



# **Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C**

**Revisión sistemática y adopción**

**2016**



**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**  
Ministro de Salud y Protección Social

**FERNANDO RUIZ GÓMEZ**  
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

**CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO**  
Viceministra de Protección Social

**GERARDO BURGOS BERNAL**  
Secretario General

**GERMAN ESCOBAR MORALES**  
Jefe de la Oficina de Calidad

**FERNANDO RAMIREZ CAMPOS**  
Director de Medicamentos (E)

**ELKIN OSORIO SALDARRIAGA**  
Director de Promoción y Prevención





Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS**  
Director Ejecutivo

**AURELIO MEJÍA MEJÍA**  
Subdirector de Evaluación de  
Tecnologías en Salud

**ANGELA VIVIANA PÉREZ GÓMEZ**  
Subdirectora de Producción de Guías  
de Práctica Clínica

**JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO**  
Subdirector de Implantación y  
Diseminación

**HERNÁN JARAMILLO ROJAS**  
Subdirector de Participación,  
Deliberación y Comunicaciones



### **Equipo Técnico**

Dra. Ángela Viviana Pérez (AP)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médica magister en epidemiología clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social

Dr. Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médico, magister en epidemiología clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud

Fabio Alexander Sierra Matamoros

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Psicólogo, magister en epidemiología clínica

Dr. Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médico, magister en Salud y seguridad del trabajo

Carolina Castillo Cañón (CC)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Enfermera, especialista en epidemiología general

Paola Avellaneda

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Economista

### **Expertos Temáticos**

Dr. Carlos Álvarez

Clínicas Colsanitas S.A

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Médico, magister epidemiología clínica.



Dr. Juan Mauricio Pardo  
Hospital Universitario Mayor Mederi  
Médico, especialista en medicina, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y  
especialista en filosofía

Dr. Mauricio Orrego Beltrán  
Salud Sura Industriales.  
Consultor Privado  
Médico, especialista en medicina interna, fellowship en hepatología y trasplante de hígado,  
fellowship en gastroenterología y endoscopia



### **Exclusión de responsabilidad**

El presente documento es una traducción adoptada y adaptada del contenido del documento “Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection” de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta traducción adaptada no ha sido revisada o aprobada por OMS para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original de OMS y no se establece garantía por parte de OMS en relación a la precisión de la traducción adaptada.

### **Declaración de conflictos de interés**

Todos los miembros del Grupo Desarrollador de la Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, tanto participantes directos como asesores de los procesos de consenso y generación de recomendaciones, realizaron la declaración de conflictos de interés al inicio del proceso y previo a las sesiones de generación de recomendaciones. Cada una de las declaraciones de intereses fue evaluada por un comité designado para tal fin.

### **Declaración de independencia editorial**

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del documento, para garantizar la libertad no condicionada de los contenidos de la misma.

### **Financiación**

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y de la Protección Social, como ente gestor, mediante convenio XXXX de 2016, suscrito con el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)



### Declaración de independencia editorial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) autorizó al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, para publicar una versión adaptada en español, del documento *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection*, para su uso a nivel nacional.

La autorización otorgada está sujeta al cumplimiento de las siguientes condiciones:

- Es un permiso no exclusivo.
- La traducción debe ser llevada a cabo en un lenguaje literario y científico adecuado.
- Debe ser claramente indicado al lector que la traducción es una adaptación y no se debe ser atribuido a la OMS. En ninguna parte se indicará que la adaptación traducida es publicada por la OMS.
- El material no debe ser reproducido para su uso en asociación con la comercialización productos, o actividades promocionales.
- No debe haber ninguna sugerencia de que la OMS respalda cualquier empresa o producto específicos.
- No debe haber materiales publicitarios o promocionales de entidades de terceros.
- El logotipo de la OMS y el emblema no se utilizarán.

Esta autorización se realizó el día 7 de marzo de 2016 vía correo electrónico.

El documento original está disponible en el siguiente enlace:

<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>



## Contenido

ANTECEDENTES.....	16
INTRODUCCIÓN.....	18
1. METODOLOGÍA.....	25
1.1 Conformación del grupo de adopción.....	25
1.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica.....	25
1.2.1 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica.....	25
1.2.2 Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica .....	26
1.3 Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II.....	26
1.4 Selección final de la GPC .....	27
1.5 Traducción de las recomendaciones de la GPC .....	27
1.6 Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano .....	27
1.7 Generación de recomendaciones de tratamiento.....	29
1.7.1 Alcance .....	29
1.7.2 Propósitos .....	29
1.7.3 Objetivo general .....	30
1.7.4 Objetivos específicos .....	30
1.7.5 Ámbito asistencial.....	30
1.7.6 Constitución del Grupo Desarrollador de las recomendaciones de tratamiento .....	30
1.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores.....	31
1.7.8 Declaración y análisis de conflictos de interés.....	31
1.7.9 Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces .....	32
1.7.10 Búsqueda de la literatura .....	33
1.7.11 Selección de la evidencia.....	33
1.7.12 Evaluación de la calidad de los estudios incluidos .....	35
1.7.13 Extracción, calificación y síntesis de la evidencia.....	35
1.7.14 Generación de las recomendaciones .....	35
2. GUÍA PARA TAMIZACIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS C. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) .....	37



2.1	Observaciones sobre el alcance de la guía.....	37
2.2	Cómo se desarrolló esta guía.....	37
2.3	Guía completa.....	39
2.4	Actualización de la guía.....	39
3.	RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	41
3.1	Recomendaciones para tamización de la infección por VHC.....	41
3.1.1	Tamización para identificar personas con infección por VHC.....	41
3.1.2	Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC.....	41
3.2	Recomendaciones para el cuidado de personas infectadas por VHC.....	42
3.2.1	Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.....	42
3.2.2	Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática.....	42
3.3	Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1.....	43
3.3.1	Esquemas preferidos.....	43
3.3.2	Esquemas alternativos.....	44
3.3.3	Esquemas con recomendación en contra.....	44
3.4	Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2.....	44
3.4.1	Esquemas preferidos.....	44
3.4.2	Esquemas alternativos.....	45
3.5	Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3.....	45
3.5.1	Esquemas preferidos.....	45
3.5.2	Esquemas alternativos.....	45
3.5.3	Puntos de buena práctica clínica.....	45
4.	PRINCIPIOS RECTORES.....	48
4.1	Derechos humanos.....	48
4.2	Acceso a la asistencia médica.....	48
4.3	Provisión de servicios.....	48



