuvieron riesgo moderado de sesgo, al no plantear un modelo estadístico para interpretar la asociación entre el factor pronóstico y el desenlace, no obstante, este grupo de estudios no presentó reporte selectivo . Para finalizar 12 estudios (104,106,108,109,111–113,121,124,134,136) fueron juzgados como de bajo riesgo, ya que se plantearon modelos de regresión logística para analizar la relación entre el factor pronóstico y el desenlace.

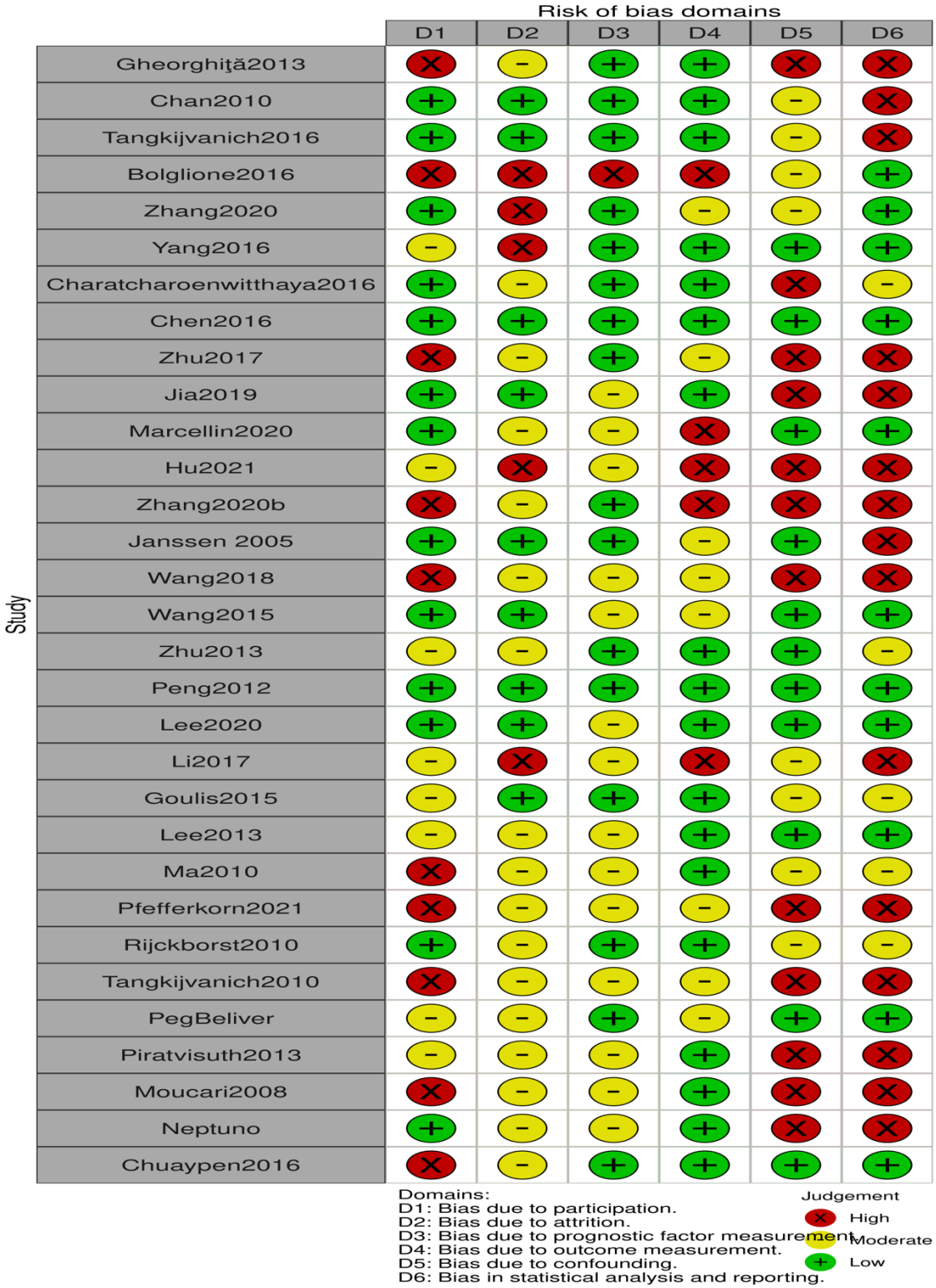


Figura 2. Figura de riesgo de sesgo: Juicio del riesgo por parte de los revisores, para cada dominio de la herramienta QUIPS, para cada uno de los estudios incluidos.

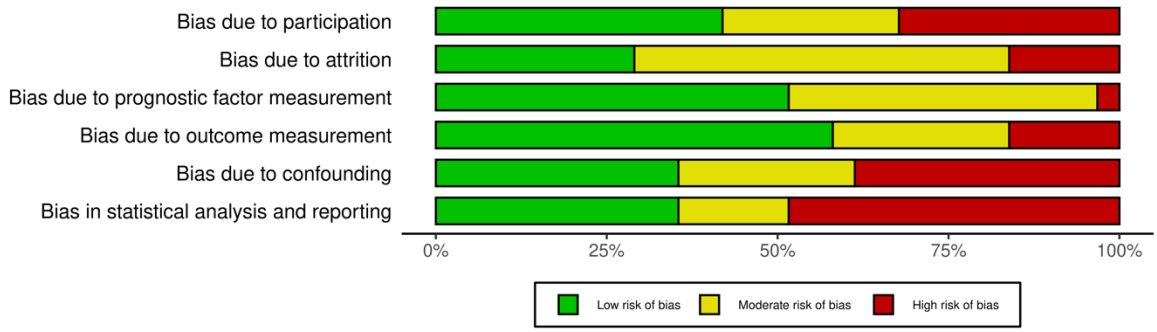


Figura 3. Figura de riesgo de sesgo: Juicio del riesgo por parte de los revisores, para cada dominio de la herramienta QUIPS, representado como porcentaje, en todos los estudios incluidos.

5.4 Calidad de la evidencia

Para los motivos para la calificación de la calidad de la evidencia ver ANEXO D: Tablas de evidencia.

5.5 Asociación pronóstica del antígeno de superficie cuantificable medido a la semana 12 y la respuesta al tratamiento

5.5.1 Respuesta serológica: Eliminación o seroconversión del HBsAg

- ***Factor pronóstico: delta del HBsAg en pacientes HBeAg negativos y positivo***

Seis estudios (56,106,108,125,128,138) analizaron la utilidad pronóstica del delta en la concentración HBsAg en términos de la frecuencia de participantes que lograron respuesta serológica. No existe certeza sobre el estimador puntal de esta exposición, debido a que la evidencia fue calificada como de muy baja calidad, por lo que tal vez podría existir una asociación entre el factor pronóstico y el desenlace(OR 6.02 IC95%3.76-9.65 I^2:0.0%, número de estudios: 6, Calidad de la evidencia: Muy baja calidad de la evidencia) (HBeAg positivo OR 10.82 IC95% 2.51-11.77 versus HBeAg

negativo OR 5.44 IC95%:2.51-11.7; valor de *p* para prueba de subgrupos 0.36) (Ver figura 4.).

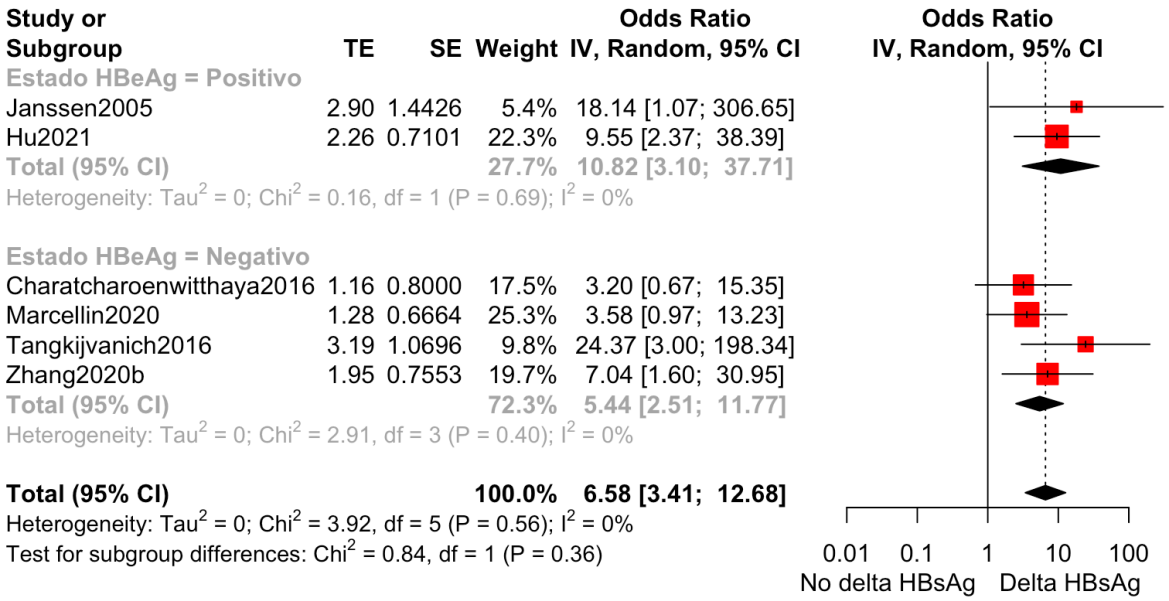


Figura 4. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBsAg y medida entre la semana 72 a 96. El factor pronóstico es definido como el delta en la concentración del HBsAg entre la semana 0 y 12 en pacientes HBeAg positivos y negativos.

- ***Factor pronóstico: Concentración del HBsAg a la semana 12***

En cuatro estudios (103,105,108,138) evaluaron el valor pronóstico de una concentración del HBsAg menor a 1500 UI/ml a la semana 12 en función de la proporción de individuos que alcanzaron una respuesta serológica determinada como la eliminación del HBsAg. Con evidencia de muy baja calidad, se muestra que una concentración por debajo de este punto, tal vez podría aumentar la posibilidad de obtener una respuesta serológica a la semana 72 de seguimiento, no obstante existe incertidumbre sobre esta asociación, dada la calidad de la evidencia (OR: 5.490, IC95%: 2.7925-10.793: 0, I^2: 0.0%, Número de estudios: 4, Calidad de la evidencia: muy baja) (Ver figura 5) .

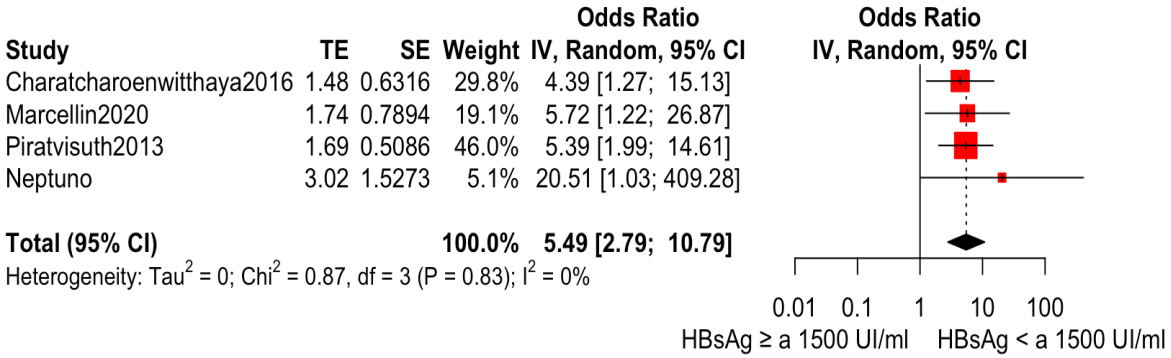


Figura 5. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBsAg y medida entre la semana 72 a 96. El factor pronóstico es determinado como una concentración del HBsAg menor a 1.500 UI/ml a la semana 12, en pacientes HBeAg positivos.

5.5.2 Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg

- ***Factor pronóstico: delta del HBsAg en pacientes HBeAg positivos***

Un estudio (109) evaluó la capacidad pronóstica del delta de HBsAg, en relación a la proporción de participantes que tuvieron respuesta serológica a la semana 52, definida como la seroconversión del HBeAg. La calidad de la evidencia fue considerada como baja por lo que no hay certeza si el delta del HBsAg podría pronosticar una respuesta serológica a la semana 52 (OR: 5.39, IC95%: 2.55-11.41, Número de estudios: 1, Calidad de la evidencia: Muy Baja) (Ver figura 6)

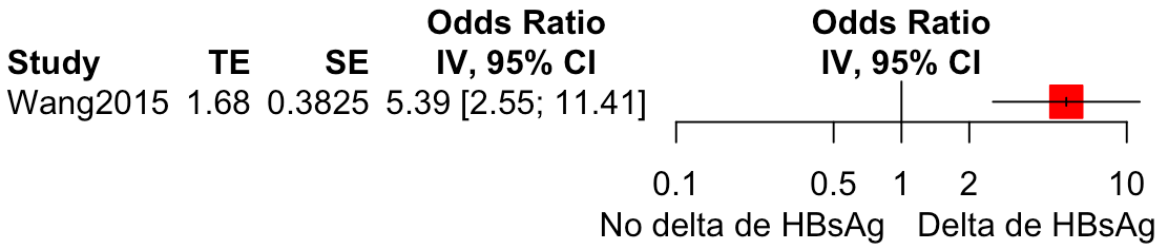


Figura 6. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBeAg y medida a la semana 52. El factor pronóstico es determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12 en pacientes HBeAg positivos..

- ***Factor pronóstico: Concentración del HBsAg a la semana 12 en pacientes HBeAg positivos***

Ocho estudios (92,103,105,106,108,109,120,137) analizaron la utilidad pronóstico de un punto de corte en la concentración HBsAg a la semana 12. Existe incertidumbre sobre si las concentraciones obtenidas por debajo del punto de corte podrían, tal vez asociarse con una respuesta serológica medida como la seroconversión del HBeAg(OR: 3.12, IC95%: 2.15-4.52, I^2: 47%, número de estudios: ocho, Calidad de la evidencia: Muy baja), medida entre la semana 52 a 192, dada que la calidad de la evidencia fue catalogada como de muy baja calidad.

Por otra parte, la heterogeneidad observada parece ser explicada por algunas diferencias en el punto de corte utilizado para definir la presencia del factor pronóstico al interior de los estudios (valor de p de 0.02 para la prueba de subgrupos, acorde a la concentración del HBsAg (Ver figura 7).

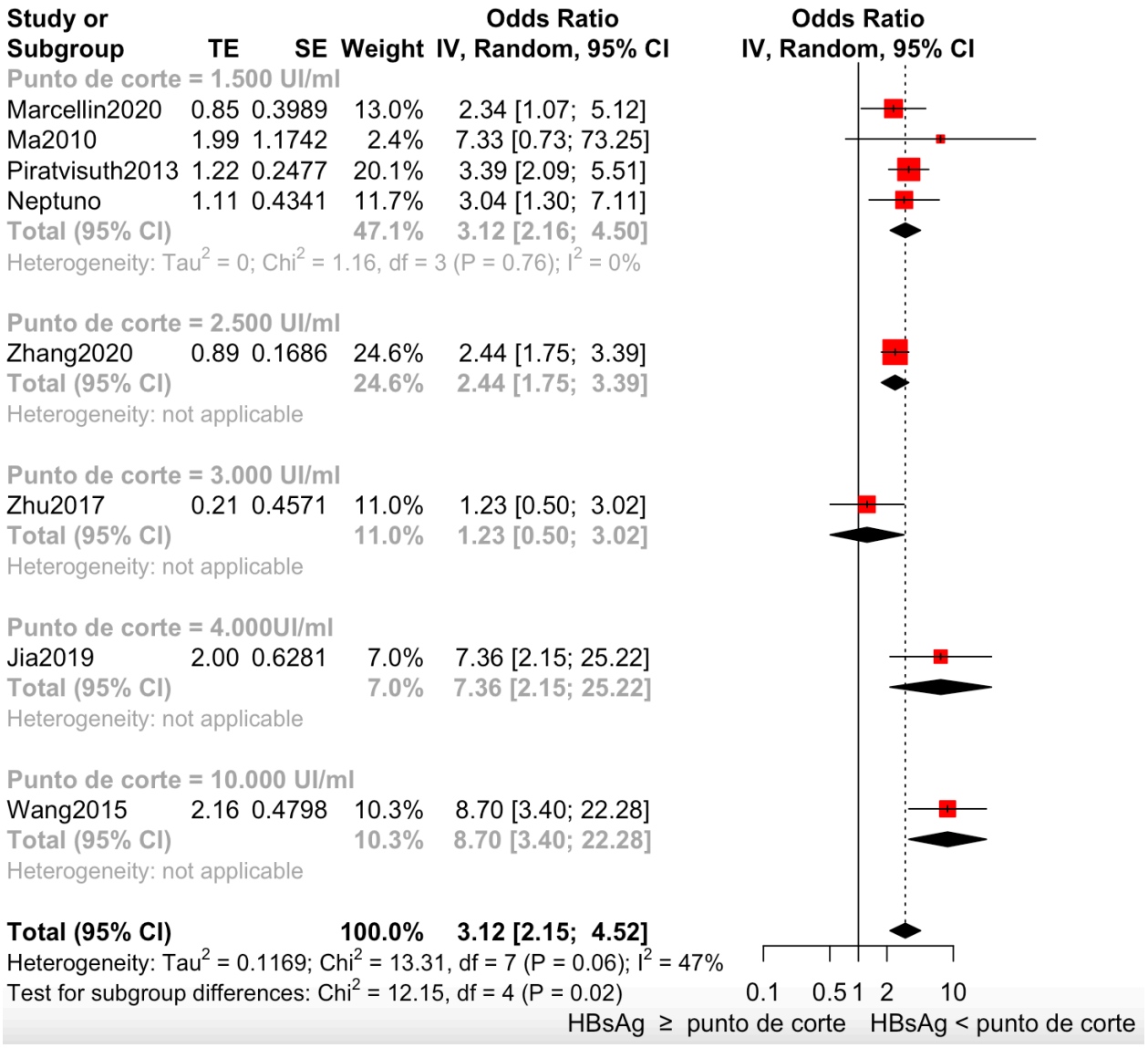


Figura 7. Respuesta serológica definida como la seroconversión o la eliminación del HBeAg medida a la semana 52 a 192. El factor pronóstico es determinado como obtener una concentración del HBsAg menor al punto de corte establecido en cada estudio, en pacientes HBeAg positivos.

5.6 Utilidad pronóstica del antígeno e cuantificable medido a la semana 12

5.6.1 Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg

- ***Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBeAg***

Un solo estudio (125) evaluó la capacidad pronóstica del delta HBeAg para eliminación del HBsAg a la semana 72 a partir de la frecuencia de tener una respuesta serológica. La evidencia sobre el efecto de una concentración menor a 500 COI/ml y su asociación a una respuesta al tratamiento es incierta, ya que la calidad de la evidencia fue considerada muy baja (OR: 7.27 IC95%: 2.0-26.411, numero de estudios: 1 Calidad de la evidencia: Muy baja), (Ver figura 13).

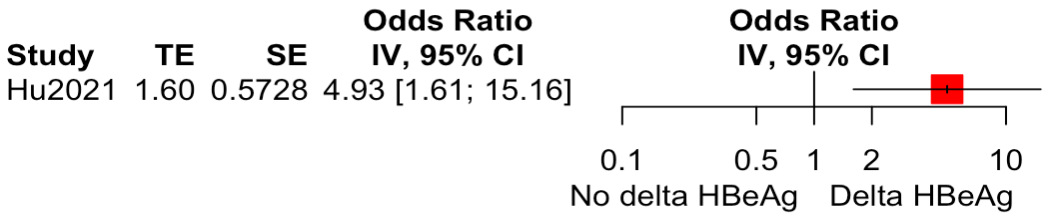


Figura 8. Respuesta serológica definida como la eliminación del HBsAg a la semana 72.El factor pronóstico fue determinado como cualquier disminución del HBeAg entre la semana 0 y 12.

5.6.2 Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg

- ***Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBeAg***

Dos estudios reportaron la capacidad pronóstica del HBeAg, en relación a una respuesta serológica, definida como seroconversión del HBeAg a la semana 52 a 72. El estudio de Zang 2020(106) encontró que una concentración menor a 16 S/CO se asocia con una respuesta serológica a la semana 72(OR:3.05 IC95%: 2.48-3.77).