4.4	Asistencia médica integrada.....	49
5.	RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN .....	50
5.1	Tamización para identificar personas con infección por VHC.....	50
5.1.1	Antecedentes .....	51
5.1.2	Resumen de la evidencia.....	52
5.1.3	Razones para la recomendación.....	53
5.1.4	Implementación.....	54
5.1.5	Consideraciones sobre personas con coinfección VIH/VHC.....	55
5.1.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	55
5.1.7	Brechas en la investigación.....	56
5.2	Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC .....	56
5.2.1	Antecedentes .....	56
5.2.2	Resumen de la evidencia.....	57
5.2.3	Razones para la recomendación.....	58
5.2.4	Implementación.....	59
5.2.5	Consideraciones entre personas con coinfección VIH/VHC.....	59
5.2.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	59
5.2.7	Brechas en la investigación.....	59
6.	RECOMENDACIONES PARA EL CUIDADO DE PERSONAS INFECTADAS CON VHC .....	61
6.1	Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol .....	61
6.1.1	Antecedentes .....	61
6.1.2	Evidencia .....	62
6.1.3	Razones para la recomendación.....	63
6.1.4	Implementación.....	64
6.1.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	64
6.1.6	Brechas en la investigación.....	64
6.2	Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática .....	66
6.2.1	Antecedentes .....	67

6.2.2	Resumen de evidencia .....	69
6.2.3	Razones para la recomendación .....	71
6.2.4	Consideraciones para la implementación.....	72
6.2.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	73
7.	RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC .....	74
7.1	Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.....	74
7.1.1	Antecedentes .....	74
7.1.2	Evidencia .....	75
7.1.3	Razones para la recomendación .....	76
7.2	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1.....	78
7.2.1	Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir .....	78
7.2.1.1	Resumen de evidencia.....	78
7.2.1.2	Razones para la recomendación .....	79
7.2.2	Ledipasvir + sofosbuvir .....	81
7.2.2.1	Resumen de evidencia.....	81
7.2.2.2	Razones para la recomendación .....	81
7.2.3	Daclatasvir + sofosbuvir.....	83
7.2.3.1	Resumen de evidencia.....	83
7.2.3.2	Razones para la recomendación .....	84
7.2.4	Daclatasvir + sofosbuvir para personas con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.....	85
7.2.4.1	Resumen de evidencia.....	85
7.2.4.2	Razones para la recomendación .....	85
7.3	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1.....	86
7.3.1	Daclatasvir + asunaprevir .....	86
7.3.1.1	Resumen de evidencia.....	87
7.3.1.2	Razones para la recomendación .....	87
7.3.2	Simeprevir + sofosbuvir .....	88



7.3.2.1	Resumen de evidencia.....	89
7.3.2.2	Razones para la recomendación .....	89
7.4	Esquemas con recomendación en contra para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 .....	90
7.4.1	Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha$ .....	90
7.4.1.1	Resumen de evidencia.....	91
7.4.1.2	Razones para la recomendación .....	91
7.5	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2 .....	93
7.5.1	Sofosbuvir + ribavirina .....	93
7.5.1.1	Resumen de evidencia.....	93
7.5.1.2	Razones para la recomendación .....	93
7.6	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2 .....	95
7.6.1	Daclatasvir + sofosbuvir.....	95
7.6.1.1	Resumen de evidencia.....	95
7.6.1.2	Razones para la recomendación .....	95
7.7	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3 .....	96
7.7.1	Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha$ 2a.....	96
7.7.1.1	Resumen de evidencia.....	96
7.7.1.2	Razones para la recomendación .....	97
7.7.2	Daclatasvir + sofosbuvir.....	98
7.7.2.1	Resumen de evidencia.....	98
7.7.2.2	Razones para la recomendación .....	99
7.8	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3 .....	100
7.8.1	Sofosbuvir + ribavirina .....	100
7.8.1.1	Resumen de evidencia.....	101
7.8.1.2	Razones para la recomendación .....	101



7.9	Puntos de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C .....	102
7.10	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	103
7.11	Brechas de investigación .....	104
8.	CONSIDERACIONES CLÍNICAS .....	104
8.1	Pruebas de genotipos .....	105
8.2	Prueba de la mutación Q80K .....	105
8.3	Pruebas IL28B .....	106
8.4	Contraindicaciones del tratamiento.....	107
8.5	Monitoreo de reacciones adversas y respuesta al tratamiento .....	108
8.6	Monitoreo de toxicidad.....	109
8.6.1	Coinfección por VHC/VIH .....	110
8.6.2	Cirrosis hepática .....	111
8.6.3	Modificación de dosis.....	112
8.6.4	Ajuste de la dosis de ribavirina .....	112
8.6.5	Ajuste de la dosis de interferón .....	113
8.7	Monitoreo de la efectividad.....	113
9.	CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS .....	116
9.1	Personas que se inyectan drogas.....	116
9.1.1	Tamización.....	116
9.1.2	Atención .....	116
9.1.3	Tratamiento .....	117
9.2	Personas con coinfección VIH y VHC.....	118
9.2.1	Tratamiento de la infección por VHC .....	118
9.2.2	Terapia antirretroviral en personas con coinfección VIH/VHC .....	119
9.2.3	Interacciones entre medicamentos en personas con coinfección VIH/VHC .....	121
9.2.4	Monitoreo de la terapia en personas con coinfección VIH/VHC.....	121
9.3	Niños y adolescentes .....	122
9.3.1	Tamización.....	122



9.3.2	Atención .....	123
9.3.3	Tratamiento .....	123
9.4	Personas con cirrosis hepática .....	123
9.5	Personas con coinfección VHB y TB.....	124
9.5.1	Coinfección VHB y VHC.....	124
9.5.2	Coinfección de TB y VHC .....	124
9.6	Personas con deficiencia renal.....	125
10.	ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN .....	126
10.1	Planeación de servicios .....	126
10.2	Prestación de servicios .....	127
10.3	Consideraciones futuras.....	128
10.4	Difusión, monitoreo e implementación de la guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C.....	129
	ANEXO 1. Declaración de conflictos de interés.....	157
	ANEXO 2. Fuentes para la búsqueda de guías de práctica clínica.....	161
	ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica .....	163
	ANEXO 4. Selección de guías de práctica clínica.....	166
	ANEXO 5. Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica .....	189
	ANEXO 6. Referencias excluidas en la selección de guías de práctica clínica.....	190
	ANEXO 7. Calificación de GPC AGREE II.....	193
	ANEXO 8. Resultados del consenso de expertos para la adopción.....	202
	ANEXO 9. Resultados de la priorización de desenlaces.....	210
	ANEXO 10. Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento .....	211
	ANEXO 11. Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento.....	212
	ANEXO 12. Características de los estudios incluidos .....	213
	ANEXO 13. Listado de referencias excluidas.....	218
	ANEXO 14. Evaluación de calidad de los estudios incluidos .....	253
	ANEXO 15. Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica.....	258



ANEXO 16. Resultados del consenso de expertos por Delphi para la generación de recomendaciones de tratamiento.....	341
ANEXO 17. Intervenciones no recomendadas.....	351

## Índice de Tablas

Tabla 1. Poblaciones con alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de exposición riesgosa/comportamiento riesgoso .....	51
Tabla 2. ASSIST – Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias (141) .....	65
Tabla 3. METAVIR – sistema de puntuación de biopsia del hígado (143) .....	67
Tabla 4. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar la fibrosis hepática (143-148).....	68
Tabla 5. Valores altos y bajos de corte para la detección de cirrosis y fibrosis significativas .....	70
Tabla 6. Resumen de la sensibilidad y especificidad de APRI, FIB4 y FibroScan para la detección de cirrosis y fibrosis avanzadas (todos los valores son porcentajes) .....	70
Tabla 7. Contraindicaciones de la terapia PEG-IFN/RBV .....	107
Tabla 8. Puntos de monitoreo en el tiempo recomendados por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y por la Asociación Europea de Estudio de Enfermedades Hepáticas (EASL) y literatura de registro de drogas .....	108
Tabla 9. Interacciones de drogas en tratamiento para VIH y VHC .....	111
Tabla 10. Modificaciones de dosis recomendadas en la literatura de los productos para el interferón pegilado y para la ribavirina .....	112
Tabla 11. Resumen de regímenes TAR de primera línea para adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes, y niños (197) .....	119

## Índice de figuras

Figura 1. Fórmulas de APRI y FIB4.....	68
Figura 2. Ruta del tratamiento del paciente.....	105
Figura 3. Duración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para infección crónica por VHC de genotipos 1 y 4 .....	114
Figura 4. Duración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para infección crónica por VHC de genotipos 2, 3, 5 y 6 .....	114

## Listado de Apéndices de la guía completa

Apéndice 1: Preguntas PICO

Apéndice 2: Ejemplo de tabla GRADE de toma de decisión



Ver apéndice 3 de la guía completa: Revisiones sistemáticas y resúmenes de evidencia

Apéndice 4: Tablas GRADE de toma de decisión

Apéndice 5: Reporte técnico de monitoreo durante el tratamiento

Apéndice 6: Resumen de declaración de intereses

Todos los apéndices están disponibles en el sitio Web de la OMS, junto con el reporte completo.

### ANTECEDENTES

La alta morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C y su impacto en el uso de recursos para el sistema de salud, determinan la necesidad urgente para el país, de contar con una guía de práctica clínica (GPC) que sirva como herramienta para la toma de decisiones a nivel macro, meso y micro.

A pesar que Colombia cuenta con un proceso estructurado de desarrollo de guías, con una metodología sistemática, establecida a través de la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano*, la cual recomienda el desarrollo de guías *de novo*, dadas las rápidas innovaciones en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) identificó la necesidad de contar en el corto plazo con una GPC que oriente la toma de decisiones en el manejo de esta patología.

Dada la falta de disponibilidad de una GPC basada en la evidencia desarrollada para el país, y ante la necesidad establecida, se decidió realizar un proceso sistemático de búsqueda, identificación y calificación de calidad de GPC dirigidas a establecer recomendaciones basadas en la evidencia, para la tamización, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, con el propósito de seleccionar, mediante un proceso sistemático y participativo, la guía de mejor calidad metodológica y mayor independencia editorial, para su adopción por parte del MSPS; el resultado de dicho proceso es la selección de la guía "Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de la cual se desarrolla el siguiente documento.

Para la introducción del presente documento se expone la epidemiología y la carga de la enfermedad para el país y no se utiliza la introducción de la guía de la OMS, dada la necesidad de contextualizar dicha información al entorno colombiano; si se desea acceder a la introducción



de la guía original, consultar el siguiente link: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf)



## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C afecta más de 185 millones de personas en el mundo de los cuales 350.000 mueren anualmente y se estima que anualmente se producen 3 - 4 millones de casos nuevos (1). Se estima que la prevalencia global de esta infección es de aproximadamente 3% y que se producen al año 3 – 4 millones de casos nuevos (2).

Históricamente, la prevalencia más alta de la infección por el virus de la hepatitis C ha sido observada en África y Asia, en contraste con países industrializados en Norte América, Europa Occidental y Australia, los cuales registran las cifras más bajas de prevalencia (3).

En América Latina se estima que entre 7 – 9 millones de adultos están infectados, siendo los países con mayor prevalencia ( $\geq 2,5\%$ ) Granada, Bolivia, Haití, Trinidad y Tobago y El Salvador (4). En Colombia se estimó para el 2010, un número de personas infectadas de 425.191, para una prevalencia de 0,97% (5).

Existen grupos poblacionales de alto riesgo tales como personas con hemofilia, pacientes que reciben hemodiálisis, pacientes quienes han recibido transfusiones sanguíneas con productos no tamizados, internos de establecimientos penitenciarios de largo plazo, y personas con exposición ocupacional al virus (5).