En el mismo sentido, el estudio de Wang 2015 (109)encontró que una concentración menor a 250 S/CO favorece la seroconversión del HBeAg a la semana 52 (OR crudo: 27.24 IC95%: 7.89-94.06 | OR ajustado$_{(carga\ viral,\ ALT,\ edad)}$: 10.89 IC95% : 2.63-45.17).Debido a la heterogeneidad significativa del meta análisis, este no se llevó a cabo (tau^2 :0.8275 I^2 : 82%).

Para este desenlace la calidad de la evidencia fue considerada como muy baja, por lo que no existe certeza sobre el estimador puntual de esta asociación.

- ***Factor pronóstico: Delta del HBeAg***

Un solo estudio (109) evaluó la capacidad del Delta de HBeAg para pronóstica una respuesta serológica a la semana 52,definida como la seroconversión del HBeAg, y encontró, con muy baja calidad de la evidencia, que el delta de HBeAg, tal vez, podría asociarse con una respuesta serológica, sin embargo, la existe incertidumbre sobre el estimador puntual de esta asociación dada la calidad de la evidencia. (OR crudo: 12.77 IC95%: 5.6-29.14 | OR ajustado$_{(carga\ viral,\ ALT,\ edad)}$: 4.53 IC95% : 1.59-12.91),

5.7 Utilidad pronóstica de la proteína relacionada con el core

5.7.1 Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg

- ***Factor pronóstico: Delta del HBcrAg***

Un solo estudio (128) evaluó la capacidad pronóstica del HBcrAg para predecir la frecuencia de una respuesta serológica definida como la eliminación del HBsAg a la semana 192 y encontró, con muy baja calidad, que tal vez no existe certeza sobre la no asocion entre la disminución del HBcrAg entre la semana 0 y 12 y este desenlace (OR: 2.76 IC95%: 0.85-8.9, Calidad de la evidencia: Muy baja) (Ver figura 17) .

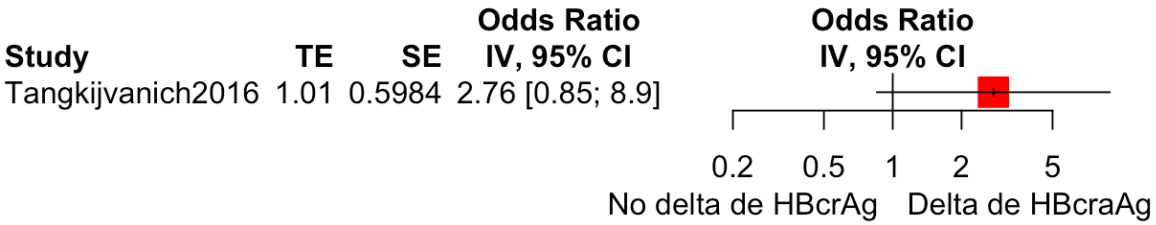


Figura 9. Respuesta serológica definida como la eliminación del HBsAg a la semana 192, en pacientes HBeAg negativos. El factor pronóstico fue determinado como una disminución del HBsAg entre la semana 0 y 12.

6. Discusión y conclusiones

6.1 Discusión

- ***Amplitud de la búsqueda***

La búsqueda para esta revisión fue realizada en 3 bases de datos, además se recurrió a otras fuentes como minería de referencias, literatura gris, estudios en curso y congresos de asociaciones dedicadas a el estudios de las enfermedades del hígado. No hubo restricciones de fecha o de lenguaje, por lo que se intento obtener toda la información disponible sobre estos antígenos virales medidos en sangre a la semana 12, en pacientes tratados con interferón.

- ***Resumen de los resultados***

Esta revisión sistemática sintetizó la información disponible sobre la utilidad pronóstica, de las concentraciones séricas medidas a la 12 semana, de tratamiento del antígeno de superficie (HBsAg), antígeno e (HBeAg) y proteína relacionada con el core (HBcrAg) en pacientes con diagnóstico de Hepatitis B crónica tratados con interferón alfa como monoterapia o como terapia combinada con otros nucleótidos, para predecir una respuesta serológica, viral o combinada . Se encontraron 31 informes que cumplían los criterios de inclusión, lo que se reflejó en un total de 5.617 individuos. Los participantes de los estudios incluidos en esta revisión fueron predominantemente masculinos con edades comprendidos entre los 24 y 56 años, provenientes de China, Taiwán, Tailandia, Europa occidental, Norte y Sur américa; los estudios fueron realizados en instituciones de tercer nivel con servicios especializados en enfermedades del hígado o infecciosas.

Con respecto a la enfermedad, esta fue definida, como la persistencia del HBsAg positivo por más de 6 meses con presencia de daño hepático determinado por biopsia o elevación de la Alanino amino transferasa. En cuanto, al estado de portador del HBeAg la mayoría de estudios fueron realizados, exclusivamente, en una de las dos poblaciones positiva o negativa y unos pocos estudios tuvieron las dos poblaciones. Hay que resaltar que la población estuvo compuesta, en su mayoría, por individuos infectados por el genotipo B y C.

La terapia suministrada fue el interferón alfa pegilado como monoterapia y solo un estudio uso interferón convencional. Con respecto, a la combinación de interferón y otros antivirales, se añadió, al interferón, análogos de nucleósidos y nucleótidos.

Los factores pronósticos de esta revisión fueron las concentraciones plasmáticas del HBsAg, HBeAg y el HBcrAg, cuales fueron medidos y cuantificados, a través de métodos basados en inmunoensayos como la electroquimioluminiscencia y la quimioluminiscencia. La interpretación del factor pronóstico, en los estudios fue dicotomizada de dos maneras. En la primera, se dividió a los participantes respecto a un punto de corte en la concentración del factor pronóstico, considerando pacientes con el factor pronóstico aquellos que tuvieron una concentración por debajo de ese punto de corte y sin el factor a todo aquel que tuviera una concentración por encima de dicho punto dado por los autores del estudio. En otro sentido, se interpretó en función de la diferencia entre la concentración medida a la semana 0 o semana de inicio del tratamiento y la concentración a la semana 12, de forma similar a la otra interpretación, se consideró el factor pronóstico como a la disminución de la concentración, de la partícula viral, entre la semana 0 y 12, y los autores de los estudios determinaron que aquellos que lograban una disminución, por encima de la determinada como punto de corte, tenían el factor pronóstico y fueron comparados con los que no

La evidencia sobre la pregunta de investigación de esta revisión sistemática fue de muy baja calidad, por lo que la incertidumbre sobre el estimador del tamaño del efecto de la exposición no permite establecer cual es su valor real. Esta afirmación aplica para los tres antígenos virales analizados y sus desenlaces, tanto primarios como secundarios.

- ***Aplicabilidad de la evidencia***

La evidencia de esta revisión fue de muy baja calidad por lo que no se puede determinar con certeza, si existe una aplicación clínica de este de tipo de factores pronósticos para pacientes adultos con diagnóstico de Hepatitis B crónica quienes se encuentren bajo tratamiento de interferón alfa, sea como monoterapia o como tratamiento combinado con análogos de nucleótidos/nucleósidos.

- ***Certeza de la evidencia***

La evidencia hallada en esta revisión es de muy baja calidad de acuerdo a la metodología GRADE, las razones se resumen a continuación. Los estudios incluidos en esta revisión fueron de diseño observacional, y las validaciones externas, tanto geográfica como temporales para generalizar los resultados, fueron escasas. Asimismo, el riesgo de sesgo evaluado con la herramienta QUIPS II fue alto o moderado, en casi todos sus dominios, sobre todo lo referente al riesgo de sesgo debido a los participantes, el relacionado con la confusión o el análisis estadístico. Para los desenlaces primarios no se encontró inconsistencia entre los estudios, en los desenlace secundarios la inconsistencia fue seria, sin embargo se encontró las fuentes de dicha heterogeneidad.

En lo que concierne a la imprecisión, los intervalos de confianza fueron amplios, tanto para los desenlaces primarios y secundarios, ya que iban desde efectos pequeños hasta efectos grandes, lo que no permitio conocer el tamaño real de la asociación. No fue posible realizar evaluación del sesgo de publicación debido a que para los desenlaces primarios no hubo mas de 10 estudios incluidos en cada meta análisis.

- ***Limitaciones y fortalezas de esta revisión de esta revisión***

Dentro de las limitaciones de esta revisión hay que destacar que no se pudo realizar análisis del sesgo de publicación y el efecto de estudios pequeños, debido a que en los meta análisis de los desenlaces primarios no hubo más de 10 estudios. Asimismo, no se evaluó directamente el efecto del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa, porque la herramienta QUIPS no cuenta con una categoría de

reporte de riesgo global de sesgo, lo que no permitió clasificar globalmente un estudio como de bajo, moderado o alto riesgo y además todos los estudios tenían falencias metodológicas importantes.

Hay que resaltar que, los resultados de los meta análisis para los desenlaces secundarios tuvieron alta heterogeneidad, principalmente dada por los puntos de corte establecidos por los autores de los estudios .Igualmente, la cantidad de estudios que reportan el efecto de la intervención ajustado fue escaso y en un meta análisis, se analizó el efecto ajustado con otros efectos no ajustados.

De la misma manera, la metodología para estas revisiones es relativamente reciente, a pesar de la gran cantidad de estudios pronósticos que existen. La aplicación de la herramienta QUIPS no tiene criterios objetivos para realizar la evaluación del riesgo y el juicio sigue siendo subjetivo.

Por otro lado, los estudios incluidos en su mayoría tenían al menos un dominio de la evaluación del riesgo de sesgo como moderado o alto, lo que hizo que la calidad de la evidencia de la revisión fuera muy baja calidad. En el mismo sentido, no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados, que permitieran conocer si realmente, suspender el tratamiento, en función de la concentración de estos marcadores, es mejor que continuar la terapia, con respecto a desenlaces de efectividad y seguridad.

Desde otra perspectiva, las fortalezas de esta revisión se enmarcan en que el protocolo fue previamente aprobado y registrado ante un comité de ética. Los criterios de inclusión y exclusión de los estudios fueron determinados de antemano y son claros, de la misma manera se planeo un análisis estadístico para síntesis cuantitativa basada en las características de los estudios pronósticos, que son altamente heterogéneos. Por otro lado, se realizó una selección pareada de los estudio por titulo y resumen, así como también lo fue la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo. La síntesis cuantitativa recogió a todos los estudios elegibles y no se excluyo a ninguno, además fue llevada a cabo a como se estableció en el protocolo. Por último, hay que destacar que se realizó evaluación de la calidad de la evidencia, para graduar el grado de confianza sobre los estimadores puntuales de la utilidad pronóstica de estos factores.

- ***Acuerdos o desacuerdos con otras publicaciones.***

Los resultados de los meta análisis de esta revisión se encuentran en la misma dirección que los publicados por Peng en 2015 y las recomendaciones brindadas por las guías de práctica clínica de la sociedad canadiense para el estudio del hígado para el manejo de la infección por el virus de la hepatitis b y el consenso del Asia Pacifico para el tratamiento de la hepatitis B, con respecto a la utilización del antígeno de superficie, con respecto a la utilidad pronóstica del HBsAg para predecir la respuesta al tratamiento con interferón alfa, a la semana 12 de haber iniciado esta molécula.

Para el HBeAg no se encontraron publicaciones similares a ésta, sin embargo la opinión de experto de Wong 2009 (140)muestra que este podría ser usado, al igual que le HBsAg para predecir la respuesta al interferón. De la misma manera, para el HBcrAg no hay publicaciones similares ni recomendaciones en las guías de práctica clínica, sin embargo dos revisiones de la literatura muestran que podría ser útil para predecir la respuesta al tratamiento con interferón de forma temprana(141,142).

No obstante, en esta revisión se muestra que existe incertidumbre sobre el estimador de la asociación entre los factores pronósticos y la respuesta al tratamiento con interferón, debido a que la baja calidad de la evidencia de los estudios aquí incluidos no permite establecer con certeza el tamaño del efecto de la asociación pronóstica, por lo tanto los resultados numéricos mostrados en la literatura actual presentan un alto nivel de incertidumbre

6.2 Conclusiones

- ***Implicaciones para la práctica clínica***

La evidencia actual sobre la capacidad pronóstica de los antígenos virales como el HBsAg, HBeAg y HBcrAg cuantificados, en sangre, a la semana 12 no permite estimar con certeza si tienen un valor clínico agregado. Debido a que la calidad de la evidencias es muy baja, lo que implica que haya incertidumbre sobre el estimador de asociación entre el factor pronóstico

- ***Implicaciones para la investigación***

Es necesario mejorar los diseños de los estudios que intentan responder esta pregunta. Se necesita la realización de ensayos clínicos, en los que los participantes sean aleatorizados a suspender o no la terapia con interferón a la semana 12, y analizar si en los pacientes con concentraciones elevadas la suspensión del interferon y el inicio de otras terapias mejora los desenlaces de cura funcional o de progresión clínica de la comparados con aquellos individuos que continuaron con la terapia de interferon. De esta manera, se podría si la utilización de estos factores tienen un valor clínico.

A. Anexo: Estrategias y bitácoras de búsqueda

Base de datos	*EMBASE*	
Plataforma	EMBASE	
Fecha de búsqueda	07/06/2021	
Rango de fecha	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguno	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	1. 'hepatitis b'/exp OR 'hepatitis b':ti,ab OR 'hep b':ti,ab OR 'hbv':ti,ab	157,837
	2. 'hepatitis b antigen'/exp	57,273
	3. (('surface' NEAR/5 'antigen'):ti,ab) OR 'hbsag':ti,ab	55,609
	4. (('core' NEAR/5 'antigen'):ti,ab) OR 'hbcag':ti,ab	6,881
	5.(('e' NEAR/5 'antigen'):ti,ab) OR 'hbeag':ti,ab	22,665
	6. (('core' NEAR/5 'related'):ti,ab) OR 'hbcrag':ti,ab	3,328
	7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	93,194
	8. #1 AND #7	56,741
	9. 'interferon alpha'/exp	88,846
	10. ('interferon*' NEAR/5 'alp*a'):ti,ab	18,186
	11. 'introna*':ti,ab OR 'roferon*':ti,ab OR 'pegasys*':ti,a	623
	12. (('peg*' NEAR/3 interferon*):ti,ab) OR 'peg*interferon':ti,ab	17,112
	13. #9 OR #10 OR #11 OR #12	99,467
	14.#8 AND #13	4,872
	15. 'stratification':ti,ab OR 'receiver operating characteristic'/exp OR 'discrimina*':ti,ab OR 'c statistic':ti,ab OR 'area under the curve':ti,ab OR 'auc':ti,ab OR 'calibration':ti,ab OR 'indices':ti,ab OR 'algorithm':ti,ab OR 'multivariable':ti,ab OR 'validat*':ti,ab OR 'predict*':ti,ab OR 'rule*':ti,ab OR ('predict*':ti,ab AND ('outcome*':ti,ab OR 'risk*':ti,ab OR 'model*':ti,ab)) OR (('history':ti,ab OR 'variable*':ti,ab OR 'criteria':ti,ab OR 'scor*':ti,ab OR 'characteristic*':ti,ab OR 'finding*':ti,ab OR 'factor*':ti,ab) AND	6,964,379

	('predict*':ti,ab OR 'model*':ti,ab OR 'decision*':ti,ab OR 'identif*':ti,ab OR 'prognos*':ti,ab)) OR ('decision*':ti,ab AND ('model*':ti,ab OR 'clinical*':ti,ab OR 'logistic models'/exp)) OR ('prognostic':ti,ab AND ('history':ti,ab OR 'variable*':ti,ab OR 'criteria':ti,ab OR 'scor*':ti,ab OR 'characteristic*':ti,ab OR 'finding*':ti,ab OR 'factor*':ti,ab OR 'model*':ti,ab))	
	16. ('therap*':ti,ab OR 'treatment*':ti,ab) AND ('guid*':ti,ab OR 'focus*':ti,ab OR 'direct*':ti,ab OR 'point*':ti,ab OR 'head*':ti,ab)	1,955,976
	17. #14 OR #16	8,277,964
	18.#14 AND #18	2,006

Base de datos	*MEDLINE*	
Plataforma	OVID	
Fecha de búsqueda	07/06/2021	
Rango de fecha	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguno	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	1. ("hepatitis B" or "hep B" or "HBV").tw. or exp hepatitis b/	9,693
	2. exp Hepatitis B Antigens/	1,071
	3. ((Surface adj5 antigen) or HBsAg).tw.	3,028
	4. ((Core adj5 antigen) or HBcAg).tw.	210
	5. ((e adj5 antigen) or HBeAg).tw.	2,442
	6. ((Core adj5 related) or HBcrAg).tw.	250
	7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	4,788
	8. #1 AND #7	3,922
	9. exp Interferon-alpha/	3,290
	10.(interferon* adj3 (alpha* or alfa*)).tw.	6,126
	11.(introna* or roferon* or pegasys*).tw.	585
	12.((peg* adj3 interferon*) or peg?interferon).tw.	3,808
	13.#9 OR #10 OR #11 OR #12	9029
	14.#8 AND #13	910
	15. Stratification.tw. or exp ROC Curve/ or Discriminate.mp. or Discrimination.mp. or "c-statistic".tw. or "c statistic".mp. or "Area under the curve".mp. or AUC.mp. or Calibration.mp. or Indices.mp. or Algorithm.mp. or Multivariable.mp. or Validat$.mp. or Predict$.ti. or Rule$.mp. or (Predict$ and (Outcome$ or Risk$ or Model$)).mp. or ((History or Variable$ or Criteria or Scor$ or Characteristic$ or Finding$ or Factor$) and (Predict$ or Model$ or Decision$ or Identif$ or Prognos$)).mp. or (Decision$.mp. and ((Model$ or Clinical$).mp. or Logistic Models/)) or (Prognostic and (History or Variable$ or Criteria or Scor$ or	357,330

	Characteristic$ or Finding$ or Factor$ or Model$)).mp.	
	16. ((therap* or treatment*) and (guid* or focus* or direct* or point* or head*)).mp.	260,308
	17. #15 OR #16	538,240
	18.#14 AND #17	377

Base de datos	*MEDLINE*	
Plataforma	CENTRAL	
Fecha de búsqueda	07/06/2021	
Rango de fecha	Ninguno	
Restricciones de lenguaje	Ninguno	
Otros límites	Ninguno	
Estrategia de búsqueda	1.(“hepatitis B” or “hep B” or “HBV").tw.or exp hepatitis b/	95,579
	2. Hepatitis B Antigens/	7,028
	3. ((Surface adj5 antigen) or HBsAg).tw.	37,509
	4. ((Core adj5 antigen) or HBcAg).tw.	4,879
	5. ((e adj5 antigen) or HBeAg).tw.	11,795
	6. ((Core adj5 related) or HBcrAg).tw.	1,971
	7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	53,370
	8. #1 AND #7	33,278
	9. exp Interferon-alpha/	29,007
	10.(interferon* adj3 (alpha* or alfa*)).tw.	33732
	11.(introna* or roferon* or pegasys*).tw.	625
	12.((peg* adj3 interferon*) or peg?interferon).tw.	7819
	13.#9 OR #10 OR #11 OR #12	47570
	14.#8 AND #13	1831
	15. Stratification.tw. or exp ROC Curve/ or Discriminate.mp. or Discrimination.mp. or "c-statistic".tw. or "c statistic".mp. or "Area under the curve".mp. or AUC.mp. or Calibration.mp. or Indices.mp. or Algorithm.mp. or Multivariable.mp. or Validat$.mp. or Predict$.ti. or Rule$.mp. or (Predict$ and (Outcome$ or Risk$ or Model$)).mp. or ((History or Variable$ or Criteria or Scor$ or Characteristic$ or Finding$ or Factor$) and (Predict$ or Model$ or Decision$ or Identif$ or Prognos$)).mp. or (Decision$.mp. and ((Model$ or Clinical$).mp. or Logistic Models/)) or (Prognostic and (History or Variable$ or Criteria or Scor$ or Characteristic$ or Finding$ or Factor$ or Model$)).mp.	4,761,019
	16. ((therap* or treatment*) and (guid* or focus* or direct* or point* or head*)).mp.	1,141,8217
	17. #15 OR #16	5,747,404
	18.#14 AND #17	811

B. Anexo: Estudios incluidos

Métodos	
Identificador	Jia2019
País de realización	China
Diseño	Cohorte retrospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero 2012 - Diciembre de 2015
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	61
Participantes	
Criterios de inclusión	Los criterios de inclusión fueron la persistencia del HBsAg positivo, antes del tratamiento, durante más 6 meses, HBeAg positivo durante más de 6 meses, sin exposición a NA o interferón (incluidas las formas convencionales y pegiladas) dentro de los 6 meses.
Criterios de exclusión	Los pacientes con enfermedades hepáticas concomitantes que incluyen infección crónica por hepatitis C o D, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, cirrosis descompensada o aquellos que consumen una cantidad significativa de alcohol (30 g / día para hombres, 20 g / día para mujeres) fueron excluido. Los pacientes también fueron excluidos si tenían evidencia de anemia (niveles de hemoglobina <11,5 g / dl, para mujeres y <12,5 g / dl para hombres), un recuento de neutrófilos <1500 células / mm3 o un recuento de plaquetas <90 000 células / mm3, al inicio del tratamiento.
Terapia administrada	Monoterapia con PEG-IFN alfa-2a. El primer período propuesto para el seguimiento se basó en la respuesta virológica temprana (EVR; disminución del ADN del VHB a <10.000 copias / ml en la semana 12). Tomamos la decisión de agregar ADV en la semana 12, basado en EVR de 12 semanas. Los pacientes que no cumplieron con la EVR de 12 semanas requirieron la adición de ADV en la semana 12. Posteriormente, los pacientes que recibieron PEG-IFN alfa-2a en monoterapia interrumpieron el PEG-IFN alfa-2a en la semana 48. Sin embargo, aquellos que agregaron ADV dejaron de Administración de PEG-IFN alfa-2a en la semana 48, pero continuaron con terapia oral de ADV. ADV(adefovir)

Edad	33 (IQR 23-57)
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
ALT	120 UI/L(13-603)
Carga viral basal	6.72 log copias/ml (DE: 1.91)
Concentración del HBsAg basal	3.89 log UI/ml (DE:0.71)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	Se midieron el HBsAg, el HBeAg y el anticuerpo del antígeno e de la hepatitis B (anti-HBe) en suero usando inmuno ensayos disponibles comercialmente (Abbott Laboratories, Chicago, IL). El valor de detección del nivel de HBsAg en suero varía de 0.05 a 250 UI / mL, y las muestras con un nivel de HBsAg> 250 UI / mL requieren una dilución de 1: 500 o más. Todas las pruebas anteriores están sujetas a un estricto control de calidad.
Definición del (los) factor pronóstico	Continuo: concentración absoluta del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 4000 UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	Semana 12
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serología: Seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Chan2010
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Febrero de 2000 - febrero 2003
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	92
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes elegibles habían sido positivos para el HBsAg durante más de 6 meses; fueron positivos para HBeAg en dos ocasiones dentro de las 8 semanas anteriores a la asignación aleatoria; y había tenido dos episodios de concentraciones séricas elevadas de alanina aminotransferasa (ALT; el doble del límite superior de la normalidad) en las 8 semanas anteriores a la aleatorización.