Estudios prospectivos han mostrado que el 80% de los casos de hepatitis C progresan a infección crónica de los cuales, el 10 – 20% desarrollan complicaciones como enfermedad hepática crónica o cirrosis hepática, y el 1 – 5% progresan a cáncer de hígado (5). Consecuentemente, la infección crónica por hepatitis C está asociada a un riesgo incrementado de cirrosis y carcinoma hepatocelular, siendo esta infección, en conjunto con la hepatitis B, las principales causas de cirrosis y de cáncer hepático primario en la mayoría de los países del mundo (6).

Los costos asociados a esta enfermedad en Estados Unidos fueron estimados en más de US\$600 millones anuales y se estima que serán US\$184 billones para el periodo 2010 – 2019, lo cual es un indicador indirecto de la carga de la enfermedad para los sistemas de salud, inclusive en este país en el cual la prevalencia es baja (1,8%) (5).

La infección por el virus de la hepatitis C difiere de otras infecciones virales crónicas en la disponibilidad de opciones terapéuticas que hacen posible la curación, cuya tasa se ha incrementado constantemente con la introducción de nuevos medicamentos. El tratamiento de esta enfermedad evoluciona rápidamente y algunos fármacos están actualmente en



desarrollo (1). Los nuevos tratamientos pueden curar más del 90% de las personas infectadas y son efectivos contra genotipos que eran difíciles de tratar en el pasado (1).

Incrementar el impacto positivo de las alternativas terapéuticas disponibles, sobre los desenlaces en salud de las personas con infección por el virus de la hepatitis C, y lograr un uso eficiente y racional de los recursos dirigidos a este propósito, requiere de la disponibilidad e implementación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, que contemplen intervenciones de tamización, diagnósticas y terapéuticas, eficaces para el manejo de esta enfermedad.

Ante la identificación de este requerimiento, y en el marco del convenio de asociación 380 entre el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), se desarrolló el proceso metodológico de búsqueda, identificación y selección de la GPC que cumpliera con los mejores estándares de calidad metodológica y con el alcance definido, correspondiente a la tamización, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.

Con el fin de ajustar las recomendaciones a las condiciones del contexto y el sistema de salud nacional, se realizó un proceso de armonización a través de reuniones con expertos clínicos. En aquellas recomendaciones en las que se identificó la imposibilidad de acoger completamente la recomendación por razones propias del contexto colombiano, disponibilidad de medicamentos, aprobación de agencias regulatorias, acceso y arquitectura del sistema de salud, dicha recomendación no fue modificada; se realizó una anotación en un cuadro aparte, identificada como "observaciones para el contexto colombiano" para los usuarios que tendrán acceso a ellas.



## SIGLAS

APS	Atención Primaria en Salud
GPC	Guía de Práctica Clínica
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
3TC	Lamivudina
AASLD	Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas
ABC	Abacavir
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
APRI	Índice de aspartato aminotransferasa/plaquetas
TAR	Terapia antirretroviral
ARV	Antiretroviral
ASSIST	Proyecto ASSIST; La prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias.
AUDIT	Prueba de identificación sobre la dependencia al uso del alcohol
BHIVA	Asociación Británica de VIH
CI	Intervalo de confianza
CUPIC	Uso Compasivo de inhibidores de la proteasa viral en Cirrosis (Estudio)
d4T	Estavudina
DAA	Antiviral de acción directa (droga)
ddI	Didanosina
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EIA	Enzima en fase sólida de inmunoensayo
EOT	Fin de tratamiento
eRVR	Respuesta virológica rápida extendida
ES	Tamaño del efecto
FBC	Conteo total de sangre o cuadro hemático
FDA (US)	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabina
gGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
INR	Índice internacional normalizado
mhGAP	Programa de Acción Mundial en Salud Mental de la OMS
NAT	prueba de ácido nucleico
NNRTI	Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos
NRTI	Análogo de nucleósido de la transcriptasa inversa



NS5B	Proteína no-estructural 5B (de HCV)
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA
OR	Odds ratio
OST	Terapia de sustitución opiode
PCR	Reacción de cadena de la polimerasa
PEG-IFN	Interferón pegilado
IP	Inhibidor de proteasas
PICO	Población, intervención, comparación, desenlaces
RAL	Raltegravir
ARN	Ácido ribonucleico
ECA	Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria
RR	Riesgo relativo
RVR	Respuesta virológica rápida
RVS	Respuesta virológica sostenida
TB	Tuberculosis
UNODC	Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
VHA	Virus de hepatitis A
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
WHO GHP	Programa Mundial de la OMS contra la hepatitis



## SIGLAS DE AGENTES ANTIVIRALES

AZT	Zidovudina
BCV	Boceprevir
BEC	Beclabuvir
DCV	Daclatasvir
FVD	Faldaprevir
IFN	Interferón
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
Peg-IFN	Interferón pegilado
PR	Interferón pegilado + ribavirina
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirina
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TDF	Tenofovir
TLV	Telaprevir



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>Descubrimiento viral</b>	ARN VHC indetectable durante el tratamiento seguido por ARN VHC durante el tratamiento.
<b>Especificidad</b>	La capacidad de una prueba de identificar correctamente a aquellos sin la infección/enfermedad. (Verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos positivos)
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation ( <i>Graduación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones</i> )
<b>No-respuesta</b>	ARN VHC detectable a lo largo del tratamiento
<b>Recaída</b>	ARN VHC indetectable al final del tratamiento, pero ARN VHC detectable dentro de las 24 semanas después de completar el tratamiento
<b>Respuesta Viral Rápida Extendida (eRVR)</b>	ARN VHC indetectable, 4 semanas (rápido) y 12 semanas (extendido) luego de iniciar el tratamiento
<b>Respuesta nula</b>	Caída inferior a 2 log en el nivel de ARN VHC antes de la semana 12 del tratamiento
<b>Respuesta parcial</b>	Caída de 2 log en el ARN VHC antes de la semana 12 del tratamiento, pero ARN VHC detectable en la semana 24 o al final del tratamiento
<b>Respuesta Viral Precoz (EVR)</b>	Reducción superior a 2 log en la carga viral ARN VHC en semana 12 del tratamiento
<b>Respuesta Viral Rápida (RVR)</b>	ARN VHC indetectable 4 semanas después del inicio del tratamiento
<b>Respuesta Viral Sostenida (RVS)</b>	ARN VHC indetectable tres o seis meses después del final del tratamiento
<b>Sensibilidad</b>	La capacidad de una prueba de identificar correctamente aquellos con la infección/enfermedad. (Verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos negativos)



<b>Valor predictivo negativo</b>	La probabilidad de que cuando el resultado de la prueba de una persona sea negativo, en realidad no tenga la infección/enfermedad
<b>Valor predictivo positivo</b>	La probabilidad de que cuando el resultado de la prueba de una persona sea positivo, en realidad tenga la infección/enfermedad. Los valores predictivos están influidos por la prevalencia de la enfermedad en la población
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VHC Agudo</b>	Presencia de VHC dentro de los 6 meses después de la adquisición de la infección
<b>VHC Crónico</b>	Presencia continuada de VHC seis meses o más después de adquirir la infección



## 1. METODOLOGÍA

Se realizó inicialmente la revisión sistemática de literatura, cuyo objetivo fue identificar las guías basadas en evidencia de la mejor calidad y rigor metodológico, con el fin de seleccionar la guía de práctica clínica (GPC) para ser adoptada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) para el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis C.

### 1.1 Conformación del grupo de adopción

Se conformó un grupo de expertos metodológicos en el desarrollo, adaptación y adopción de GPC, y expertos clínicos en las áreas de hepatología, infectología y medicina interna, quienes estuvieron a cargo de la búsqueda, selección y calificación de GPC, la evaluación de la aplicabilidad al contexto colombiano de las recomendaciones de las GPC seleccionadas, la identificación de barreras de implementación, la coordinación del proceso participativo para el ajuste de las recomendaciones para su implementación al contexto nacional, y la preparación del documento final.

Todos los miembros del grupo declararon sus intereses y un comité evaluó sus posibles conflictos de interés y las consecuentes limitaciones de participación en el proceso de adopción de la GPC (Anexo 1).

### 1.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica

#### 1.2.1 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El objetivo de este paso fue identificar las GPC disponibles en diferentes fuentes (organismos desarrolladores y compiladores de guías). Se realizó una búsqueda con una metodología reproducible, en las principales fuentes de guías de alta calidad (Ver Anexo 2), y una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas (Medline, Embase, LILACS). Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura. Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal previamente entrenado, y se realizaron sin restricción de idioma ni fecha (Anexo 3).

Inicialmente se combinaron los resultados de la búsqueda en bases de datos electrónicas y la búsqueda mediante otros métodos, y se realizó una remoción de duplicados utilizando el programa EndNote X6®.



Las referencias obtenidas fueron seleccionadas mediante revisión de título y resumen por un experto metodológico en revisiones sistemáticas (JF), utilizando los siguientes criterios de inclusión:

1. Es una GPC.
2. Aborda temas de prevención, diagnóstico o tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C.
3. Incluye recomendaciones dirigidas a población general.
4. El documento está publicado en idioma inglés o español.

Las referencias que cumplieron todos los criterios de inclusión o en las que hubo duda de su cumplimiento, fueron revisadas en texto completo para orientar la decisión de inclusión. A los documentos revisados en texto completo se aplicó un filtro general mediante la herramienta 7 recomendada por la *Guía Metodológica para elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (5), excluyendo aquellas GPC que no cumplieron con los criterios para considerarse como basadas en evidencia, no cumplen con los objetivos del proyecto, o tienen una fecha de publicación mayor a 4 años (Ver Anexo 4); de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continuaron en el proceso de evaluación de calidad.

### 1.2.2 Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica

Se identificaron 178 referencias mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas, y 6 mediante otros métodos de búsqueda (organismos, recopiladores, productores, guías iberoamericanas, búsqueda manual), para un total de 184 referencias luego de la eliminación de duplicados. Posterior a la revisión por título y resumen, 40 documentos fueron revisados en texto completo, de los cuales 3 cumplieron criterios de inclusión y fueron seleccionados para evaluación de calidad (1, 7, 8). Para el detalle ver el Anexo 5. Las referencias revisadas en texto completo que fueron excluidas por no cumplir criterios de inclusión son presentadas en el Anexo 6.

### 1.3 Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II

Una vez seleccionadas las 3 guías candidatas, resultado de la aplicación de la herramienta 7 de la guía metodológica (1, 7, 8), se evaluó su calidad, aplicando el instrumento AGREE II, con el fin de determinar aquellas que harían parte del subproceso de selección final. Esta selección tuvo como objetivo principal seleccionar aquellas guías de alta calidad, principalmente en los dominios correspondientes al rigor metodológico e independencia editorial, cuya puntuación, de acuerdo con las recomendaciones de la guía metodológica debe ser superior al 60% y 30% respectivamente.



El instrumento AGREE II (9) fue diseñado para evaluar el rigor metodológico y la transparencia con la cual son desarrolladas las guías de práctica clínica. Así mismo, proporciona criterios y pautas para su desarrollo y presentación.

Cuatro epidemiólogos, con experiencia en el uso del instrumento, y perfiles de sistemas de salud, salud pública y epidemiología (AP, CC, CP, JF), evaluaron la calidad de cada una de las 3 guías candidatas de manera independiente (Anexo 7).

De las guías evaluadas, 2 cumplieron los criterios de calidad previamente establecidos (1, 8) y 1 fue excluida por baja calidad (7).

#### 1.4 Selección final de la GPC

Posterior a la calificación de calidad de las guías seleccionadas se realizó la primera reunión con expertos clínicos, con el fin de presentar el proceso metodológico y los resultados consolidados de las calificaciones mediante el instrumento AGREE II.

El resultado de la revisión y discusión del proceso, definió que la GPC que cumplía con los mejores estándares de calidad metodológica y que coincidía con los alcances del proyecto corresponde a la guía: **Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).**

#### 1.5 Traducción de las recomendaciones de la GPC

Una vez seleccionada la guía, se solicitó autorización y aprobación para la traducción de las recomendaciones de la referencia original, y a través de traducción certificada se obtiene el documento final para adopción.

#### 1.6 Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano

Con el fin de contextualizar las recomendaciones a la realidad del país y al sistema de salud nacional, se llevó a cabo un consenso formal mediante un panel de expertos, compuesto por especialistas de las diferentes áreas involucradas en el manejo de la enfermedad (Infectología, hepatología, medicina interna, medicina familiar y atención primaria) y un representante de los pacientes, quienes previamente declararon sus intereses, los cuales fueron evaluados por un comité para determinar potenciales conflictos de interés y consecuentes limitaciones parciales o totales en su participación (Anexo 1).