Criterios de exclusión	Las razones de la exclusión fueron: presencia de anticuerpos séricos contra el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o el VIH; terapia antiviral o terapia inmunosupresora dentro de los 6 meses anteriores; embarazo o medidas anticonceptivas inadecuadas; abuso de sustancias durante los 2 años anteriores; otras causas adquiridas o hereditarias de enfermedad hepática; enfermedad médica o psiquiátrica grave coexistente; enfermedad tiroidea no controlada; recuentos inadecuados de leucocitos (<3*10^9 cel/ L), granulocitos (<1.8* 10^9 cel/ L / L) o plaquetas (< 100 *10^9 cel/ L / L); evidencia radiológica o de imágenes de carcinoma hepatocelular; o enfermedad hepática avanzada con un tiempo de protrombina prolongado en más de 3 s, concentración de albúmina sérica menor de 35 g / L, bilirrubina mayor de 35 µmol / L, o antecedentes de ascitis, hemorragia por varices o encefalopatía hepática.
Terapia administrada	Régimen 1: 32 semanas de peg interferon alfa 2b 1.5 ug/kg de peso por semana y 100 mg de lamivudina por un año. Régimen 2: 48 semanas de peg inf alfa 2a 1.5 ug/kg de peso por semana
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	34 (DE:10)
ALT	134 UI/L (IQR: 48-2260)
Carga viral basal	7.69 log copias/ml (DE:1.02)
Concentración del HBsAg basal	4893 UI/ml (IQR: 10-168.200)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B:21 (23%) C: 65(71%) D:1(1%) D: 5(5%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.20 La sensibilidad del ensayo Architect varió de 0.05 a 250 UI / ml. Las muestras con un título de HBsAg superior a 250 UI / ml se diluyeron de 1: 500 a 1: 1000 para llevar la lectura dentro del rango de la curva de calibración.
Definición del (los) factor pronóstico	Continuo: Concentración del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor a 1500 UI/ml de HBsAg, a la semana 12.
Tiempo de medición	Semana 12

Desenlace	
Definición del desenlace	La respuesta combinada: seroconversión de HBeAg y ADN viral <10.000 copias/ml.
Tiempo de medición del desenlace	96 semanas

Métodos	
Identificador	Zhu2017
País de realización	China
Diseño	Cohorte retrospectiva
Periodo de reclutamiento	2008 a 2016
Seguimiento	96 semanas
Tamaño de muestra	96
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes con Hepatitis B crónica con HBeAg positivo que recibieron tratamiento con PEG-IFN-α durante al menos 48 semanas desde 2008 hasta 2016 en el Hospital Ruijin o el Hospital Huashan, se inscribieron retrospectivamente en el estudio. Los criterios de tratamiento cumplieron con las pautas de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) con respecto a la prevención y el tratamiento de la infección crónica por VHB (actualización de 2007) .
Criterios de exclusión	Los pacientes fueron excluidos del estudio si: (1) tenían co infección con el virus de la hepatitis C (VHC) o con el virus de la hepatitis D (VHD); (2) tener terapia antiviral previa; recibir terapia inmunosupresora en los 6 meses anteriores; (4) no tener suficiente muestra de suero
Terapia administrada	Régimen 1: 32 semanas de peg interferon alfa 2b 1.5 ug/kg de peso por semana y 100 mg de lamivudina por un año. Régimen 2: 48 semanas de peg inf alfa 2a 1.5 ug/kg de peso por semana
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	Respondedores:29 (IQR: 27-43) No respondedores: 29(IQR:26.5-37)
ALT	Respondedores: 146 UI/L (IQR: 96-265) No respondedores: 121 UI/L (IQR: 94-190.5)
Carga viral basal	Respondedores: 7.23 log copias/ml (IQR 5.76- 8.23) No Respondedores: 7.48 log copias/ml (IQR:6.69-8.20)
Concentración del HBsAg basal	Respondedores: 3.46 log UI/ml (IQR: 2.88-3.94) No Respondedores: 3.57 (IQR: 3.14-4.21)
Concentración del HBeAg basal	Respondedores:424.62 (31.13-1279.45) No respondedores:1123.00 (656.13-1386.22)

Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	Los biomarcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe y anti-HBc) se midieron mediante los inmunoensayos enzimáticos disponibles comercialmente (CMIA, Abbott, Chicago, IL). El valor de detección del nivel de HBsAg en suero varía de 0.05 a 250 UI / mL, y las muestras con un nivel de HBsAg> 250 UI / mL requieren una dilución de 1: 500 o más. Todas las pruebas anteriores están sujetas a un estricto control de calidad.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 3.38 log UI/ml del HBsAg o una concentración menor a 14.9 S/CO del HBeAg
Tiempo de medición	Semana 12
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral de ADN <500 UI / ml Respuesta serológica: seroconversión de HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	96 semanas

Métodos	
Identificador	Boglione 2016
País de realización	Italia
Diseño	Cohorte retrospectiva
Periodo de reclutamiento	Abril de 2008- Enero de 2014
Seguimiento	96 semanas
Tamaño de muestra	72
Participantes	
Criterios de inclusión	Pacientes con hepatitis B crónica, HBeAg negativos, con genotipo E y tratados con Peg- Interferón alfa 2a.
Criterios de exclusión	No reporta
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	30.3 (IQR:27-38)
ALT	77.5 IU/L (IQR:66-96.7)
Carga viral basal	5.3 log copias/ml (IQR:4.8-6.3)
Concentración del HBsAg basal	4.1 log UI/ml (IQR:3.8-4.2)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA

Genotipo	E:100%
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	No reporta
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener una disminución del HBsAg mayor a 0.5 log UI/ml a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml Respuesta serológica: Perdida del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	96 semanas

Métodos	
Identificador	Gheorghiţă2013
País de realización	Rumania
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	No reporta
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	57
Participantes	
Criterios de inclusión	Todos los pacientes incluidos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: los pacientes no tenían tratamiento previo y si lo tuvieron no habían presentado recaída o falla después de un curso anterior de IFN o NAS y que detuvieron la terapia durante al menos 6 meses), mayores de 18 años, Alanina aminotransferasa (ALT) Nivel entre 1 a 10 veces el límite superior de la norma (ULN), ADN del VHB por encima de 2,000 IU / ml y prueba de embarazo negativa.
Criterios de exclusión	Ningún paciente tuvo evidencia de cirrosis, carcinoma hepatocelular o HCV, HDV o coinfección del VIH.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	34 (IQR:24-41.5)
ALT	78 UI/L(IQR:38.5-133)
Carga viral basal	4.9 log copias/ml (IQR: 3.6-6.4)
Concentración del HBsAg basal	4.1 log UI/ml (IQR: 3.7-44.)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	

Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La sensibilidad del ensayo Architect varió de 0.05 a 250 UI / ml. Las muestras con un título de HBsAg superior a 250 UI / ml se diluyeron de 1: 500 a 1: 1000 para llevar la lectura dentro del rango de la curva de calibración.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml Respuesta serológica: Seroconversión del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Tangkijvanich2016
País de realización	Tailandia
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Noviembre de 2010- Abril de 2014
Seguimiento	192 semanas
Participantes	
Criterios de inclusión	Pacientes sin tratamiento previo, de 18 a 65 años con HBeAg-negativo, con hepatitis b crónica que cumplieron con los siguientes criterios se incluyeron: Antígeno de la superficie de la hepatitis B Suero positivo durante al menos 6 meses; negativos para el HBeAg y positivo para el anticuerpo anti-HBe; Nivel de ADN del Virus de la Hepatitis B más de 2000 UI / ml; Aumento de los niveles de la amino-transferasa de alanina (ALT) sobre el límite superior de lo normal entre dos y 10 veces, en al menos 2 ocasiones en los 6 meses anteriores; y sin signos de enfermedad hepática avanzada.
Criterios de exclusión	Tratamiento previo con medicamentos antivirales para C; co-infección con el virus de la hepatitis o el virus de inmunodeficiencia humana; otras causas de la enfermedad hepática; uso de drogas inyectables activo o alcoholismo; embarazo o lactancia materna; una enfermedad psiquiátrica importante; trastorno convulsivo; y condiciones co mórbidas graves y evidencia de malignidad, incluido el carcinoma hepatocelular (HCC).
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 1.5 mcg/Semana por 48 semanas Peg Interferon alfa 2a 1.5 mcg/Semana + Entecavir 0.5 mg orales por 48 semanas
Tamaño de muestra	727
Edad	28.2(DE:0.3)

Genero femenino	204(28.1%)
ALT	74 UI/L(DE: 36.2)
Genotipo	B:25(19.8%) C: 99(78.%6) Otros: 2 (1.6%)
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Carga viral basal	7.9 log copias/ml (DE: 0.03)
Concentración del HBsAg basal	3.0 log UI/ml
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia, con el HBsAg Quants II Roche Elecsys, con un nivel de detección de 5-52.000 UI/ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: Tener cualquier disminución de 0.5 log UI/ml en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml Respuesta serológica: Perdida del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	Semanas 96 y 192

Métodos	
Identificador	Yang2016
País de realización	China
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	Septiembre de 2007- Noviembre de 2009
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	233
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes fueron elegibles para el estudio P05170 si tenían entre los 18 y los 65 años de edad, tenían CHB durante al menos 6 meses, fueron positivos para HBeAg y HBsAg, presentaban un nivel de alanina aminotransferasa (ALT) entre 2 y 10 veces el límite superior normal , tenía niveles de ADN viral que excedían las 20,000 IU / ml, y no habían recibido terapia de IFN dentro de los 6 meses anteriores.
Criterios de exclusión	Los pacientes fueron excluidos si estaban coinfectados con otros tipos de virus de la hepatitis (A, C, D, o E) o VIH;

	había descompensación de la enfermedad hepática; habían recibido previamente la terapia antiviral dentro de los 6 meses previos a la aleatorización; o tenía comorbilidades preexistentes conocidas inadecuadas para la inscripción.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 1.5 mcg/Semana
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	28.5 (DE:7.9)
ALT	4* LSN (DE:1.9)
Carga viral basal	7.8 log copias/ml (DE: 0.8)
Concentración del HBsAg basal	4.2 log UI/ml (DE:0.6)
Concentración del HBeAg basal	2.6 log UI/ml (DE:0.6)
Concentración del HBcrAg basal	na
Genotipo	B: 77(45%) C: 94(55%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia, con el HBsAg Quants II Roche Elecsys, con un nivel de detección de 5-52.000 UI/m. De forma similar, el HBeAg fue cuantificado usando el kit HBeAg II Roche Elecsys, por el mismo principio de inmuno electroquimioluminisencia.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: Tener una disminución de 0.5 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: obtener una concentración menor de 10 UI/ml del HBeAg a la semana 12 Dicotomizado: Tener una disminución de 0.5 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta combinada: Seroconversión del HBsAg y ADN viral < 2000UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Charatcharoenwitthaya2016
País de realización	Tailandia
Diseño	Cohorte retrospectiva (registro nacional)

Periodo de reclutamiento	Año 2010
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	233
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes fueron elegibles para el análisis actual si tenían hepatitis B crónica con HBeAg positivo o negativo. Recibieron 180 mcg de PEG interferón alfa-2a una vez a la semana por Inyección subcutánea entre 2010 y 2011, y habían disponibles datos sobre el resultado del tratamiento a las 24 semanas posteriores al finalizar el tratamiento.
Criterios de exclusión	Tratamiento concomitante con análogos de nucleósido o nucleótido o que hayan cambiado a esta terapia ; confección con virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis D, o virus de inmunodeficiencia humana; y enfermedad hepática de otra causa.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	135 (58%)
Edad	41.6(DE:10.6)
ALT	2.56 *LSN (DE:2.09)
Carga viral basal	6.41 log copias/ml (DE:1.49)
Concentración del HBsAg basal	3.55 log UI/ml (DE:0.87)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:2 (1%) B:30 (14%) C:183 (84%) D:1 (0.5%) G:1 (0.5%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia, con el HBsAg Quants II Roche Elecsys, con un nivel de detección de 5-52.000 UI/m. También, se utilizo para cuantificar el HBsAg, el kit Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic, Wiesbaden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La sensibilidad del ensayo Architect varió de 0.05 a 250 UI / ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: tener una disminución de al menos el 10% en log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas

Desenlace	
Definición del desenlace	Desenlaces en pacientes HBeAg positivos: Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg o Eliminación del HBsAg Respuesta combinada: Seroconversión del HBeAg y ADN viral < 2000 UI/ml Desenlaces en pacientes HBeAg negativos: Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Chen2016
País de realización	China
Diseño	Cohorte retrospectiva
Periodo de reclutamiento	2010 a 2014
Seguimiento	96 semanas
Tamaño de muestra	113
Participantes	
Criterios de inclusión	Los criterios de inclusión del estudio fueron HBsAg y HBeAg, positivos durante 6 meses antes de la aleatorización; Sin tratamiento previo , Niveles normales o mínimamente elevados de la ALT; biopsia hepática con inflamación o fibrosis moderada a severa; una concentración de ADN del VHB ≥20 000 IU / ml; ningún tratamiento antes de la biopsia hepática; y tratamiento completo con peg Interferón alfa-2a
Criterios de exclusión	Criterios de exclusión: infección activa por el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana; pacientes que estaban embarazadas; pacientes con enfermedad hepática descompensada, malignidad u otra enfermedad hepática, como la hepatitis alcohólica y la enfermedad hepática autoinmune.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	37(IQR:32-44)
ALT	53 UI/L (IQR: 34-81)
Carga viral basal	6.06 log copias (4.36-6.56)
Concentración del HBsAg basal	3.69 log UI/ml(IQR: 3.39-4.61)
Concentración del HBeAg basal	ALT normal Respondedores: 1.96 log PEUI/ml (0.27-2.828) No respondedores: 2.46 log PEU/ml (1.82-2.93)

	ALT Mínimamente elevada Respondedores: 1.51 log PEUI/ml (1.40-2.8) No respondedores: 2.70 log PEIU/ml
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B:48(42%) C:65 (58%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial de Abbott. No se especifica el método de medición del HBeAg.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1.54 PE UI/ml del HBeAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 500 copias /ml
Tiempo de medición del desenlace	96 semanas

Métodos	
Identificador	Marcellin2020
País de realización	Europa, Asia, África
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Abril de 2009- Noviembre de 2014
Seguimiento	192 semanas
Tamaño de muestra	1716
Participantes	
Criterios de inclusión	Pacientes con CHB tratado con Peg interferón Alfa-2A (40kd) según el estándar de atención y etiqueta en cada país.
Criterios de exclusión	Los pacientes coinfectados con hepatitis A o C o VIH no fueron elegibles
Terapia administrada	Entre los pacientes HBeAg positivos, 697 (83%) recibieron peg interferon alfa-2a en monoterapia, 28 (3%) recibieron una combinación de peg interferon alfa-2a más terapia NA, 30 (4%) recibieron peg interferon alfa-2a como terapia complementaria y 89 (11%) recibieron otro régimen, mientras que 549 (65%) recibieron tratamiento durante al menos 48 semanas, y 149 (18%) recibieron tratamiento durante 72 semanas o más. Entre los pacientes HBeAg negativos, 753 (86%) recibieron peg interferon alfa-2a en monoterapia, 31 (4%) recibieron una combinación de peg interferon alfa-2a más terapia NA, 47 (5%) recibieron peg interferon alfa-2a como terapia adicional y 41 (5%) recibieron otro régimen, mientras que 692 (79%) recibieron tratamiento durante al menos 48 semanas, y 70 (8%) recibieron tratamiento durante 72 semanas o más

Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	843(49.12%)
Edad	HBeAg + : 31.2(DE:9.3) HBeAg-: 38(DE:10.8)
ALT	HBeAg + :179 UI/ml (DE:152) HBeAg-: 118 UI/L(DE:111)
Carga viral basal	HBeAg + :6.35 log copias/ml (DE:1.7) HBeAg-: 4.53 log copias/ml (DE:1.72)
Concentración del HBsAg basal	NA
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	HBeAg +: A:22 (9%) B:43 (18%)C:94 (39%) D:67(28%) HBeAg -: A:35 (16%) B:23 (10%) C:17 (8%) D:116(53%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	No reporta
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < UI/ml Respuesta serológica: Perdida del HBsAg Respuesta serológica: Seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	192 semanas

Métodos	
Identificador	Hu2021
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2018 - Diciembre de 2018
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	330
Participantes	
Criterios de inclusión	La hepatitis b crónica se definió como la presencia del HBsAg o del ADN de la VHB dícteles durante 6 meses, acompañado de elevación persistente de la ALT. La carga viral del Virus de la Hepatitis B debía ser de al menos 2000 IU / ml para pacientes con HBeAg negativos o al menos de 20,000 UI / ml para pacientes con HBeAg positivos. La concentración del HBsAg debía ser de por

	lo menos 1000 IU / ml en la línea de base. Todos los pacientes eran mayores de 18 años.
Criterios de exclusión	Los pacientes fueron excluidos si tenían contraindicaciones para la terapia con PEG-IFN, cirrosis hepática descompensada, disfunción renal, osteopenia o osteoporosis, habían sufrido un trasplante renal o hepático, estaban embarazadas o lactaban, o se coinfección con el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o VIH.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas Tenofovir 300 mg al día
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	Peg INF + TDF: 88(84.6%) PEG INF : 78 (73.6%) TDF: 93 (77%)
Edad	Peg INF + TDF: 29.2(DE:4.7) PEG INF : 28.9(DE:6.2) TDF: 30.5 (DE:7.1)
ALT	Peg INF + TDF: 152.1 UI/L (DE:83.5) PEG INF : 147 UI/L(DE:101.7) TDF: 131 UI/ml (DE:80.7)
Carga viral basal	Peg INF + TDF: 6.9 log UI/ml (DE:1.3) l PEG INF : 6.7 log UI/m (DE:1.4) TDF: 6.6log UI/ml (DE:1.5)
Concentración del HBsAg basal	Peg INF + TDF: 4.0 log UI/ml (DE:0.5) PEG INF : 3.9 log UI/m (DE:0.5) TDF: 3.9log UI/ml (DE:0.6)
Concentración del HBeAg basal	Peg INF + TDF: 846.5 Col/ml (337.8)
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg y el HBeAg fueron cuantificados por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial de Abbott. El cual tenia un nivel de detección para el HBsAg de 0.05 UI/ml y de 1 COI/ml para el HBeAg
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener una disminución de 1 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado : Tener una disminución de 500 COL/ml en la concentración del HBeAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serológica: Perdida del HBsAg Respuesta serologica: Seroconversion del HBeAg

Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Zhang2020b
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	2004-2008
Seguimiento	48 semanas
Tamaño de muestra	45
Participantes	
Criterios de inclusión	Se incluyeron pacientes con hepatitis b crónica HBeAg negativos sin tratamiento previo durante el periodo de 2014-2018. Los pacientes fueron de China y tenían de 18 a 65 años. Los pacientes elegibles para este estudio habían sido positivos para HBsAg durante más de 6 meses, fueron HBeAg negativos, tenían un nivel de ADN del virus de la Hepatitis B de ≥2000 UI / ml, había presentado elevación sostenida de los niveles de ALT elevada (> 2 pero ≤10 veces El límite superior del rango normal (y tenía el nivel de bilirrubina total sérico ≤2 ULN.
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Historia del tratamiento anti-VHB; coinfección con virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis D o el virus de la inmunodeficiencia humana; otras enfermedades hepáticas agudas o crónicas o enfermedad hepática descompensada; el embarazo; Enfermedad mental, enfermedad de la tiroides, enfermedad autoinmune, enfermedad retiniana, infección grave y insuficiencia cardiopulmonar grave aguda o crónica.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	Respondedores: 41.8 (DE:9.88) No Respondedores: 40.2 (DE:13.1)
ALT	NA
Carga viral basal	5.33 log copias/ml (DE.1.44)
Concentración del HBsAg basal	3.15 log UI/ml (DE:0.61)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott

	Architect Plus i200 analyzer, con nivel de detección de 0.05.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener una disminución de 1.78 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral indetectable Respuesta serológica: HBsAg < 100 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	48 semanas

Métodos	
Identificador	Janssen 2005
País de realización	Europa, Asia y norte América
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	Febrero de 2000 – Octubre de 2003
Seguimiento	192 semanas
Tamaño de muestra	266
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes con hepatitis crónica B de 16 años o mas se reclutaron después de la evaluación de su elegibilidad en el Centro de Coordinación de Pruebas. Los pacientes elegibles habían sido positivos para HBsAg durante más de 6 meses; fueron positivos para HBeAg en dos ocasiones dentro de las 8 semanas antes de la asignación al azar; y había tenido dos episodios de concentraciones de suero elevadas de amino-transferasa Alanino (alt; el doble del límite superior de la normalidad) dentro de las 8 semanas antes de la asignación al azar.
Criterios de exclusión	Las razones para la exclusión fueron: presencia de anticuerpos séricos contra el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o el VIH; terapia antiviral o terapia inmunosupresora dentro de los 6 meses anteriores; embarazo o medidas anticonceptivas inadecuadas; Abuso de sustancias durante los 2 años anteriores; otras causas adquiridas o heredadas de la enfermedad hepática; coexistiendo enfermedades médicas o psiquiátricas graves; enfermedad tiroidea incontrolada; Cuentos inadecuados de leucocitos (3* 10^9 cel / L), granulocitos (0.8* 10^9 / L), o plaquetas (100* 10^9 / L); Evidencia radiológica o de imágenes del carcinoma hepatocelular; o enfermedad hepática avanzada con un tiempo de protrombina prolongado por más de 3 s, concentración de albúmina sérica inferior a 35 g / l, bilirrubina de más de 35 mol / l, o un historial de ascitis, sangrado variceal o encefalopatía hepática.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2b 100 mcg/Semana por 48 semanas

	Peg Interferon alfa 2b 100 mcg/Semana por 48 semanas + lamivudina 100 mg al día
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	35 (DE:13)
ALT	4.3 *LSN (DE:3.5)
Carga viral basal	8.3 log copias/ml (DE:1.0)
Concentración del HBsAg basal	4.4 log UI/ml (0.6)
Concentración del HBeAg basal	2.5 log UI/ml (DE:0.7)
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:90 (34%) B:23(9%) C:39(15%) D:103 (38%) Otros: 11 (4%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect, con nivel de detección de 0.05 a 250 UI/ml. El HBeAg fue medido con inmuno electroquimioluminisencia por medio del kit Cobas Elecsys HBeAg con rango de detección de 0.2 a 100 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal Continuo: Concentración absoluta del HBeAg y el HBsAg a la semana 12. Se hace análisis de los desenlaces por el genotipo viral
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta combinada: Seroconversión del HBsAg y ADN viral < 2000 copias/ml Respuesta serológica: Perdida del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas 192 semanas

Métodos	
Identificador	Wang2018
País de realización	China
Diseño	Cohorte
Periodo de reclutamiento	Enero de 2012-Dicembre de 2014
Seguimiento	52 semanas

Tamaño de muestra	31
Participantes	
Criterios de inclusión	Estos pacientes fueron positivos para HBsAg durante más de seis meses, fueron HBeAg positivos, habían elevado persistentemente elevado Alanino de alanina aminotransferasa (ALT) (> 2 veces el límite superior del rango normal) dentro de los seis meses anteriores a la terapia de PEG-Interferon. , y tenía un nivel de ADN del virus de la hepatitis B de más de 100.000 UI/ml.
Criterios de exclusión	No reportan
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	27.16(DE:4.54)
ALT	248.32UI/L(DE:107.65)
Carga viral basal	7.8 log copias/ml (0.64)
Concentración del HBsAg basal	4.11 log UI/ml (0.63)
Concentración del HBeAg basal	
Concentración del HBcrAg basal	7.87 log UI/ml
Genotipo	B:14(45%) C:17(55%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys VR HBsAg Quant, con un rango de detección de 0.05 a 52.000 UI/ml. El HBcrAg fue medido El HBsAg fue cuantificado por medio de inmuno electroquimioluminisencia con el kit enzyme immunoassay (CLEIA).
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	52 semanas
Tiempo de medición del desenlace	100%

Métodos	
Identificador	Wang2015
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Marzo de 2008 a Junio de 2013
Seguimiento	52 semanas
Tamaño de muestra	147

Participantes	
Criterios de inclusión	Se incluyeron pacientes con HBsAg, en suero positivo por mas de 6 meses: con ADN viral mayor a la 10000 copias/ml; ALT persistente elevada sobre las 40 U/ml y no haber recibido tratamiento con interferón antes del estudio .
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión fueron: contraindicaciones al tratamiento IFN-α,Tratamiento con análogos de nucleótidos, infección con Virus de inmunodeficiencia humana o hepatitis C o D, enfermedad hepática crónica autoinmune, trastornos hereditarios, alcoholismo, o abuso de drogas; Los pacientes fueron excluidos sino alcanzaron 24 semanas de tratamiento IFN-α1B.
Terapia administrada	Interferón alfa 1b 5 millones de UI semanales por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	25(DE:0.56)
ALT	214.25 UI/L (DE:17.38)
Carga viral basal	7.16 log copias/ml (0.07)
Concentración del HBsAg basal	4.11 log UI/ml (0.07)
Concentración del HBeAg basal	2.55 log S/CO
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B: 85(58%) C:55(37.4%) Otros: 7(4%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg y el HBeAg fueron medidos mediante inmuno electroquimioluminisencia con los kits comerciales de Abbott. Para el HBsAg el nivel de detección fue de 0.05-250 UI/ml Architect, para el HBeAg no se reportaron mas datos sobre el método de medición.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 10000 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: Tener una disminución de 0.5 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: obtener una concentración menor de 250 S/CO UI/ml del HBeAg a la semana 12

	Dicotomizado: Tener una disminución de 1 log UI/ml en la concentración del HBeAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serológico: seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	52

Métodos	
Identificador	Zhu2013
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Julio 2007 – marzo 2002
Seguimiento	48 semanas
Tamaño de muestra	21
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes habían sido positivos para el HBsAg por mas de 6 meses, tenían niveles de ADN viral mayor a 105 copias / ml y niveles de aminotransferasa alanina (ALT) superior a 2 veces, el límite superior de la normalidad, o la biopsia había mostrado una inflamación / fibrosis significativa. Todos los pacientes Había recibido Peg interferon Alfa-2A o Entecavir Monoterapia por más de 48 semanas.
Criterios de exclusión	Se excluyeron los pacientes que tenían carcinoma hepatocelular u otras enfermedades concomitantes, incluida la hepatitis C, hepatitis autoinmunes y enfermedad hepática alcohólica.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	28.5 (DE:5.2)
ALT	191 UI/L (DE: 149.1)
Carga viral basal	7.31 log copias/ml (DE: 0.83)
Concentración del HBsAg basal	3.83 log UI/ml (DE:0.58)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue medido mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys . El cual tiene un rango de detección entre 5 y 52.000 UI/ml.

Definición del (los) factor pronóstico	Continuo: Concentración absoluta del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 10.000 copias/ml Respuesta serológica: Perdida o seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	48 semanas

Métodos	
Identificador	Peng2012
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Noviembre de 2004 Julio de 2009
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	61
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes con hepatitis b crónica : fueron considerados para la terapia con Peg interferón de Alfa-2A si cumplían con los siguientes criterios: (i) EDAD entre los 18 años y lo 70 años; (ii) HBsAg positivo en suero durante al menos 6 meses; (iii) HBeAg negativo con o sin la presencia de anticuerpo anti-HBE durante al menos 3 meses; (iv) Niveles séricos de ALT mayores a dos y menores a 10 veces el el límite superior de lo normal (ULN; 40 IU / L) dos veces a los 3 meses de diferencia; (v) Niveles de ADN viral sérico mayores a 10 000 copias / ml; y (vi) una biopsia hepática que muestra los hallazgos compatibles con CHB dentro de los 12 meses anteriores a la evaluación.
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión fueron los siguientes: enfermedad hepática definida; evidencia de HCC; enfermedad médica o psiquiátrica coexistente; co-infección con el virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis D o el virus de la inmunodeficiencia humana; Historia de abuso de alcohol o drogas; Historia de terapia previa con interferón o análogos núcleos(t)idos anterior (t) terapia para la HBC dentro de los 6 meses anteriores a la evaluación. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito, y este estudio retrospectivo fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Hospital.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Edad	43.5 (DE:12.1)
ALT	78 IU/L (DE:89.5)

Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Carga viral basal	6.33 log copias/ml (DE:1.74)
Concentración del HBsAg basal	3.03 log UI/ml (DE:0.64)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B:48 (78.7%) C: 13(21.3%)
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal. Dicotomizado: obtener una concentración menor de 2.15 log UI/ml del HBsAg a la semana 12. Dicotomizado: obtener una concentración menor de 2.3 log UI/ml del HBsAg a la semana 12. Dicotomizado: tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con Dicotomizado: tener una disminución de 0.6 log UI/ml en la concentración del HBsAg, a la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: tener una disminución de 0.4 log UI/ml en la concentración del HBsAg,a la semana 12 comparado con la medición basal.
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 10.000 copias /ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Lee2020
País de realización	Taiwán
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2010 – Diciembre de 2014
Seguimiento	288 semanas
Tamaño de muestra	57
Participantes	

Criterios de inclusión	Los criterios de inclusión fueron la edad mayor a 20 años, HBsAg positivo y HBeAg negativo durante más de 6 meses antes del tratamiento, una ALT pre tratamiento igual o más de 2 veces el límite superior normal y una carga viral de referencia de más de 2000 IU / ML. Lo anterior cumplió con los criterios de tratamiento de CHB según la Asociación Asiática del Pacífico para el estudio de las Directrices de Tratamiento del Hígado (APASL), así como el reembolso Política de administración nacional de seguros de salud, Ministerio de Salud y Bienestar, Taiwán
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión incluyeron los siguientes puntos: (1) coinfección con el VHC, virus de hepatitis D o virus de inmunodeficiencia humana, (2) enfermedad hepática alcohólica, (3) Enfermedades autoinmunes sospechosas con anticuerpos antinucleares (ANA) ! 1: 160, prueba positiva para anticuerpos anti musculo liso o anti-cuerpos anti-mitocondrial, (4) uso de fármaco hepatotóxico o hierba china, y (5) evidencia radiológica de cirrosis o HCC (es decir, sonograma abdominal, exploración de tomografía computarizada o resolución magnética exploraciones de imágenes).
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	48 (DE:10.4)
ALT	188 UI/L (DE:174)
Carga viral basal	5.91 log copias/ml (DE:1.39)
Concentración del HBsAg basal	3.07 log UI/ml (DE:0.8)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:1 (1%) B: 34(60%) C:17 (29%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys II con un nivel de detección de 0.05 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener una disminución del 10% en la concentración del HBsAg, a la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: Tener una disminución del 50% en la concentración del HBsAg, a la semana 12 comparado con la medición basal

	Dicotomizado: Tener una disminución del 80% en la concentración del HBsAg, a la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1 log UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml Respuesta serológica: Perdida del HBsAg Respuesta serologica: Seroconversion del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas 288 semanas

Métodos	
Identificador	Li2017
País de realización	China
Diseño	Cohorte retrospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2015- Septiembre de 2016
Seguimiento	48 semanas
Tamaño de muestra	159
Participantes	
Criterios de inclusión	Los criterios de inclusión fueron los siguientes: HBsAg positivo durante más de 6; Edad entre 18 y 65 años; Los niveles de ADN viral superiores a 20.000 UI / ml para los pacientes con HBeAg positivo y 2000 IU / ml para pacientes negativos HBeAg; y Alanino aminotransferasa (ALT) niveles entre 2 y 10 veces el límite superior de la normalidad (ULN).
Criterios de exclusión	Administración de interferón, tratamiento inmunomodulador o tratamiento con análogos de nucleótidos dentro de los 6 meses anteriores; signos de cirrosis o descompensación hepática; co-infección con hepatitis A, C, D, E o VIH; Historia del consumo de alcohol; Tasa de filtración glomerular estimada (EGFR) <90 ml / (min · 1.73 m2); alfa-feto proteína (AFP)> 100 ng / ml; el embarazo; Evidencia de HCC, enfermedades autoinmunes, enfermedad del sistema endocrino, enfermedad coronaria grave, trasplante renal, convulsiones y enfermedad psiquiátrica, la retinopatía; y cualquier otra condición médica grave.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas + Adefovir 100 mg al día Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas + Entecavir 0.5 mg al día
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	Peg INF:24(54.5%) PEG INF + ADV : 24(45.3%)

	PEG+ ETV: 31 (50%)
Edad	Peg INF:27(DE:6) PEG INF + ADV : 28(DE:6) PEG+ ETV: 28 (DE:8)
ALT	Peg INF:155.57 UI/L (DE:85.2) PEG INF + ADV : 148.57 UI/L (DE:77.5) PEG+ ETV: 158.58 UI/L (DE:876.24)
Carga viral basal	Peg INF:6.33 log copias/ml (DE:1.58) PEG INF + ADV : 5.91 log copias /ml(DE:1.55) PEG+ ETV: 5.82 log copias /ml (DE:1.61)
Concentración del HBsAg basal	Peg INF:2.04 log UI/ml(DE:0.83) PEG INF + ADV : 1.84 log UI/ml (DE:0.91) PEG+ ETV: 2.10 log UI/ml (DE:0.57)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue medido mediante inmuno electroquimioluminisencia por el kit HBsAg in vitro Diagnostic Kit, China, con rango de detección de 0.1 a 1000 UI/ml. Mientras el HBeAg fue cuantificado por medio de quimioluminiscencia con el HBeAg in vitro Diagnostic Kit, China, con un rango de detección de 2.5 a 1000 COI/ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener una disminución de 0.5 log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal Continuo: concentración del HBeAg a la semana 12 , Disminución de la concentración HBeAg, a la semana 12 comparada con la medición basal.
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serologica: seeroconversion del HBeAg , eliminacion del HBsAg, eliminación del HbeAg Respuesta viral : ADN < 500 UI/ml Continuo: Concentracion del HbeAg
Tiempo de medición del desenlace	48

Métodos	
Identificador	Goulis2015
País de realización	Grecia
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Abril de 2009- Octubre de 2010
Seguimiento	96 semanas
Tamaño de muestra	95
Participantes	
Criterios de inclusión	Criterios de inclusión: Pacientes adultos, mayores de 18 años de edad Diagnóstico de hepatitis crónica con HBeAg con enfermedad hepática compensada, evidencia de replicación viral, ALT elevada o biopsia hepática con fibrosis La hepatitis B crónica fue definida por la presencia de HBsAg y la ausencia. de HBeAg en suero durante al menos 6 meses. Además, Los pacientes debían tener nivel de ADN del VHB sérico.> 2000 IU / ML y niveles elevados de ALT, por los menos por dos meses consecutivos."
Criterios de exclusión	Criterio de exclusión: Co-infección con hepatitis A, C o D Co-infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) Disfunción hepática severa o enfermedad hepática descompensada
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	42 (DE:11)
ALT	102 UI/L (DE:90)
Carga viral basal	5.4 log copias /ml (DE:1.4)
Concentración del HBsAg basal	3.4 UI/ml (DE:0.9)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	NA
Factor pronóstico	

Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue medido mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect 2000, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal Dicotomizado: Tener una disminución del 10% log UI/ml en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal Continuo: disminución en la concentración del HBsAg, la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas 96 semanas

Métodos	
Identificador	Lee2013
País de realización	Taiwán
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2010- Julio de 2010
Seguimiento	72
Tamaño de muestra	74
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes eran positivos para el HBsAg durante más de 6 meses y los pacientes que recibieron la terapia de PEG-IFN cumplían los criterios de tratamiento para la hepatitis b crónica, de acuerdo a la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del hígado (AASLD), es decir, los niveles de ALT > 80 U / L [2 x Límite superior de la normalidad (ULN)] con ADN viral de mas de 20.000 UI / ml en pacientes con HBeAg positivos y con mas de 2,000 UI / ml en pacientes con HBEAG negativos
Criterios de exclusión	La coinfección con el VHC, el virus de la hepatitis D o el virus de la inmunodeficiencia humana, (2) enfermedad hepática alcohólica, (3) enfermedades autoinmunes sospechosas con un título antinuclear (ANA) titular ≥1: 160, prueba positiva para anticuerpo muscular anti-liso o anti-mitocondrial Anticuerpo, (4) uso de fármaco hepatotóxico o hierba china, y (5) evidencia radiológica de cirrosis o HCC (es decir, sonograma abdominal, exploración de tomografía computarizada o exploraciones de imágenes de resonancia magnética).

Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	36 (74%)
Edad	41.6 (DE:10.6)
ALT	216 UI/L (DE:200)
Carga viral basal	7.16 log copias/ml (IQR:3.36-8.04)
Concentración del HBsAg basal	3.49 log UI/ml (IQR:1.45-5.46)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B:48(64.9%) C:26(35.1%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys II con un nivel de detección de 0.05 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1000 UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta combinada: Seroconversion del HBsAg y ADN viral < 2000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Ma2010
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2008- Octubre de 2009
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	29
Participantes	
Criterios de inclusión	Adultos (18-70 años de edad), HBsAg positivo durante más de 6 meses, HBeAg positivo, Nivel de ADN del virus de la hepatitis b mayor a 105 Copias / ML, ALT elevada dos 2-10 veces el límite superior del rango normal (ULN). Cuenta de glóbulos blancos (WBC) mayor a 3000 cel / ml, conteo de neutrófilos mayor a 1.500 cel / ml, conteo de plaquetas mayor a 100.000 cel/ml , y prueba de embarazo de orina negativa (para mujeres de potencial de maternidad).