En el consenso se presentaron las recomendaciones de la guía original, se evaluaron y discutieron para cada una de éstas los aspectos de implementación que el panel consideró relevantes, respecto a disponibilidad de tecnologías, aprobación de agencias regulatorias, entrenamiento del personal de salud, acceso y arquitectura del sistema de salud, y alineación de las recomendaciones con las GPC nacionales existentes. Para esta evaluación se tuvo en cuenta la información presentada en la GPC respecto a los dominios del sistema GRADE considerados para la determinación de la fuerza de la recomendación, (Beneficios y riesgos, valores y preferencias, costos e implicaciones financieras y factibilidad), (Ver sección 2.2: Cómo se desarrolló esta guía), así como consideraciones del panel respecto a estos mismos dominios en el contexto local.

En las recomendaciones en las cuales los miembros del panel consideraron pertinente hacer aclaraciones o ajustes dirigidos a mejorar la implementación de la GPC en el contexto nacional, los ajustes fueron consensuados por votación individual utilizando una escala Likert de 1 – 5, con los siguientes niveles:

1. Totalmente en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni en acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Totalmente de acuerdo

Se definió consenso cuando el 70% o más de los votos se encontraron en los niveles 4 y 5, o 1 y 2, de lo contrario se llevó a cabo una segunda ronda de votación precedida de un espacio de discusión y modificación de los ajustes propuestos. En caso de no llegar a consenso en la segunda ronda el ajuste se realizó teniendo en cuenta las preferencias del representante de los pacientes. En ninguno de los casos fue requerida una segunda ronda de votación. Los resultados del consenso y los ajustes consensuados son presentados en el Anexo 8.

De acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías (10), las conductas clínicas que constituyen una práctica estándar para las cuales no existe duda respecto a sus beneficios, son presentadas como puntos de buena práctica clínica, los cuales se consideran prácticas en las que existe un obvio balance en el que los efectos deseables superan los efectos indeseables y no se considera necesaria la conducción de estudios que respalden dicha acción. En la presente guía, se han incluido puntos de buena práctica que aclaran conductas estándar en la atención de las personas con sospecha o diagnóstico de infección por VHC, y se identifican porque no especifican la calidad de la evidencia ni la fuerza de la recomendación, y están precedidos de una marca de verificación como en el siguiente ejemplo (10):



- ✓ En pacientes con falla cardiaca se debe realizar una evaluación inicial de las capacidades para realizar actividades de rutina/deseables de la vida cotidiana.

Las recomendaciones de prevención de otras guías de la OMS, que fueron presentadas en esta guía, y para las cuales no se presentan los componentes metodológicos del sistema GRADE, no fueron evaluadas en el consenso de expertos, pero fueron revisadas por el grupo desarrollador para verificar su aplicabilidad y hacer los ajustes pertinentes para alinearlas con las recomendaciones basadas en la evidencia implementadas en Colombia.

## 1.7 Generación de recomendaciones de tratamiento

Como resultado del consenso de expertos para la adopción de la GPC, se estableció la necesidad de generar recomendaciones de tratamiento *de novo*, a partir de una evaluación de efectividad y seguridad de todas las alternativas de tratamiento farmacológico pertinentes en el contexto colombiano, incluyendo intervenciones que en el momento de la evaluación no cuentan con aprobación por el INVIMA o no se encuentran disponibles en el país.

Por lo anterior, las recomendaciones de tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C, fueron generadas mediante la metodología GRADE, siguiendo el proceso que se describe a continuación, de acuerdo con los lineamientos de la “Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia” (11).

### 1.7.1 Alcance

Las recomendaciones de tratamiento abordan el manejo farmacológico antiviral del paciente adulto con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipos 1, 2 y 3, con o sin cirrosis y con o sin tratamiento previo. Estas recomendaciones no incluyen el manejo de la hepatitis C en niños o adolescentes.

### 1.7.2 Propósitos

Mejorar la efectividad y seguridad del manejo farmacológico antiviral de los pacientes con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Mejorar el uso eficiente de los recursos del sistema de salud para el manejo integral de estos pacientes, disminuyendo la variabilidad injustificada en el uso de los esquemas de tratamiento antiviral.



### 1.7.3 Objetivo general

Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible, para el tratamiento farmacológico antiviral, efectivo y seguro, de los pacientes con hepatitis crónica secundaria a infección por el virus de la hepatitis C en Colombia, con el fin de disminuir la morbilidad, mortalidad, discapacidad, comorbilidad, y eventos adversos.

### 1.7.4 Objetivos específicos

1. Evaluar la efectividad y seguridad de cada uno de los esquemas de tratamiento antivirales pertinentes para el manejo del paciente con hepatitis crónica secundaria a infección por virus de la hepatitis C.
2. Identificar cuáles son los esquemas de tratamiento antiviral más efectivos y seguros para el manejo integral del paciente con hepatitis crónica secundaria a infección por hepatitis C, de acuerdo con el genotipo viral.

### 1.7.5 Ámbito asistencial

Las recomendaciones de tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, son susceptibles de ser aplicadas en todos los niveles de complejidad en la atención dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). Su implementación estará sujeta a la disponibilidad de recursos requeridos y de las intervenciones recomendadas; así como a las competencias de quien aplicará las recomendaciones.

### 1.7.6 Constitución del Grupo Desarrollador de las recomendaciones de tratamiento

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG), para la generación de recomendaciones de tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica, estuvo constituido por los mismos miembros del grupo conformado para el proceso de adopción de la Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.

El GDG de las recomendaciones de tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica, estuvo conformado por un grupo multidisciplinario que participó en las diferentes actividades de generación de las recomendaciones. El grupo nuclear estuvo conformado por los líderes temáticos, especialistas en infectología, hepatología y medicina interna, quienes coordinaron la construcción de las preguntas base para la búsqueda de la evidencia científica; el líder metodológico quien coordinó al grupo de expertos metodológicos para conducir las revisiones sistemáticas de la literatura, la construcción de las tablas de evidencia GRADE, la síntesis de



evidencia y la construcción de las recomendaciones preliminares. Los líderes y el equipo multidisciplinar coordinaron el desarrollo del consenso de expertos tipo Delphi para determinar las recomendaciones definitivas con el apoyo de la fuerza de tarea ampliada y el grupo de apoyo administrativo.