Criterios de exclusión	Pacientes con cualquier causa de enfermedades hepáticas distinta a la hepatitis b, mujeres embarazadas o lactantes, individuos tratados con inmunomoduladores dentro de los 6 meses anteriores, o individuos que recibieron terapia antiviral dentro de los 6 meses anteriores del inicio del estudio, los pacientes con pacientes con descompensación la cirrosis, los infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y se excluyeron los pacientes con antecedentes de diálisis renal o trasplante de órganos.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	32.38(DE:10.53)
ALT	152UI/L (IQR:82-384)
Carga viral basal	8.18 log copias/ml(IQR:6.7-9.93)
Concentración del HBsAg basal	NA
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B: 7(22%) C: 22(78%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue medido mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect i2000, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml. El HBeAg fue medido mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit Modular Analytic E170 de Roche. El rango de detección fue 0.3–100 PEI-U/ ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 17.55 PEI-UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serológico: seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Pfefferkorn2021
País de realización	Alemania
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2002 Octubre 2004
Seguimiento	72
Tamaño de muestra	19
Participantes	
Criterios de inclusión	Diagnóstico clínico de hepatitis B crónica
Criterios de exclusión	Tratamiento para la hepatitis B en los últimos 6 meses. hepatitis infecciosas. Enfermedad hepática severa Embarazo
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	28(IQR:19-53)
ALT	2 log UI/ml (IQR:1.3-2.4)
Carga viral basal	7.1 log copias/ml (IQR:5.0-9.0)
Concentración del HBsAg basal	3.6 log UI/ml (IQR:1.8-6.4)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:2(11.7%) B:4(23.5%) C:9(52.9%) D:2(11.7%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	No reporta
Definición del (los) factor pronóstico	Concentración del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serológica: Eliminación del HBsAg
Tiempo de medición del desenlace	72

Métodos	
Identificador	Rijckborst2010
País de realización	Europa, Asia, Sur América, Norte América
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	Marzo de 2005- Abril de 2010
Seguimiento	72 semanas

Tamaño de muestra	107
Participantes	
Criterios de inclusión	Criterios de inclusión: Hepatitis b crónica Biopsia realizada dentro de un año antes de la detección o durante la detección. ALT> 1.5 x límite superior de lo normal HBeAg negativo, anti-HBeAg positivo DNA HBV> Copias 10.000 copias/ ML Edad de 18-70 años Consentimiento informado por escrito Imágenes hepáticas sin evidencia de HCC. Todos los hombres y mujeres fértiles deben estar usando dos formas de anticoncepción efectiva.
Criterios de exclusión	Criterio de exclusión: Terapia antiviral contra el VHB dentro de los 6 meses anteriores; Tratamiento con cualquier medicamento de investigación dentro de los 30 días posteriores a la entrada a este protocolo. Actividad severa de la hepatitis según lo documentado por ALT> 10 x ULN Enfermedad hepática avanzada Leucopenia preexistente o trombocitopenia Co-infección con HCV, HDV o VIH Otras causas adquiridas o heredadas de la enfermedad hepática. Alfa Feto proteína > 50 ng / ml. Evidencia de enfermedad renal grave. Hiper o hipotiroidismo Disfunción cardiovascular o pulmonar significativa, malignidad, síndromes de inmunodeficiencia Tratamiento inmunosupresor dentro de los 6 meses anteriores. Contraindicaciones para la terapia alfa-interferón Embarazo, amamantamiento Cualquier condición médica que requiera la administración sistémica crónica de esteroides. Abuso de alcohol o drogas de sustancias. Sujetos con anomalías retinianas clínicamente significativas. Sujetos con anomalías auditivas clínicamente significativas. Hemoglobinopatías Sujetos con hipersensibilidad conocida a la ribavirina

Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas 1200 mg de ribavirina Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	42(DE:10)
ALT	2.3*LSN (IQR: 1.6-4.1)
Carga viral basal	6.8 log copias/ml (DE:1.2)
Concentración del HBsAg basal	3.8 log UI/ml (DE:0.5)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:15(14%) D:85(79.4%) Otros:7(6.5%
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect i2000, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Tangkijvanich2010
País de realización	Tailandia
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Agosto de 2005-Enero de 2008
Seguimiento	96 semanas
Tamaño de muestra	30
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes tenían entre 22 y 54 años de edad y cumplían los siguientes criterios: seropositivos para HBsAg y HBeAg, elevación de la ALT durante al menos 6 meses y ADN viral detectable en el suero
Criterios de exclusión	No reporta
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2b 180 mcg/Semana por 48 semanas

Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	Respondedores:37(9.4%) No respondedores: 36.7(8.2%)
ALT	Respondedores 96.6 UI/L(DE:65.5) No Respondedores: 90(DE:71.3)
Carga viral basal	Respondedores :5.93 log copias/ml (0.67) No respondedores: RS:6.43 log copias/ml (0.93)
Concentración del HBsAg basal	Respondedores :3.46 log UI/ml (0.47) No Respondedores: 4.01 log UI/ml (0.64)
Concentración del HBeAg basal	Respondedores:0.28 log S/CO(DE:0.28) No Respondedores: 2.41 log S/CO(DE:0.94)
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B: 6 (20%) C:24(80%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect i2000, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml. El HBeAg fue mediante quimioluminiscencia con el kit comercial de Abbott Architec i2000, el nivel de detección fue 1 S/CO.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 3.4 log UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 2.4 log S/CO del HBeAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta combinada: Seroconversión del HBsAg y ADN viral < 10.000 copias /ml
Tiempo de medición del desenlace	96 semanas

Métodos	
Identificador	PegBeliver
País de realización	Italia
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	No reporta
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	75
Participantes	
Criterios de inclusión	Los pacientes adultos eran elegibles si eran positivos HBsAg durante al menos 6 meses, eran negativos para el HBeAg y anti-HBE positivos, tenían niveles elevados de

	ALT entre 1 y 10 veces el límite superior del rango normal (ULN) y tenía un nivel sérico HBV-ADN superior a 100.000 copias / ml (20,000 IU / ml).
Criterios de exclusión	Los criterios de exclusión incluyeron la terapia antiviral dentro de los 6 meses anteriores a la aleatorización, las co infecciones virales (virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis delta o el virus de la inmunodeficiencia humana) y la enfermedad hepática descompensada.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas, luego 150 mcg/Semana por 48 semanas adicionales
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	44 (DE:10)
ALT	3.2*LSN (DE:2.8)
Carga viral basal	6.2 log copias/ml(DE:1.4)
Concentración del HBsAg basal	3.7 log UI/ml (DE:0.4)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:2(2.7%) B:0 D:70 (93.3%) Otros: 3(4%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys II con un nivel de detección de 0.05 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2.000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Piratvisuth2013
País de realización	Asia, Australia, Europa Norte y Sur América
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	No reporta
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	399
Participantes	
Criterios de inclusión	Los adultos eran elegibles si habían sido positivos el HBsAg durante al menos 6 meses, fueron negativos para anti-HBs y positivo para el HBeAg, tenía un nivel de ADN del VHB de más de 500.000 copias/ml, tenía una concentración sérica de alanina aminotransferasa que era mayor que 1 pero menor o igual que 10 veces el límite superior del rango normal, y habían tenido hallazgos en una biopsia de hígado dentro de los 12 meses que fueron consistentes con la presencia de hepatitis B crónica ".
Criterios de exclusión	Enfermedad hepática descompensada, una enfermedad médica o psiquiátrica grave coexistente, un recuento de neutrófilos de menos de 1500 por milímetro cúbico, una conteo de plaquetas menor a 90.000 por milímetro cúbico, un nivel de creatinina sérica que era más de 1,5 veces el límite superior del rango normal, una historia de abuso de alcohol o drogas dentro de un año antes de la entrada, y coinfección con el virus de la hepatitis C o D o el virus de la inmunodeficiencia humana. Tratamiento previo para la hepatitis B crónica se permitió, si había sido en los seis meses anteriores al estudio ".
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas + lamivudina 100 mg al día
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	31.8 (DE:9.62)
ALT	119.6 IU/ml (DE:107.89)
Carga viral basal	10 log copias/ml (DE:1.97)
Concentración del HBsAg basal	4.1 log UI/ml (DE:0.67)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:23(5.8% B:128(32.6%) C:235(58.4%)

	D:10(2.5%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml. El HBeAg fue medido por técnica de ELISA de macropartícula con el kit no comercial AXSYM Abbott, con un rango de detección de 0.15-200 PE UI/ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2.000 UI/ml Respuesta serológica: Eliminacion del HBsAg Respuesta serológica: seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Moucari2008
País de realización	Francia
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	No reporta
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	48
Participantes	
Criterios de inclusión	Presencia del HBsAg positivo por mas de 6 meses Biopsia hepática compatible con hepatitis B crónica
Criterios de exclusión	No reporta
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	NA
Edad	44(IQR:38-53)
ALT	98 UI/L (IQR:60-240)
Carga viral basal	7.0 log UI /ml(IQR:5.5-8.0)
Concentración del HBsAg basal	3.8 log UI /ml (IQR:3.2-4.2)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:13 (27%) B:8 (17%) C:6 (12%) D:14 (29%) E:7 (14%)

Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: Tener cualquier disminución en la concentración del HBsAg a la semana 12 comparado con la medición basal
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral indetectable
Tiempo de medición del desenlace	48 semanas 72 semanas

Métodos	
Identificador	Neptuno
País de realización	EE.UU, Asia, Sur américa
Diseño	Ensayo clínico
Periodo de reclutamiento	Marzo de 2007 – Diciembre de 2010
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	114
Participantes	
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años con HBsAg y HBeAg positivos por mas de 6 meses, con carga viral mayor a 100.000 UI/ml; ALT entre 1 y 10 veces el límite superior de los normal y con enfermedad hepática confirmada por biopsia consistente con hepatitis b crónica
Criterios de exclusión	Los pacientes con cualquiera de los siguientes no fueron elegibles: Terapia antiviral para CHB dentro de los 6 meses antes del estudio. ;co infección con hepatitis C, hepatitis delta o virus de la inmunodeficiencia humana, historia o cualquier otra evidencia de una condición médica asociada con enfermedad hepática crónica o evidencia de descompensación hepática; mujeres embarazadas o en lactancia materna; conteo de neutrófilos menor a 1500 cel/ml ; recuento de plaquetas menor a 90,000 cel/ml , creatinina en suero > 1.5 ULN; Evidencia de alcoholismo o abuso de drogas dentro del último año antes de la entrada al estudio ; historia de enfermedad psiquiátrica grave, enfermedad inmunológicamente mediada. enfermedad pulmonar crónica o enfermedad cardiovascular; epilepsia o en tratamiento anticonvulsivo actual; uso de antineoplásico sistémico o inmunomodulador, trasplante de órganos principales, enfermedad de tiroidea mal controlada, retinopatía severa

	o evidencia o sospecha de un cáncer activo o historia de malignidad.
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	33.3(DE10.9)
ALT	161 UI/L(DE:155.3)
Carga viral basal	7.6 log UI/ml (DE:1.1)
Concentración del HBsAg basal	Respondedores: 3.97 log UI/ml (0.7) No respondedores: 4.22(0.7) log UI/ml
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	A:6 (4.4%) B:46 (33.8%) C:74 (54.4%) D:10 (7.4%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys II con un nivel de detección de 0.05 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1500 UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta viral: ADN viral < 2000 UI/ml Respuesta serológica: eliminación del HBsAg seroconversión del HbeAg, eliminación del HBeAg Respuesta combinada: Seroconversión del HBeAg y ADN viral <2000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Chuaypen2016
País de realización	Tailandia
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Enero de 2010- Noviembre de 2014
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	46

Participantes	
Criterios de inclusión	Pacientes tailandeses con hepatitis b crónica con HBeAg positivo, que fueron tratados con un ciclo completo de monoterapia con PEG-IFN entre enero de 2010 y noviembre de 2014 en el Hospital Memorial Rey Chulalongkorn, Bangkok, Tailandia. Fueron tratados con PEG-IFN-alfa2a (180 ug / semana) o PEG-IFN-alfa2b durante un tiempo mínimo de 24 semanas. Todos los pacientes fueron seropositivos para HBsAg y HBeAg durante al menos al menos 6 meses antes de la terapia, tenía un nivel sérico elevado de la ALT y tenían ADN viral en suero.
Criterios de exclusión	Co infección por el virus de la hepatitis C o VIH
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 1.5 mcg/Semana por 48 semanas
Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	33.2(IQR:30.8-35.7)
ALT	96.3 UI/L (77.9-114.8
Carga viral basal	7.3 log UI/ml (IQR:6.9-7.6)
Concentración del HBsAg basal	3.9 log UI/ml(IQR:3.7-4.1)
Concentración del HBeAg basal	NA
Concentración del HBcrAg basal	8.1 log UI/ml (IQR:7.7-8.4)
Genotipo	B:5(10.9%) C: 41 (89.1%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Abbott Architect, con un nivel de detección 0.05 a 250 UI/ml. El HBcrAg fue medido utilizando el método de la inmuno quimioluminiscencia, por medio del kit CLEIA de Fujirebio, con un límite de detección de 400 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 7.0 log UI/ml del HBcrAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 7.5 log UI/ml del HBcrAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 8.0 log UI/ml del HBcrAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 4.3 log UI/ml del HBsAg a la semana 12

Tiempo de medición	12 semanas
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta combinada: seroconversión del HBsAg y ADN viral <2.000 UI/ml
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

Métodos	
Identificador	Zhang 2020
País de realización	China
Diseño	Cohorte prospectiva
Periodo de reclutamiento	Marzo de 2013- Julio de 2015
Seguimiento	72 semanas
Tamaño de muestra	727
Participantes	
Criterios de inclusión	Edad: 18 ~ 65 años. El HBsAg y el HBeAg séricos positivos, por al menos 6 meses con ADN del VHB ≥ 20 000 UI / ml en el momento de la selección. 2 × ULN≤ ALT ≤10 × ULN en la selección (ULN = límite superior de lo normal). Las pruebas de embarazo de las pacientes deben ser negativas. Todos los pacientes con medidas anticonceptivas efectivas durante el período de tratamiento y 6 meses después del tratamiento.
Criterios de exclusión	"Mujeres embarazadas o lactantes. Trastorno mental o discapacidad física. Antecedentes de tratamiento con interferón o uso de nucleósidos (t) análogos para el tratamiento de la hepatitis B crónica en los 6 meses anteriores. Neutrófilos <1500 / mm3 o Plaquetas <90.000 / mm3. Co-infección con VHA, VIH, VHC, VHD o VHE.. Cirrosis con Child-Pugh ≥ B, u otra evidencia de descompensación de la hepatitis (por ejemplo: tiempo de protrombina prolongado más de 3 segundos, TP> 2ULN, Albumina <35 g / L). Hepatitis crónica causada por cualquier otro motivo excepto hepatitis B. Hepatocarcinoma o padecer cualquier otro tumor maligno. Enfermedades endocrinas no bien controladas (p. Ej., Disfunción tiroidea, diabetes mellitus) Daño funcional significativo en cualquier órgano principal (por ejemplo: corazón, pulmón, riñón). Otras condiciones que, en opinión del investigador, impiden la inscripción en el estudio (por ejemplo: cumplimiento deficiente) ".
Terapia administrada	Peg Interferon alfa 2a 180 mcg/Semana por 48 semanas Peg Interferon alfa 2b 180 mcg/Semana por 48 semanas

Porcentajes de pacientes con HBeAg positivo	100%
Edad	28.2(DE:0.3)
ALT	193 UI/l (DE: 5.5)
Carga viral basal	7.9 log copias/ml (DE: 0.03)
Concentración del HBsAg basal	3.0 log UI/ml
Concentración del HBeAg basal	3 log COI
Concentración del HBcrAg basal	NA
Genotipo	B: 292 (40%) C:427(59%) D:7(0.96%)
Factor pronóstico	
Método de medición del (los) factores pronósticos	El HBsAg fue cuantificado mediante inmuno electroquimioluminisencia con el kit comercial Roche Elecsys II con un nivel de detección de 0.05 UI/ml.
Definición del (los) factor pronóstico	Dicotomizado: obtener una concentración menor de 3.4 log UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 4.4 UI/ml del HBsAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 1.2 log COI del HBeAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de 3.3 log COI del HBeAg a la semana 12 Dicotomizado: obtener una concentración menor de UI/ml del HBsAg a la semana 12
Tiempo de medición	12 semana
Desenlace	
Definición del desenlace	Respuesta serológica: eliminación del HBsAg, seroconversión del HBeAg
Tiempo de medición del desenlace	72 semanas

C. Anexo: Estudios excluidos

Identificador Del Estudio	Título	Razón De La Exclusión
Agdamag 2010	Prediction of Response to Treatment of Chronic Hepatitis B With Pegylated Interferon in the Philippines	No evalúa el factor pronóstico de la pregunta PICO.
Auwyang 2017-54	Reduction serum hbsag level in patients with chronic hepatitis B infected induced by (pegylated) interferon alfa-2a	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Bazinet 2019	Establishment of high rates of functional cure of hbeag negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy: Ongoing follow-up results from the REP 401 study	No cumple criterios de inclusión
Beudeker 2019	Serum hepatitis b corerelated antigen (hbcrag) levels predict response to peginterferon therap in hbeagpositive chronic	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Brakenhoff 2021	Hepatitis B virus RNA decline without concomitant viral antigen decrease is associated with a low probability of sustained response and hepatitis B surface antigen loss	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Brunetto 2002	Outcome of anti-hbe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24

	treated and untreated patients: a long term cohort studyq	
Brunetto 2008	On-treatment hbsag decline in hbeag-negative patients as a predictor of response to peginterferon alfa-2a (40kd) therapy 3 years post-treatment: potential for response-guided therapy	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Brunetto2008b	Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels: A Guide to Sustained Response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Brunetto2013	Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: On-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 48
Buster 2009	Hepatitis B Virus Surface Antigen Levels: A Guide to Sustained Response to peginterferon alfa-2a in hbeag-Negative Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, no mide el factor de la pregunta PICO
Buster 2009b	Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in hbeag-negative CHB: On-treatment kinetics of hbsag serum levels vary by HBV genotype	No cumple criterios de inclusión, mide el factor al comienzo de la terapia.
Chan 2018	A Baseline Tool For Predicting Response To Peginterferon Alfa-2a In Hbeag-Positive Patients With Chronic Hepatitis B (Neptuno)	No cumple criterios de inclusión, mide el factor al comienzo de la terapia.
Chen 2020	Peginterferon And Entecavir Combination Therapy Improves Outcome Of Non–Early Response Hepatitis B E Antigen–Positive Patients	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24

Chen 2009	Hepatitis B E Antigen As A Predictor For Hepatitis B E Antigen–Positive Chronic Hepatitis B Patients With Peginterferon Alfa-2a Therapy	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Chen 2014	Baseline Hbsag Predicts Response To Pegylated Interferon-A2b In Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B Patients	No cumple criterios de inclusión, mide el factor al comienzo de la terapia.
Chen 2015	Quantitative Hepatitis B Surface Antigen Combined With Hepatitis B E Antigen As Sustained Virological Response Predictors During Extended Therapy With Peginterferon Alfa-2a For Hepatitis B E Antigen-Positive Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, mide el factor al comienzo de la terapia.
Chen 2016927a	A Real-World Experience In Baseline Predictors Of Viro-Logical Response To Peginterferon Alfa-2a In Patients With Hbeag-Negative Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Chin 2018242a	Serum Hepatitis B Core-Related Antigen Can Predict Hbeag Seroconversion In Chronic Hepatitis B Patients	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Dou 2019	Elevated Serum Levels Of Soluble Cd14 In Hbeag-Positive Chronic Hbv Patients Upon Peginterferon Treatment Are Associated With Treatment Response	No cumple criterios de inclusión, mide el factor en combinación con otros factores fuera de la PICO
Farag 2018	Utility Of Hbsag Quantification In Developing An Individualised Approach To The Management Of Chronic Hepatitis B Virus In Clinical Practice	El factor pronóstico es medido, pero no es reportado en el análisis
Farag 2018b	Hbv Rna In Serum Is An Early Predictor For Sustained Immune	El factor pronóstico es medido, pero no es reportado en el análisis

	Control Following Treatment With Pegylated Interferon Alfa In Patients With Hbeag Negative Chronic Hepatitis B	
Govindasamy 2013	Ontreatment Hbsag Kinetics With Newer Combination Therapyin Genotype D, Envelope Antigen Negative Chronic Hepatitisb—Interim Analysis	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Gunawan 2011	Utility Of Hbsag Quantification In Developing An Individualised Approach To The Management Of Chronic Hepatitis B Virus In Clinical Practice	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Heijtink 1997	Serum Hbeag Quantitation During Antiviral Therapy For Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, no es la terapia establecida
Heijtink 2000	Interferon-A Therapy In Chronic Hepatitis B: Early Monitoring Of Hepatitis B E Antigen May Help To Decide Whether To Stop Or To Prolong Therapy	No cumple los criterios de inclusión.
Hou 2013	Efficacy And Safety Of Peginterferon Alfa-2a (40kd) In Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B Patients Participating In A Response-Guided Therapy Study: An Interim Analysis At Week 72	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Hou 2015	Quantitative Hepatitis B Core Antibody Level Is A New Predictor For Treatment Response In Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B Patients Receiving Peginterferon	El factor pronóstico es la variable de desenlace

Hu 2018	Hbsag Loss With Peg-Interferon Alfa-2a In Hepatitis B Patients With Partial Response To Nucleos(T)Ide Analog: New Switch Study	No cumple los criterios de inclusión por la población
Hui 2017	The Predictive Value Of Baseline Hbsag Level And Early Response For Hbsag Loss In Patients With Hbeag-Positive Chronic Hepatitis B During Pegylated Interferon Alpha-2a Treatment*	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Iannazo 2013	Individualized Treatment Of Hbeag- Negative Chronic Hepatitis Using Pegylated Interferon-2alfa As First-Line Week 12 HBV DNA/Hbsag Stopping Rule: A Cost Effective Analysis	Es un análisis económico
Itokawa 2021	Factors Associated with Hepatitis B Surface Antigen Kinetics and Responses in Pegylated Interferon Alpha-2a Monotherapy for Patients with Chronic Hepatitis B	El factor pronóstico no es analizado a la semana 12, no se brinda medidas de asociación o discriminación
Jiang 2006	Antiviral Effect Of Etv Combined With Pegylated Interferon-A-2a And Its Antiviral Effect Of Etv Combined With Pegylated Interferon	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Jiewu 2009	Baseline predictors of virological response for chronic hepatitis B patients	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Jun 2018	Efficacy of Pegylated Interferon Monotherapy versus Sequential Therapy of Entecavir and Pegylated Interferon in Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B Patients: A Randomized, Multicenter, Phase IIIb Open-Label Study (POTENT Study)	El factor pronóstico es la variable de desenlace

Lampertico 2018	A genotype-specific baseline score predicts post-treatment response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, no mide el factor a la semana 12
Lu 2010	Serum hepatitis B core antibody titer use in screening for significant fibrosis in treatment-naïve patients with chronic hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, mide el factor al comienzo de la terapia.
Ma 2016	Switch or add-on peginterferon for chronic hepatitis B patients already on nucleos(t)ide analogue therapy (SWAP study): provisional analysis – add-on therapy superior	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor a la semana 12
Ma 2019	Baseline and kinetics of serum hepatitis B virus RNA predict response to pegylated interferon-based therapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor a la semana 12
Manesis 2007	Virological response to antiviral therapy at week 12 indicates a great reduction of intrahepatic hepatitis B virus DNA and cccDNA in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Marcellin 2009	HBcrAg Identifies Patients Failing to Achieve HBeAg Seroconversion Treated with Pegylated Interferon Alfa-2b	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Pfefferkorn 2020	HBcrAg, pg RNA and HBsAg dynamically supervise the seroconversion of HBsAg with anti-viral therapy “Loss of HBsAg” maybe not a good end-point of anti-viral therapy	No cumple criterios de inclusión, no mide el factor pronóstico

Song 2010	Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAG-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels	No cumple criterios de inclusión, no es la población de la pregunta pico
Sonnelveld 2013	Quantitative HBsAg for early prediction of response to PEGASYS therapy in patients with HBeAg-negative disease	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Sun 2016	HBeAg seroconversion during treatment with peginterferon-alfa2a (PEG-IFN) is preceded by selection of hepatitis B virus basal core promoter and pre-core variants which are associated with decreased HBV replication	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Tangkijvanich 2009	Serum HBsAg Levels During Peginterferon a-2a Treatment With or Without Thymosin a-1 in HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Terborg 2006	Close Monitoring of Hepatitis B Surface Antigen Levels Helps Classify Flares During Peginterferon Therapy and Predicts Treatment Response	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Thanapirom 2016	Response-guided peginterferon therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized controlled study	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Thanapirom 2019	Low pretreatment serum HBsAg level and viral mutations as predictors of response to PEG-interferon alpha-2b therapy in chronic hepatitis B	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Van Der Eijk 2006	Prediction of response based on viral decline during PEG-interferon alpha-2b	No cumple con los criterios de inclusión, por la población

	therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B.	
Wang 2013	Genetic variation in the vitamin D pathway CYP2R1 gene predicts sustained HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon: A multicenter study	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Wang 2017	Vitamin D-Binding protein Gene Polymorphism Predicts Pegylated Interferon-Related HBsAg Seroclearance in HBeAg-Negative Thai Chronic Hepatitis B Patients: A Multicentre Study	No especifica el tiempo de medición del factor pronóstico
Wedemeyer 2013	Quantitative HBV DNA levels as an early predictor of nonresponse in chronic HBe-antigen positive hepatitis B patients treated with interferon-alpha	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Wei Hsu 2018	Improved Hbsag Loss Rate In Chronic Hepatitis B Patients Treated With Prolonged Peginterferon A-2a Combined With Nucleos(T)Ide Analogue	El factor pronóstico es la variable de desenlace
Wiegand 2011	Quantification of HBsAg and HBV-DNA during Therapy with Peginterferon alpha-2b plus Lamivudine and Peginterferon alpha-2b Alone in a German Chronic Hepatitis B Cohort	No especifica el tiempo de medición del factor pronóstico
Willemse 2016	HBsAg level predicts sustained response in peginterferon alfa-2a (40KD)-treated HBeAg-positive patients: Initial post-treatment results from the 'real-life' S-Collate Cohort	El factor pronóstico es la variable de desenlace

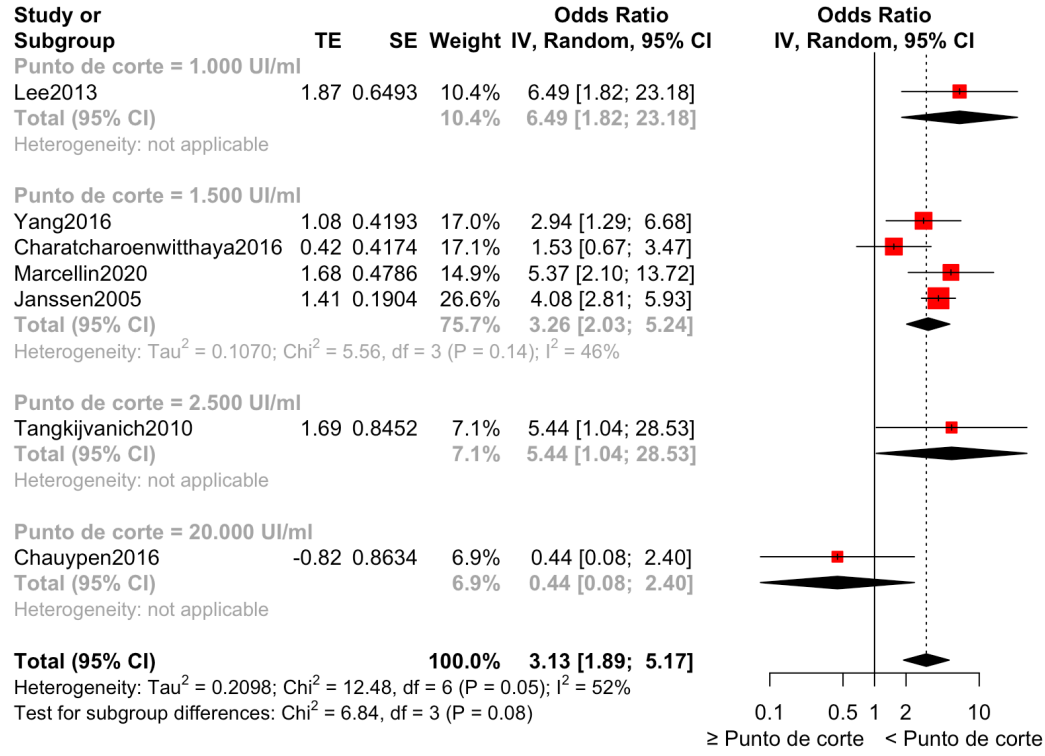
Wong 2011	Phase IV randomized clinical study: Peginterferon alfa-2a with adefovir or entecavir pre-therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, mide el factor de la semana 24
Wu 2020	Quantification of HBsAg and HBV-DNA during Therapy with Peginterferon alpha-2b plus Lamivudine and Peginterferon alpha-2b Alone in a German Chronic Hepatitis B Cohort	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Xun 2018	ntrahepatic IP-10 mRNA and plasma IP-10 levels as response marker for HBeAg-positive chronic hepatitis B patients treated with peginterferon and adefovir	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Xun 2020	Prediction of Response to Peginterferon Treatment by Serum HBsAg Quantification in HBeAg-positive Chronic Hepatitis B	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Yuen Chan 2007	HBsAg quantification predicts off-treatment response to interferon in chronic hepatitis B patients: a retrospective study of 250 cases	No cumple criterios de inclusión, no analiza el factor pronóstico
Zhang 2011	Association of serum total cholesterol with pegylated interferon-alfa treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients	El factor pronóstico es la variable de desenlace

D. Anexo: Desenlaces secundarios

Asociación pronóstica del antígeno de superficie cuantificable medido a la semana 12 y la respuesta al tratamiento

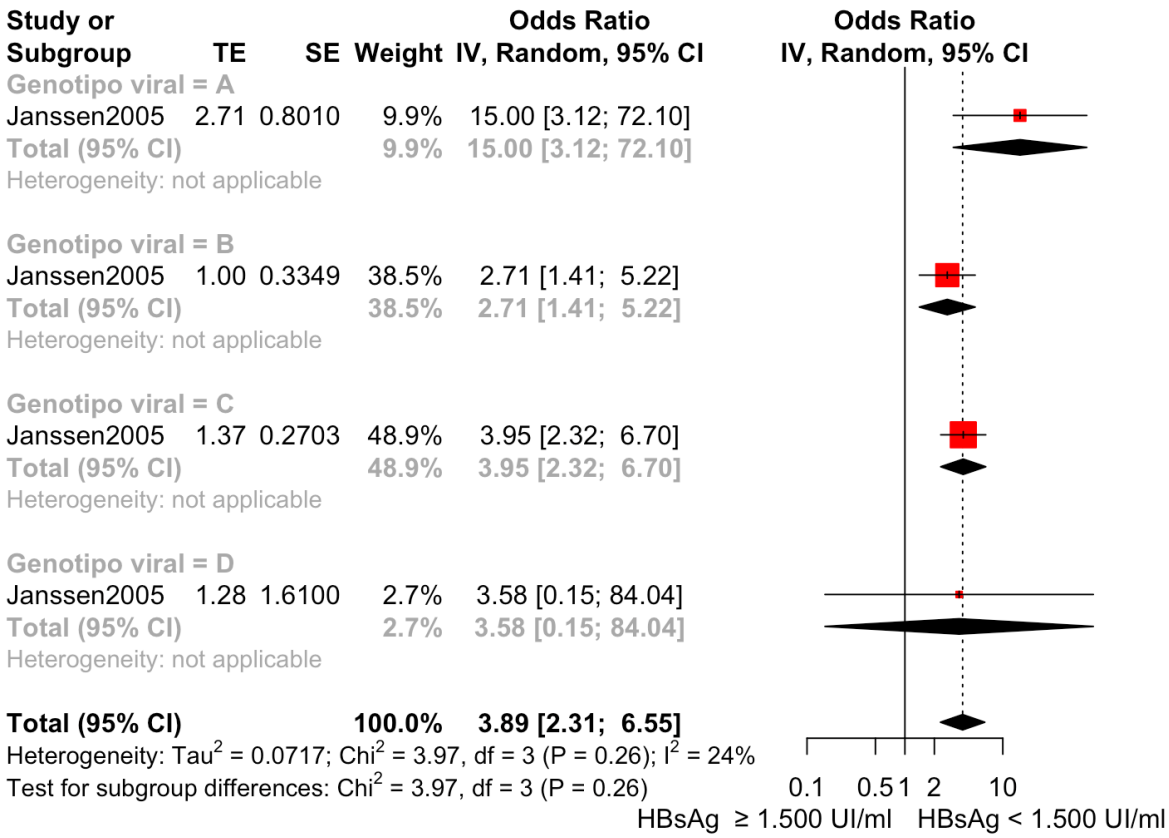
Respuesta combinada: Seroconversión del HBeAg y viral

Factor pronóstico: Concentración del HBsAg a la semana 12 en pacientes HBeAg positivos



Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral en pacientes HBeAg positivos, medida entre la semana 72 a 96.El factor pronóstico es definido como una concentración del HBsAg menor al punto de corte establecido en cada estudio Siete estudios (56,108,113,134–136,138)..

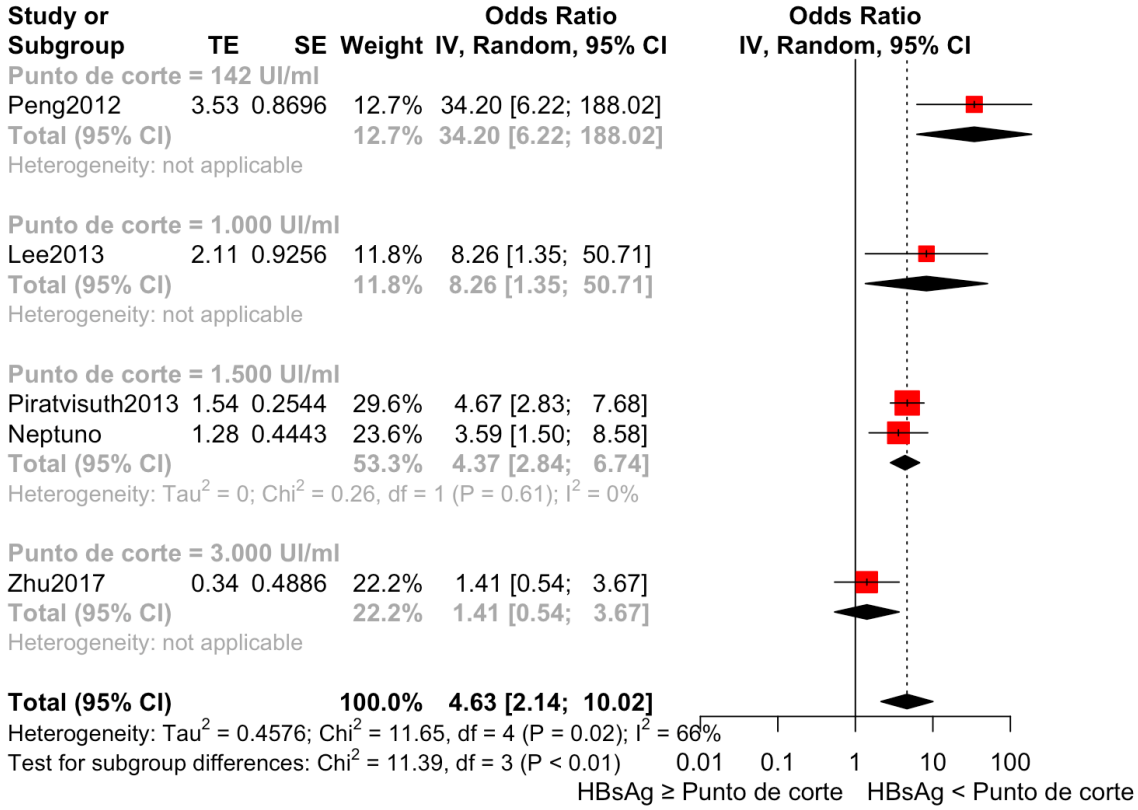
Factor pronóstico: Concentración del HBsAg a la semana 12 en pacientes HBeAg positivos, de acuerdo con el genotipo viral



Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral, medida a la semana 72 en pacientes HBeAg positivos y discriminada por genotipos virales. El factor pronóstico es definida como una concentración de HBsAg menor a 1.500 UI/ml a la semana 12. Un estudio (56).

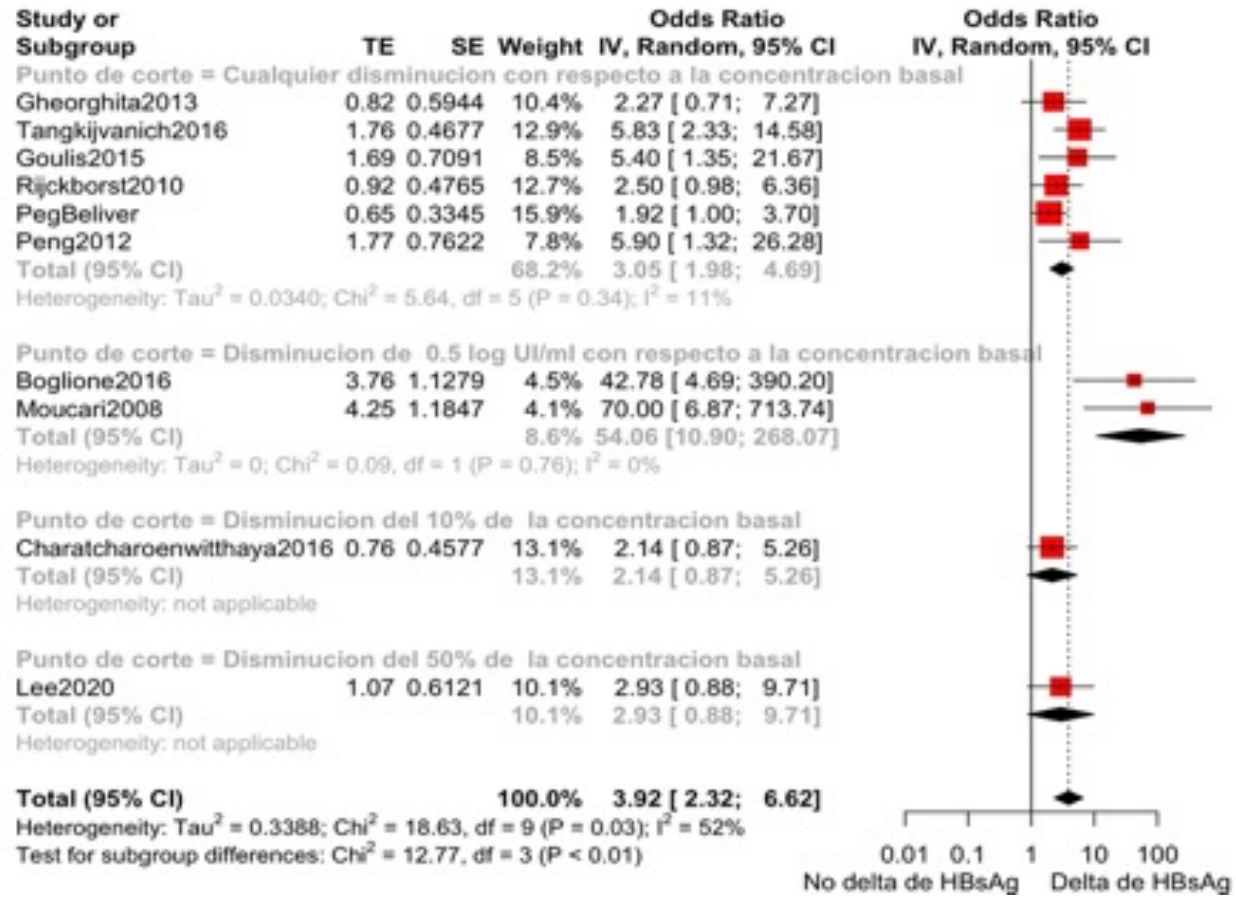
Respuesta viral

Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBsAg



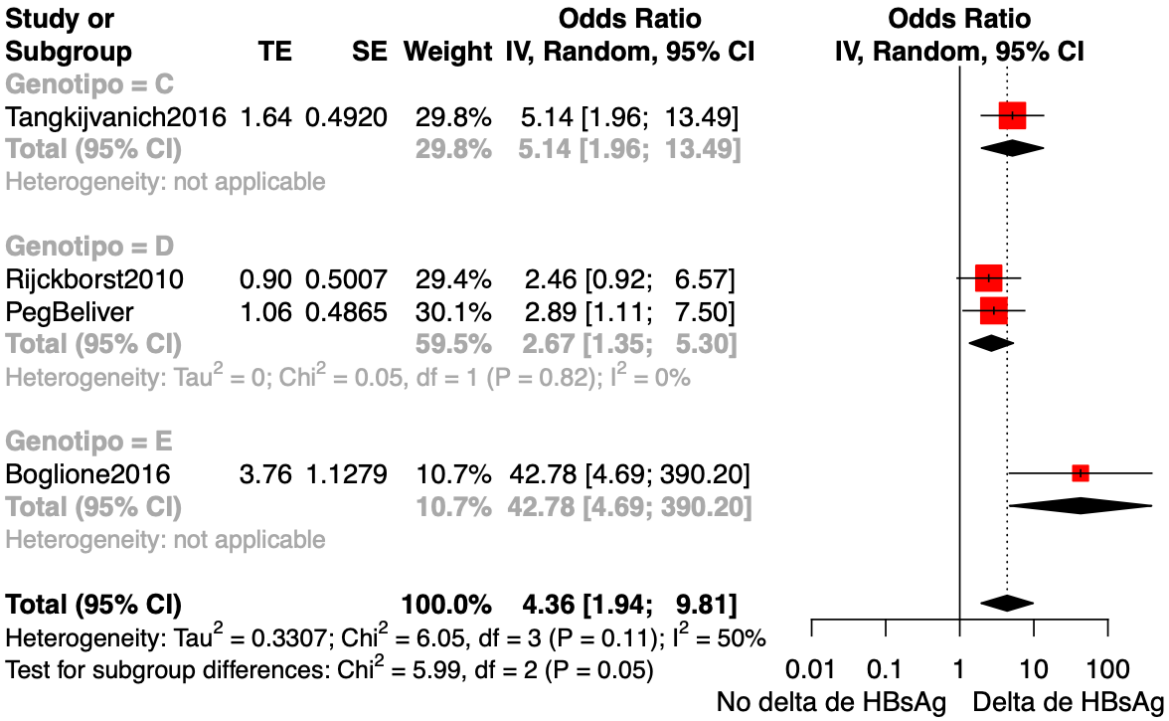
Respuesta viral definida como la supresión de la carga viral, medida a la semana 72 en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una concentración del HBsAg por debajo del punto de corte establecido. Cinco estudio (103,105,111,113,137)