El equipo de apoyo administrativo, coordinó la logística de las reuniones del GDG, el consenso de expertos tipo Delphi y las sesiones de divulgación de los productos de la guía. Adicionalmente este equipo apoyó la gestión de recursos financieros y humanos del GDG.

Otros participantes que no hicieron parte integral del GDG pero que participaron en diferentes procesos relacionados con el desarrollo de la guía fueron los colaboradores externos, tales como los expertos en equidad y representantes del ente gestor, quienes apoyaron en la sesiones de generación de recomendaciones con su experticia en diferentes aspectos del impacto y la implementación de las recomendaciones.

#### **1.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores**

La perspectiva de los pacientes y cuidadores se tuvo en cuenta a partir del conocimiento de los expertos temáticos acerca de las barreras de acceso, utilización y calidad de los servicios de salud a los cuales los cuales los pacientes de encuentran expuestos. Adicionalmente, en el consenso de expertos, se solicitó para cada recomendación el registro de aspectos relevantes que pudiesen estar relacionados con la aceptabilidad y adherencia a los agentes farmacológicos propuestos por el GDG.

#### **1.7.8 Declaración y análisis de conflictos de interés**

En la postulación a la convocatoria y a lo largo del proceso, los participantes en el proceso de generación de recomendaciones realizaron la declaración de intereses sobre temas relacionados o no con el tema de la guía. Esta declaración fue realizada específicamente en el inicio de las actividades de adopción de recomendaciones y la elaboración de la guía y en las reuniones de consenso para la identificación de percepciones de los expertos frente a las recomendaciones adoptadas y la formulación de las recomendaciones *de novo* para tratamiento. Se empleó el formato para la declaración de intereses sugerido por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (11), que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales (Ver Anexo 1).

Las diferentes declaraciones fueron analizadas por un comité conformado por los líderes de la guía y dos participantes del GDG sin conflictos de interés reportados, quienes por medio de consenso no formal analizaron las declaraciones hechas por el resto del GDG para definir las

implicaciones en el proceso. Los documentos de declaración de conflictos de interés están disponibles para consulta de los interesados. A partir del análisis de dichas declaraciones, se tomaron las decisiones sobre la conformación final del GDG y sobre cuáles participantes tendrían limitaciones parciales para la formulación de recomendaciones, para cuyo reporte se empleó la herramienta 3 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (11).

### 1.7.9 Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces

Se definió y ajustó la pregunta para la generación *de novo* de las recomendaciones de tratamiento farmacológico a desarrollar en este proyecto. A partir de la pregunta presentada en una propuesta inicial se realizó el ajuste de la misma mediante consenso informal del GDG. La versión final de la pregunta de tratamiento a responder fue:

¿Cuál es la efectividad y seguridad de los esquemas antivirales en tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1, 2 o 3?

La estructura PICO de la pregunta fue la siguiente:

Población	Intervención / Comparador	Desenlaces
Pacientes adultos con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 2 o 3, con o sin cirrosis, y con o sin tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interferón – interferón pegilado</li> <li>• Ribavirina</li> <li>• Boceprevir</li> <li>• Telaprevir</li> <li>• Simeprevir</li> <li>• Sofosbuvir</li> <li>• Asunaprevir</li> <li>• Beclabuvir</li> <li>• Daclatasvir</li> <li>• Faldaprevir</li> <li>• Ledipasvir</li> <li>• Ombitasvir</li> <li>• Paritaprevir</li> <li>• Dasabuvir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta viral sostenida a las 12 semanas</li> <li>• Respuesta viral sostenida a las 24 semanas</li> <li>• Falla de la respuesta viral sostenida</li> <li>• Respuesta viral temprana completa</li> <li>• Respuesta viral rápida</li> <li>• Todos los eventos adversos</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento</li> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad por causas relacionadas con el hígado</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> <li>• Progresión a cirrosis</li> <li>• Recaída</li> </ul>



Este esquema permitió identificar los componentes de la pregunta que guio la búsqueda de la literatura requerida para la respuesta a partir de los resultados de la investigación científica. Dichos componentes son: **P**: Población, **I**: Intervención, prueba u opción a elegir **C**: Comparador y **O**: Desenlaces o variables de resultado que se espera modificar con la intervención.

La definición y priorización de los desenlaces siguió la recomendación de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (11). Se priorizaron los desenlaces centrados en la enfermedad, centrados en salud y centrados en el paciente. De manera virtual, a través de correo electrónico, dos expertos temáticos del GDG calificaron la importancia de los desenlaces siguiendo el sistema de calificación propuesto por el marco de la metodología GRADE, sugerido por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (11). Este sistema propone para la calificación una escala de 1-9 en la que los puntajes entre 1-3 se consideran de baja importancia para tomar una decisión; de 4 a 6 como importantes aunque no críticos para tomar una decisión; y de 7 a 9 como críticos para tomar una decisión (12). La calificación se realizó por votación usando una escala Likert, orientada a conocer la percepción de prioridad de los expertos para cada uno de los desenlaces propuestos. Se calculó la mediana de la votación para cada desenlace y a partir de ésta se determinó su nivel de prioridad (Ver anexo 9).

#### 1.7.10 Búsqueda de la literatura

A partir de los términos de búsqueda identificados a partir de la estructura PICO de la pregunta, se generó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos Cochrane Library, PubMed, EMBASE, LILACS, CINHAI. Se identificaron los términos MeSH (o los términos indexados correspondientes de acuerdo a la base de datos) que parametrizan la búsqueda y se combinaron con términos libres para lograr un balance medio de especificidad y sensibilidad. Se emplearon filtros validados para revisiones sistemáticas y ensayos clínicos, con límite de tiempo desde 2013 hasta febrero de 2016, momento en que se realizó la búsqueda (La estrategia es presentada en el Anexo 10).

La búsqueda en bases de datos especializadas fue complementada con búsqueda en motores de búsqueda genéricos y con búsqueda manual mediante la estrategia de bola de nieve y consulta a expertos.