Factor pronóstico: delta del HBsAg



Respuesta viral sostenida definida como la supresión de la carga viral, medida entre semana 72 y 96, en pacientes HBeAg negativos. El factor pronóstico fue determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12. Diez estudios (104,111,112,121,128–132,138)

Factor pronóstico: delta del HBsAg, por genotipos



Respuesta viral sostenida definida como la supresión de la carga viral, medida entre semana 72 y 96, en pacientes HBeAg negativos y discriminada por genotipo viral. El factor pronóstico fue determinado como el delta del HBsAg entre la semana 0 y 12. Cuatro estudios (104,121,128,129)

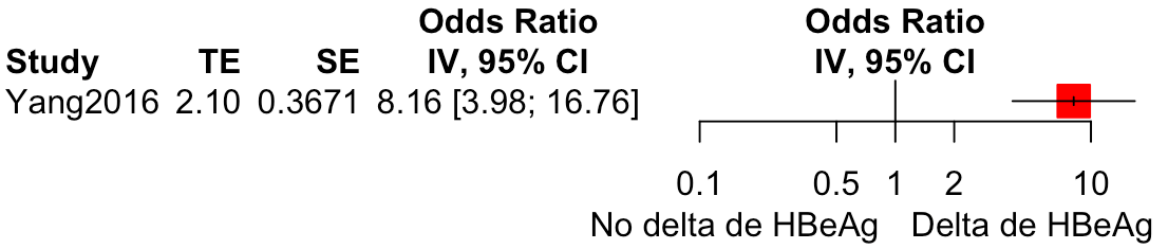
Asociación pronóstica del antígeno e cuantificable medido a la semana 12 y la respuesta al tratamiento

Respuesta combinada: Seroconversión del HBeAg y viral

Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBeAg

Dos estudios (135,136) analizaron la capacidad pronóstica de un punto de corte específico en la concentración del HBeAg. Evidencia de muy baja calidad encontró que una concentración por debajo del punto, podría pronosticar una respuesta combinada medida a la semana 72 (Punto de corte de 250 S/CO: OR: 6.00,IC95%: 1.53-23.52), o 96. (Punto de corte de 10 UI/ml: OR:2.79 IC95%:1.51-5.14 .

Factor pronóstico: Delta del HBeAg

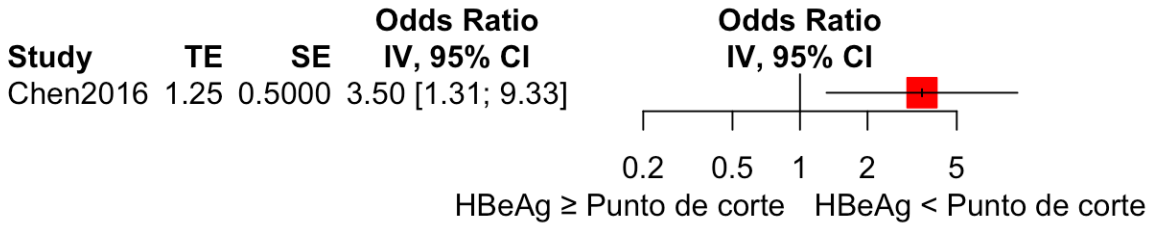


Respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral medida a la semana 72, en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una disminución del HBeAg entre la semana 0 y 12. Un estudio (136)

Respuesta viral

- ***Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBeAg***

evaluó la asociación entre un punto de corte específico en la concentración del concentración del HBeAg con una respuesta viral a la semana 96. Evidencia de muy baja calidad determinó que posiblemente haya una asociación entre una concentración por debajo del punto de corte y una respuesta viral definida como la supresión de la carga viral (OR: 1.31 IC 95%: 1.31-9.33)(Ver figura 16)



Respuesta viral definida como la supresión de la carga viral medida a la semana 96, en pacientes HBeAg positivos. El factor pronóstico fue determinado como una concentración por debajo del punto de corte establecido por los autores. Un estudio (124)

Respuesta combinada: seroconversión del HBeAg y viral

Factor pronóstico: Concentración absoluta del HBcrAg a la semana 12

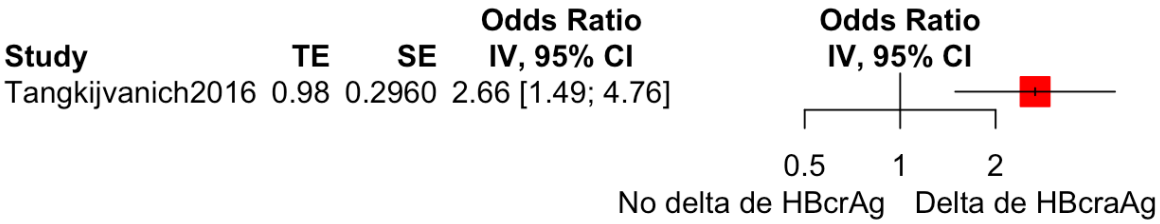
Un único estudio (134) determinó la asociación entre un punto de corte en la concentración absoluta del HBcrAg a la semana 12 y una respuesta combinada definida como la seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral a la semana 72. Evidencia de muy baja calidad encontró que obtener una concentración menor a 8 log UI/ml se asocia con una respuesta combinada a la semana 72, inclusive cuando se ajusta por factores de la línea de base (OR crudo:9.0 IC95%: 1.29-62.66 | OR ajustado$_{(carga\ viral,\ ALT,\ edad,\ HBsAg)}$: 69.67 IC95%: 4.0-1212.97)

Asociación pronóstica de la proteína relacionada con el core a la semana 12 y la respuesta al tratamiento

Respuesta viral

Factor pronóstico: Delta del HBcrAg

analizó la utilidad pronóstica del HBcrAg a la semana 12 una respuesta viral, en función de la posibilidad de suprimir la carga viral al final del tratamiento. Muy baja calidad de la evidencia determinó que la disminución de 0.5 log UI/ml, en la concentración del HBcrAg entre la semana 0 y 12 se asocia con respuesta viral a la semana 192 (OR: 2.66 IC95%: 1,49-4.76)(Ver figura 18).



Respuesta viral, definida como la supresión de la carga viral medida a la semana 192. El factor pronóstico es determinado como la disminución del HBcrAg entre la semana 0 y 12. Solo un estudio (134)

E. Anexo: Tablas de resumen de la evidencia

Comparación de individuos con el factor pronostico a la semana 12, vs individuos sin el factor pronostico

Paciente o población : Hepatitis B Crónica, tratados con Inteferon alfa
Configuración:
Intervención: Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12
Comparación: Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12

Desenlaces	№ de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12	La diferencia de riesgo con Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12
Respuesta serológica evaluado con : Como la eliminación del HBsAg despues de la aplicación de la terapia seguimiento: rango 72 semanas a 96 semanas[b]	815 (6 estudios observacionales)	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 6.58** (3.41 a 12.68)[d]	23 por 1,000	**111 más por 1,000** (51 más a 207 más)[d]
Respuesta serológica evaluado con : Como la eliminación del HBsAg despues de la aplicación de la terapia seguimiento: rango 72 semanas a 96 semanas[e]	716 (4 estudios observacionales)	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 5.49** (2.79 a 10.79)	176 por 1,000	**364 más por 1,000** (197 más a 521 más)
Respuesta serológica evaluado con : La seroconversión del HBeAg seguimiento: media 52 semanas[b]	147 (1 estudio observacional)	⊕◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 5.39** (2.55 a 11.41)	0 por 1,000[d]	**0 menos por 1,000** (0 menos a 0 menos)

Paciente o población : Hepatitis B Crónica, tratados con Inteferon alfa
Configuración: Pacientes tratados en centros hospitalarios por especialistas en enfermedades infecciosas/hepaticas
Intervención: Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBeAg a la semana 12
Comparación: Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBsAg a la semana 12	La diferencia de riesgo con Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBeAg a la semana 12
Respuesta serológica en función de un punto de corte en la concentración del HBeAg evaluado con : Como la eliminación del HBsAg despues de la aplicación de la terapia seguimiento: mediana 72 semanas[b]	104 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 4.93** (1.61 a 15.61)[d]	189 por 1,000	**346 más por 1,000** (84 más a 595 más)[d]
Respuesta serológica en función de un punto de corte en la concentración de HBeAg a la semana 12 evaluado con : Como la serconversión del HBeAg despues de la aplicación de la terapia seguimiento: rango 52 semanas a 72 semanas[e]	758 (2 estudios observacionales)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	El estudio de Zang 2020 encontró que una concentración menor a 16 S/CO se asocia con una respuesta serológica a la semana 72(OR:3.05 IC95%: 2.48-3.77). En el mismo sentido, el estudio de Wang 2015 (108)encontró que una concentración menor a 250 S/CO favorece la seroconversión del HBeAg a la semana 52 (OR crudo: 27.24 IC95%: 7.89-94.06 | OR ajustado(carga viral, ALT, edad): 10.89 IC95% : 2.63-45.17)		
Respuesta serológica en función del delta en la concentración de HBeAg entre la semana 0 y 12 evaluado con : La seroconversión del HBeAg seguimiento: media 52 semanas[b]	52 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	Un solo estudio evaluó la capacidad del Delta de HBeAg para pronóstica una respuesta serológica a la semana 52,definida como la seroconversión del HBeAg, y encontró . OR crudo: 12.77 IC95%: 5.6-29.14 | OR ajustado(carga viral, ALT, edad): 4.53 IC95% : 1.59-12.91)		
Respuesta combinada evaluado con : Seroconversión del HBeAg y la supresión de la carga viral seguimiento: rango 72 semanas a 96 semanas[f]	223 (2 estudios observacionales)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	Dos estudios analizaron la capacidad pronóstica de un punto de corte específico en la concentración del HBeAg. Se encontró que una concentración por debajo del punto, podría pronosticar una respuesta combinada medida a la semana 72 (Punto de corte de 250 S/CO: OR: 6.00,IC95%: 1.53-23.52), o 96. (Punto de corte de 10 UI/ml: OR:2.79 IC95%:1.51-5.14 .		
Respuesta viral en función de un punto de corte en la concentración del HBeAg a la semana 12 evaluado con : Supresión de la carga viral seguimiento: mediana 96 semanas	56 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja	**OR 3.50** (1.31 a 9.33)	500 por 1,000	**278 más por 1,000** (67 más a 403 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto
Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Paciente o población : Hepatitis B Crónica, tratados con Inteferon alfa
Configuración: Pacientes tratados en centros hospitalarios por especialistas en enfermedades infecciosas/hepaticas
Intervención: Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBcrAg a la semana 12
Comparación: Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBcrAg a la semana 12

Desenlaces	№ de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Individuos sin respuesta temprana al tratamiento determinada por las concentraciones o delta de HBcrAg a la semana 12	La diferencia de riesgo con Individuos con respuesta temprana al tratamiento, determinada por las concentraciones o delta de HBcrAg a la semana 12
Respuesta serológica en función del delta en la concentración del HBcrAg entre la semana 0 y 12 evaluado con : Como la eliminación del HBsAg seguimiento: mediana 192 semanas[b]	84 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 2.76** (0.85 a 8.90)[d]	643 por 1,000	**190 más por 1,000** (38 menos a 298 más)[d]
Respuesta combinada en función de un punto de corte en la concentración de HBcrAg a la semana 12 evaluado con : Como la serconversión del HBeAg y la supresión de la carga viraldespues de la aplicación de la terapia seguimiento: mediana 72 semanas[e]	45 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	Una concentración menor a 8 log UI/ml del HBcrAg a la semana 12 se asocia con una respuesta combinada a la semana 72, inclusive cuando se ajusta por factores de la línea de base (OR crudo:9.0 IC95%: 1.29-62.66 | OR ajustado(carga viral, ALT, edad, HBsAg): 69.67 IC95%: 4.0-1212.97)		
Respuesta viral en función del delta en la concentración de HBcrAg entre la semana 0 y 12 evaluado con : La supresión de la carga viral al final de la terapia seguimiento: mediana 192 semanas[b]	84 (1 estudio observacional)	⨁◯◯◯ Muy baja[c]	**OR 2.66** (1.49 a 4.76)	643 por 1,000[d]	**184 más por 1,000** (86 más a 253 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **OR:** Razón de momios

Grados de evidencia del GRADE Working Group
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto
Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Bibliografía

1. World Health Organization 2017. Global Hepatitis Report 2017. 2017.
2. Schmit N, Nayagam S, Thursz MR, Hallett TB. The global burden of chronic hepatitis B virus infection: comparison of country-level prevalence estimates from four research groups. Int J Epidemiol. 2021;50(2):560–9.
3. OMS | Hepatitis B [Internet]. World Health Organization; [cited 2015 Mar 21]. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/
4. Dienstag JL. 46 – Antiviral Drugs against Hepatitis Viruses. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 2015. p. 563-575.e3. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013000461
5. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: Systematic review and meta-analysis. J Viral Hepat. 2016;23(3):154–69.
6. Likhitsup A, Lok AS. Understanding the Natural History of Hepatitis B Virus Infection and the New Definitions of Cure and the Endpoints of Clinical Trials. Clin Liver Dis [Internet]. 2019;23(3):401–16. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.04.002
7. Hu J. Hepatitis B Virus Virology and Replication. In: Hepatitis B Virus in Human Diseases [Internet]. 2016. p. 1–34. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22330-8_1
8. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol [Internet]. 2017;67(2):370–98. Available from: http://www.easl.eu/medias/cpg/management-of-hepatitis-B-virus-infection/English-report.pdf
9. Fung J, Lai CL, Seto WK, Yuen MF. Nucleoside/nucleotide analogues in the treatment of chronic hepatitis b. J Antimicrob Chemother. 2011;66(12):2715–25.

10. Liaw Y-F, Kao J-H, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien R-N, Liu C-J, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: A 2012 update. Hepatol Int [Internet]. 2012;6(3):531–61. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52014826&from=export
11. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63(1):261–83.
12. Coffin CS, Fung SK, Alvarez F, Cooper CL, Doucette KE, Fournier C, et al. Management of Hepatitis B Virus Infection: 2018 Guidelines from the Canadian Association for the Study of Liver Disease and Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada. Can Liver J. 2018;1(4):156–217.
13. Chien RN, Kao JH, Peng CY, Chen CH, Liu CJ, Huang YH, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B. J Formos Med Assoc [Internet]. 2019;118(1P1):7–38. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.11.008
14. Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis B crónica Adopción Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombia. 2016;(56):1–287.
15. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report. J Hepatol [Internet]. 2011;55(5):1121–31. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51565214&from=export
16. Liaw YF. Clinical utility of HBV surface antigen quantification in HBV e antigen-negative chronic HBV infection. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019;16(10):631–41. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0197-8
17. Wu JW, Kao JH, Tseng TC. Three heads are better than two: Hepatitis b core-related antigen as a new predictor of hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol. 2021;27(3).
18. Chan HL, Wong VW, Tse AM, Tse C, Chim AM, Chan H, et al. Serum Hepatitis B Surface Antigen Quantitation Can Reflect Hepatitis B Virus in the Liver and Predict Treatment Response. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007;5(12):1462–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L350181604&fr

om=export

19. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, Marcellin P. HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome. Liver Int [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2015 Jan 27];34 Suppl 1(s1):97–107. Available from: http://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2144/doi/10.1111/liv.12403/full
20. Mak L-Y, Seto W-K, Fung J, Yuen M-F. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. Hepatol Int [Internet]. 2020;14(1):35–46. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003652617&from=export
21. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology. 2009;49(SUPPL. 5).
22. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottilil S. Chronic Hepatitis B Infection. Jama [Internet]. 2018;319(17):1802. Available from: http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.3795
23. World Health Organization 2016. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016-2021 TOWARDS ENDING VIRAL HEPAITITS. 2016;
24. Chan HLY, Ahn SH, Chang T-T, Peng C-Y, Wong D, Coffin CS, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). J Hepatol [Internet]. 2016;64(5):1011–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L608677780&from=export
25. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2018;4:1–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.35
26. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2003;39(SUPPL. 1):26–30.
27. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2000 May;15 Suppl:E25-30.
28. Wong GLH, Wong VWS, Chan HLY. Virus and Host Testing to Manage Chronic Hepatitis B. Clin Infect Dis. 2016;62(Suppl 4):S298–305.

29. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis G V. Optimal therapy of chronic hepatitis B: How do I treat HBeAg-positive patients? Liver Int [Internet]. 2015;35(s1):100–6. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L601030651&from=export
30. Yim HJ, Lok ASF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: What we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology. 2006;43(2 SUPPL. 1).
31. Dienstag JL, Delemos AS. 119 – Viral Hepatitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 2015. p. 1439-1468.e7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455748013001193
32. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. Gut. 2012;61(SUPPL. 1).
33. Liu C-J, Kao J-H. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. Semin Liver Dis. 2013 May;33(2):97–102.
34. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J Gen Virol. 2000 Jan;81(Pt 1):67–74.
35. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2000 Mar;118(3):554–9.
36. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. Hepatology [Internet]. 2003 Jan 1;37(1):19–26. Available from: https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50036
37. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. Gastroenterology. 2002 Dec;123(6):1848–56.
38. Revill PA, Chisari F V., Block JM, Dandri M, Gehring AJ, Guo H, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(7):545–58.
39. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, Ikuta KS, Merat S, Saberifiroozi M, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245–66.

40. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. JAMA Oncol. 2017;3(12):1683–91.
41. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J [Internet]. 2016 Jul 14;37(27):2129–200. Available from: http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejheart.2008.08.005
42. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, You S-L, Sun C-A, Wang L-Y, et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2002;347(3):168–74. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa013215
43. Lin S-M, Sheen I-S, Chien R-N, Chu C-M, Liaw Y-F. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology [Internet]. 1999 Mar;29(3):971–5. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.510290312
44. Cheng PN, Tsai HW, Chiu YC, Ho CH, Wu IC, Chang TT. Clinical significance of serum HBsAg levels and association with liver histology in HBeAg positive chronic hepatitis B. J Clin Virol [Internet]. 2013;57(4):323–30. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.04.012
45. Lauret E, González-Diéguez ML, Rodríguez M, González M, Melón S, Rodrigo L, et al. Long-term outcome in Caucasian patients with chronic hepatitis B virus infection after HBsAg seroclearance. Liver Int. 2015;35(1):140–7.
46. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—Summary of a workshop. Gastroenterology [Internet]. 2001;120(7):1828–53. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508501701904
47. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: Summary of a clinical research workshop. Hepatology. 2007;45(4):1056–75.
48. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Woo HY, Chang UI, et al. The impact of hepatitis B viral load on recurrence after complete necrosis in patients with hepatocellular carcinoma who receive transarterial chemolipiodolization. Cancer

[Internet]. 2007 Oct 15;110(8):1760–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22984

49. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. Clin Liver Dis [Internet]. 2016 Nov;20(4):645–65. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.002
50. Samuel CE. Antiviral Actions of Interferons. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2001 Oct 1;14(4):778–809. Available from: http://cmr.asm.org/cgi/doi/10.1128/CMR.14.4.778-809.2001
51. Belloni L, Allweiss L, Guerrieri F, Pediconi N, Volz T, Pollicino T, et al. IFN- α inhibits HBV transcription and replication in cell culture and in humanized mice by targeting the epigenetic regulation of the nuclear cccDNA minichromosome. 2012;122(2).
52. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky J-M. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: finite treatment duration unlikely. J Hepatol. 2013 Apr;58(4):676–83.
53. Wong D, Cheung A, O'Rourke K, Naylor C, Detsky A, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1993;119(4):312–23.
54. Zhang W, Zhang D, Dou X, Xie Q, Jiang J, Chen X, et al. Consensus on Pegylated Interferon Alpha in Treatment of Chronic Hepatitis B. J Clin Transl Hepatol [Internet]. 2018 Mar 28;6(1):1–10. Available from: http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2FJCTH.2017.00073
55. Seo Y. Short- and long-term outcome of interferon therapy for chronic hepatitis B infection. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(37):13284. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i37/13284.htm
56. Janssen H LA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet [Internet]. 2005 Jan;365(9454):123–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605177010
57. Hsu CW, Su WW, Lee CM, Peng CY, Chuang WL, Kao JH, et al. Phase IV randomized clinical study: Peginterferon alfa-2a with adefovir or entecavir pre-therapy for HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Formos Med Assoc [Internet]. 2018;117(7):588–97. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.12.007
58. Kaymakoglu S, Oguz D, Gur G, Gurel S, Tankurt E, Ersöz G, et al. Pegylated

interferon alfa-2b monotherapy and pegylated interferon alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(8):3020–2.

59. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. Hepatology [Internet]. 2009 May;49(S5):S103–11. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22956
60. Lotrich FE, Rabinovitz M, Gironda P, Pollock BG. Depression following pegylated interferon-alpha: Characteristics and vulnerability. J Psychosom Res [Internet]. 2007 Aug;63(2):131–5. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399907002164
61. Peng H, Wei F, Liu JY, Hu HD, Ren H, Hu P. Response-guided therapy of regimens based on PEG-interferon for chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen quantification: a meta-analysis. Hepatol Int. 2015;9(4):543–57.
62. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, Piratvisuth T, Cornberg M, Brunetto MR, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. J Hepatol [Internet]. 2011 Nov 11 [cited 2015 Jan 25];55(5):1121–31. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827811004971/fulltext
63. Lo AO-S, Wong VW-S, Wong GL-H, Chan HL-Y, Dan Y-Y. Cost effectiveness of response-guided therapy with peginterferon in the treatment of chronic hepatitis B. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Aug 25];13(2):377-385.e5. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154235651400929X
64. Liu T, Zhu G, He J, Song T, Zhang M, Lin H, et al. Early rigorous control interventions can largely reduce dengue outbreak magnitude: Experience from Chaozhou, China. BMC Public Health. 2017;18(1):1–10.
65. Yang S, Xing H, Wang Y, Hou J, Luo D, Xie Q, et al. HBsAg and HBeAg in the prediction of a clinical response to peginterferon α-2b therapy in Chinese HBeAg-positive patients. Virol J [Internet]. 2016;13(1):1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0640-1
66. Perrillo R, Hou J, Papatheodoridis G, Manns M. Patient management and clinical decision making in HBV - Aims of therapy and what we can achieve. Antivir Ther.

2010;15(SUPPL. 3):45–51.

67. Hsu HY, Tsai HY, Wu TC, Chiang CL, Ni YH, Chen PJ, et al. Interferon-α treatment in children and young adults with chronic hepatitis B: A long-term follow-up study in Taiwan. Liver Int. 2008;28(9):1288–97.
68. Wiegand J, van Bommel F, Berg T. Management of chronic hepatitis B: status and challenges beyond treatment guidelines. Semin Liver Dis. 2010;1(212):361–77.
69. Marcellin P, Ahn SH, Chuang WL, Hui AJ, Tabak F, Mehta R, et al. Predictors of response to tenofovir disoproxil fumarate plus peginterferon alfa-2a combination therapy for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2016;44(9):957–66.
70. Hadziyannis E, Hadziyannis SJ. Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2014;8:185–95. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24417264
71. Chien R-N, Kao J-H, Peng C-Y, Chen C-H, Liu C-J, Huang Y-H, et al. Taiwan consensus statement on the management of chronic hepatitis B. J Formos Med Assoc [Internet]. 2019;118(1P1):7–38. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001356312&from=export
72. Mohebbi A, Lorestani N, Tahamtan A, Kargar NL, Tabarraei A. An overview of hepatitis B virus surface antigen secretion inhibitors. Front Microbiol. 2018;9(APR):1–9.
73. Ju H, Lai G, Yan F. 6 - Electrochemiluminescent immunosensing. In: Ju H, Lai G, Yan F, editors. Immunosensing for Detection of Protein Biomarkers [Internet]. Elsevier; 2017. p. 171–206. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081019993000062
74. Schnurr B, Ahrens T, Regenass U. Optical assays in drug discovery. Compr Med Chem II. 2006;3:577–98.
75. Paul-Ehrlich-Institut. PEI Sero-log-i-cal Ref-er-ence Ma-te-ri-al [Internet]. 2021. Available from: https://www.pei.de/EN/regulation/reference-material/reference-material-node.html
76. Karagoz E, Selek MB, Tanoglu A, Hatipoglu M, Ulçay A, Turhan V. Comparison of the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for quantification of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. Infez Med. 2016;24(4):287–92.
77. van Halewijn GJ, Geurtsvankessel CH, Klaasse J, van Oord GW, de Knegt RJ, van Campenhout MJ, et al. Diagnostic and analytical performance of the hepatitis B core

related antigen immunoassay in hepatitis B patients. J Clin Virol [Internet]. 2019;114(February 2019):1–5. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.03.003

78. Thio CL, Hawkins C. 148 – Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. 2015. p. 1815-1839.e7. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145574801300148X
79. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. Elife [Internet]. 2012 Nov 13 [cited 2015 Jan 4];1:e00049. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3485615&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
80. Seeger C, Mason WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection. Virology [Internet]. 2015 Mar 7 [cited 2015 Mar 12]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004268221500077X
81. Rodríguez-Frias F, Jardi R. Virología molecular del virus de la hepatitis B. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2008;26:2–10. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(08)76514-5
82. Sung JJY, Wong M-L, Bowden S, Liew C-T, Hui AY, Wong VWS, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. Gastroenterology [Internet]. 2005;128(7):1890–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L40824700&from=export
83. Tseng TC, Kao JH. Clinical utility of quantitative HBsAg in natural history and nucleos(t)ide analogue treatment of chronic hepatitis B: New trick of old dog. J Gastroenterol. 2013;48(1):13–21.
84. Altinbas A, Aktaş B, Basar Ö, Yüksel O, Ekiz F, Yilmaz B, et al. Is there an association between the measurement of qualitative HBsAg and virologic response in chronic HBV infection? Ann Hepatol. 2012;11(3):320–5.
85. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: A guide to sustained response to peginterferon alfa-

2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology [Internet]. 2009;49(4):1141–50. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/hep.22760

86. Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Liver Int. 2015;35(5):1540–8.
87. Moucari R, Korevaar A, Lada O, Martinot-Peignoux M, Boyer N, Mackiewicz V, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients responding to interferon: A long-term follow-up study. J Hepatol. 2009;50(6):1084–92.
88. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: A strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology. 2009;49(4):1151–7.
89. Janssen HLA, Sonneveld MJ, Brunetto MR. Quantification of serum hepatitis B surface antigen: is it useful for the management of chronic hepatitis B? Gut [Internet]. 2012;61(5):641–5. Available from: http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2011-301096
90. Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Liver Int. 2016;36(6):827–36.
91. Nguyen T, Thompson AJ V, Bowden S, Croagh C, Bell S, Desmond P V., et al. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: A perspective on Asia. J Hepatol [Internet]. 2010;52(4):508–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.007
92. Ma H, Yang RF, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(9):1498–506.
93. Wang M-L, Liao J, Wei B, Zhang D-M, He M, Tao M-C, et al. Comparison of hepatitis B virus core-related antigen and hepatitis B surface antigen for predicting HBeAg seroconversion in chronic hepatitis B patients with pegylated interferon therapy. Infect Dis (Auckl) [Internet]. 2018 Jul 3;50(7):522–30. Available from: https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1442018
94. Riley RD, Moons KGM, Snell KIE, Ensor J, Hooft L, Altman DG, et al. A guide to

systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. BMJ. 2019;364.

95. Wilczynski NL, Haynes RB, Eady A, Haynes B, Marks S, McKibbon A, et al. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in MEDLINE: An analytic survey. BMC Med. 2004;2:1–5.
96. Moons KGM, de Groot JAH, Bouwmeester W, Vergouwe Y, Mallett S, Altman DG, et al. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. PLoS Med. 2014;11(10).
97. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. Ann Intern Med. 2006;144(6):427–37.
98. Harrer, M., Cuijpers, P., Furukawa, T.A., & Ebert D. Doing Meta-Analysis with R: A Hands-On Guide. 1st ed. Boca Raton, FL: London: Chapmann & Hall/CRC Press; 2021.
99. Huguet A, Hayden JA, Stinson J, McGrath PJ, Chambers CT, Tougas ME, et al. Judging the quality of evidence in reviews of prognostic factor research: Adapting the GRADE framework. Syst Rev [Internet]. 2013;2(1):1. Available from: Systematic Reviews
100. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. Hepatology. 2010;52(2):454–61.
101. Chan HLY, Wong VWS, Chim AML, Chan HY, Wong GLH, Sung JJY. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(11–12):1323–31.
102. Tangkijvanich P, Chittmittraprap S, Poovorawan K, Limothai U, Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, et al. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. J Viral Hepat. 2016;23(6):427–38.
103. Liaw Y-F, Jia J-D, Chan HLY, Han KH, Tanwandee T, Chuang WL, et al. Shorter durations and lower doses of peginterferon alfa-2a are associated with inferior hepatitis B e antigen seroconversion rates in hepatitis B virus genotypes B or C. Hepatology [Internet]. 2011;54(5):1591–9. Available from:

https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51655108&from=export

104. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. J Hepatol [Internet]. 2012;56(5):1006–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.007
105. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell H-P, Rothe V, Lu Z-M. Hepatitis B surface antigen: Association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatol Int [Internet]. 2013;7(2):429–36. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51491678&from=export
106. Zhang M, Li G, Shang J, Pan C, Zhang M, Yin Z, et al. Rapidly decreased HBV RNA predicts responses of pegylated interferons in HBeAg-positive patients: a longitudinal cohort study. Hepatol Int [Internet]. 2020;14(2):212–24. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004342428&from=export
107. Zhang C, Yang Z, Wang Z, Dou X, Sheng Q, Li Y, et al. HBV DNA and HBsAg: Early Prediction of Response to Peginterferon α-2a in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. Int J Med Sci [Internet]. 2020;17(3):383–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631162849&from=export
108. Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. Final analysis of the international observational S-Collate study of peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis B. PLoS One [Internet]. 2020;15(4). Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005559394&from=export
109. Wang CT, Zhang YF, Sun BH, Dai Y, Zhu HL, Xu YH, et al. Models for predicting hepatitis B e antigen seroconversion in response to interferon-α in chronic hepatitis B patients. World J Gastroenterol. 2015;21(18):5668–76.
110. Zhu X, Gong Q, Yu D, Zhang D, Gu L, Han Y, et al. Early serum hepatitis B virus large surface protein level: A stronger predictor of virological response to peginterferon alfa-2a than that to entecavir in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. J Clin Virol [Internet]. 2013;57(4):318–22. Available from:

https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L52558617&from=export

111. Peng C-Y, Lai H-C, Li Y-F, Su W-P, Chuang P-H, Kao J-T. Early serum HBsAg level as a strong predictor of sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2012;35(4):458–68. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51807413&from=export

112. Lee I-C, Su C-W, Lan K-H, Wang Y-J, Lee K-C, Lin H-C, et al. Virological and immunological predictors of long term outcomes of peginterferon alfa-2a therapy for HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Formos Med Assoc [Internet]. 2020; Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2010380121&from=export

113. Lee IC, Huang YH, Su CW, Wang YJ, Huo TI, Lee KC, et al. CXCL9 Associated with Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis B Patients Receiving Peginterferon Alfa-2a Therapy: A Pilot Study. PLoS One. 2013;8(10):1–11.

114. Li H, Wang H, Peng C, Zheng X, Liu J, Weng Z, et al. Predictors for efficacy of combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B. J Huazhong Univ Sci Technol [Medical Sci [Internet]. 2017 Aug 8;37(4):547–55. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11596-017-1771-3

115. Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Liver Int. 2015;35(5):1540–8.

116. Ma H, Yang R-F, Wei L. Quantitative serum HBsAg and HBeAg are strong predictors of sustained HBeAg seroconversion to pegylated interferon alfa-2b in HBeAg-positive patients. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010;25(9):1498–506. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359429499&from=export

117. Pfefferkorn M, Schott T, Böhm S, Deichsel D, Felkel C, Gerlich WH, et al.

Composition of HBsAg is predictive of HBsAg loss during treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol [Internet]. 2021;74(2):283–92. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.039

118. Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Comparison between quantitative hepatitis B surface antigen, hepatitis B e-antigen and hepatitis B virus DNA levels for predicting virological response to pegylated interferon-??-2b therapy in hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatol Res. 2010;40(3):269–77.
119. Zhu M-Y, Chen P-Z, Li J, Yu D-M, Huang D, Zhu X-J, et al. Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon-α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J Med Virol [Internet]. 2018 Apr;90(4):721–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25010
120. Jia W, Zhu MQ, Qi X, Wang T, Wen X, Chen PD, et al. Serum hepatitis B virus RNA levels as a predictor of HBeAg seroconversion during treatment with peginterferon alfa-2a. Virol J [Internet]. 2019;16(1). Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L627530822&from=export
121. Boglione L, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, D'Avolio A. Role of HBsAg decline in patients with chronic hepatitis B HBeAg-negative and E genotype treated with pegylated-interferon. Antiviral Res [Internet]. 2016;136:32–6. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612977889&from=export
122. Gheorghiţă VI, Căruntu FA, Curescu M, Olaru I, Radu MN, Colţan G, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: A Romanian cohort study. J Gastrointest Liver Dis. 2013;22(1):27–32.
123. Charatcharoenwitthaya P, Sukeepaisarnjaroen W, Piratvisuth T, Thongsawat S, Sanpajit T, Chonprasertsuk S, et al. Treatment outcomes and validation of the stopping rule for response to peginterferon in chronic hepatitis B: A Thai nationwide cohort study. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2016;31(11):1874–81. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L613365032&from=export

124. Chen J, Xu CR, Xi M, Hu WW, Tang ZH, Zang GQ. Predictors of liver histological changes and a sustained virological response to peginterferon among chronic hepatitis B e antigen-positive patients with normal or minimally elevated alanine aminotransferase levels. J Viral Hepat [Internet]. 2017;24(7):573–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614521674&from=export

125. Hu C, Song Y, Tang C, Li M, Liu J, Liu J, et al. Effect of Pegylated Interferon Plus Tenofovir Combination on Higher Hepatitis B Surface Antigen Loss in Treatment-naive Patients With Hepatitis B e Antigen -positive Chronic Hepatitis B: A Real-world Experience. Clin Ther [Internet]. 2021;43(3):572-581.e3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.12.022

126. Zhu MY, Chen PZ, Li J, Yu DM, Huang D, Zhu XJ, et al. Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon-α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J Med Virol. 2018;90(4):721–9.

127. Chuaypen N, Posuwan N, Chittmittraprap S, Hirankarn N, Treeprasertsuk S, Tanaka Y, et al. Predictive role of serum HBsAg and HBcrAg kinetics in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B receiving pegylated interferon–based therapy. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2018;24(3):306.e7-306.e13. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618234108&from=export

128. Tangkijvanich P, Chittmittraprap S, Poovorawan K, Limothai U, Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, et al. A randomized clinical trial of peginterferon alpha-2b with or without entecavir in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: Role of host and viral factors associated with treatment response. J Viral Hepat [Internet]. 2016;23(6):427–38. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L606643615&from=export

129. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. Hepatology [Internet]. 2010;52(2):454–61. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359366376&fr

om=export

130. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault M-P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: A strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology [Internet]. 2009;49(4):1151–7. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L354752655&from=export

131. Goulis I, Karatapanis S, Akriviadis E, Deutsch M, Dalekos GN, Raptopoulou-Gigi M, et al. On-treatment prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. Liver Int [Internet]. 2015;35(5):1540–8. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603807797&from=export

132. Gheorghiţă VI, Căruntu FA, Curescu M, Olaru I, Radu MN, Colţan G, et al. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: A Romanian cohort study. J Gastrointest Liver Dis [Internet]. 2013;22(1):27–32. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L368602002&from=export

133. Chan HLY, Wong VWS, Chim a. ML, Chan HY, Wong GLH, Sung JJY. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(11–12):1323–31.

134. Chuaypen N, Posuwan N, Payungporn S, Tanaka Y, Shinkai N, Poovorawan Y, et al. Serum hepatitis B core-related antigen as a treatment predictor of pegylated interferon in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Liver Int [Internet]. 2016;36(6):827–36. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L610369463&from=export

135. Tangkijvanich P, Komolmit P, Mahachai V, Sa-nguanmoo P, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Comparison between quantitative hepatitis B surface antigen, hepatitis B e-antigen and hepatitis B virus DNA levels for predicting virological response to pegylated interferon-α-2b therapy in hepatitis B e-antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatol Res [Internet]. 2010;40(3):269–77. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L359134396&fr

om=export

136. Yang S, Xing H, Wang Y, Hou J, Luo D, Xie Q, et al. HBsAg and HBeAg in the prediction of a clinical response to peginterferon α-2b therapy in Chinese HBeAg-positive patients. Virol J [Internet]. 2016;13(1):1–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612941879&from=export
137. Zhu M-Y, Chen P-Z, Li J, Yu D-M, Huang D, Zhu X-J, et al. Serum M2BPGi level is a novel predictive biomarker for the responses to pegylated interferon-α treatment in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients. J Med Virol [Internet]. 2018;90(4):721–9. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620282188&from=export
138. Charatcharoenwitthaya P, Sukeepaisarnjaroen W, Piratvisuth T, Thongsawat S, Sanpajit T, Chonprasertsuk S, et al. Treatment outcomes and validation of the stopping rule for response to peginterferon in chronic hepatitis B: A Thai nationwide cohort study. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31(11):1874–81.
139. Piratvisuth T, Marcellin P. Further analysis is required to identify an early stopping rule for peginterferon therapy that is valid for all hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatology [Internet]. 2011;53(3):1054–5. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L361365510&from=export
140. Wong GLH, Chan HLY. Predictors of treatment response in chronic hepatitis B. Drugs. 2009;69(16):2167–77.
141. Inoue T, Tanaka Y. The role of hepatitis B core-related antigen. Genes (Basel). 2019;10(5).
142. Mak L-Y, Wong DK-H, Cheung K-S, Seto W-K, Lai C-L, Yuen M-F. Review article: hepatitis B core-related antigen (HBcrAg): an emerging marker for chronic hepatitis B virus infection. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2018;47(1):43–54. Available from: https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618799527&from=export