#### 1.7.11 Selección de la evidencia

Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de las referencias obtenidas en la búsqueda, por revisión de títulos y resúmenes, y posterior revisión de textos completos de las referencias seleccionadas previamente, utilizando los siguientes criterios de selección establecidos con anterioridad:



### Criterios de inclusión

1. El estudio es un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria (ECA) fase III o una revisión sistemática de la literatura con meta análisis.
2. El estudio evalúa la efectividad o seguridad de una de las siguientes intervenciones farmacológicas:
  - Interferón – interferón pegilado
  - Ribavirina
  - Boceprevir
  - Telaprevir
  - Simeprevir
  - Sofosbuvir
  - Asunaprevir
  - Beclabuvir
  - Daclatasvir
  - Faldaprevir
  - Ledipasvir
  - Ombitasvir
  - Paritaprevir
  - Dasabuvir
3. Es estudio evalúa la efectividad o seguridad de las intervenciones de interés en adultos de la población general.

### Criterios de exclusión

1. El estudio no está disponible en idioma inglés o español.
2. El estudio no está disponible en texto completo.
3. El estudio es un ensayo clínico controlado que evalúa desenlaces de intervenciones incluidos en una revisión sistemática seleccionada.
4. El estudio es una revisión sistemática que evalúa desenlaces de intervenciones incluidos en otra revisión sistemática más reciente seleccionada.



5. El estudio es una versión previa de una revisión sistemática ya actualizada.
6. El estudio es una revisión sistemática con puntaje AMSTAR menor de 8/11.

Los desacuerdos entre revisores fueron solucionados por revisión conjunta. En caso de no lograr acuerdo en esta instancia, la discrepancia fue resuelta por un tercer revisor.

Los resultados del proceso de selección de evidencia son presentados en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 11). Las características de los estudios incluidos son presentadas en el Anexo 12. El listado de las referencias excluidas en el proceso de selección por revisión de textos completos y el motivo de exclusión de cada una puede ser consultada en el Anexo 13.

#### 1.7.12 Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de los instrumentos propuestos por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (11). Para la evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura se utilizó el instrumento AMSTAR, para las revisiones sistemáticas con meta análisis en red se utilizó el instrumento de ISPOR Internacional, y para los ECA se aplicó el instrumento de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. El resultado de la evaluación de calidad de los estudios incluidos es presentado en el Anexo 14. Las revisiones sistemáticas que no fueron de alta calidad (puntaje menor de 8/11) fueron excluidas del cuerpo de evidencia.

#### 1.7.13 Extracción, calificación y síntesis de la evidencia

Dos expertos metodológicos en revisiones sistemáticas de la literatura, realizaron de forma independiente la revisión de los estudios incluidos y extrajeron la evidencia relacionada con los desenlaces priorizados como importantes o críticos (Anexo 9). La calificación de la calidad de la evidencia fue realizada por cada desenlace utilizando los criterios establecidos por la metodología GRADE de acuerdo con el tipo de estudio (Riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, impresión, riesgo de sesgo de publicación, magnitud del efecto, presencia de dosis – respuesta, y control de posibles factores de confusión). La calidad global la evidencia para cada intervención evaluada en los estudios incluidos fue determinada de acuerdo a la metodología GRADE, correspondiendo a la menor calidad de los desenlaces críticos reportados. Los resultados de efectividad y seguridad de cada intervención evaluada por desenlace, y su correspondiente calidad de evidencia, fueron registrados en perfiles GRADE utilizando el *software* GRADEpro y son presentados en el Anexo 15.

#### 1.7.14 Generación de las recomendaciones



Con base en los resultados de la revisión de seguridad y efectividad, los expertos del GDG propusieron y ajustaron recomendaciones preliminares para cada esquema de tratamiento antiviral contemplado en la literatura identificada. Posteriormente, cada una de las recomendaciones preliminares fue sometida a consenso de expertos con el objetivo de determinar su incorporación en la GPC. El consenso se llevó a cabo mediante la técnica Delphi, con votación individual utilizando una escala Likert de 1 – 5, con los siguientes niveles:

1. Completamente en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ni en acuerdo ni en desacuerdo
4. De acuerdo
5. Completamente de acuerdo

La aplicación de la escala estuvo dirigida a medir el grado de acuerdo de los expertos con cada recomendación, teniendo en cuenta los cinco criterios propuestos por la metodología GRADE:

1. Balance riesgo/beneficio
2. Calidad global de la evidencia
3. Preferencias y valores de los pacientes
4. Uso de recursos
5. Viabilidad de la implementación

Se definió consenso cuando el 70% de los votos estuvo entre los niveles 1 y 2 (En contra) o 4 y 5 (A favor). Las recomendaciones que alcanzaron consenso a favor o en contra fueron incorporadas, en tanto que aquellas que no alcanzaron consenso fueron excluidas del cuerpo de recomendaciones de la GPC. Los resultados del consenso de expertos para la generación de recomendaciones de tratamiento son presentados en el Anexo 16.

La graduación de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se determinaron siguiendo los lineamientos y las categorías del sistema GRADE, que son expuestas adelante en el numeral 2.2 (Cómo se desarrolló esta guía).

Las intervenciones no recomendadas, la síntesis de la evidencia para cada una de ellas, y la razón de la no recomendación son presentadas en el Anexo 17.



## 2. GUÍA PARA TAMIZACIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS C. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Publicado: Abril de 2014

Guía clínica OMS

Link a la guía original: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf)

### 2.1 Observaciones sobre el alcance de la guía

El alcance de esta guía es: detección, continuidad de la atención y tratamiento.

Esta guía no aborda el tratamiento de las complicaciones como cirrosis por VHC y carcinoma hepatocelular.

### 2.2 Cómo se desarrolló esta guía

El desarrollo de estas Guías se llevó a cabo de conformidad con los procedimientos establecidos por el Comité de la OMS contenidos en el Manual para el desarrollo de GPC 2012. Las recomendaciones clínicas planteadas en esta guía fueron formuladas por un grupo regionalmente representativo en una reunión celebrada en junio de 2014, y se basan en la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se conformó un grupo desarrollador que asegurara la representación de diversos grupos de interés incluyendo organizaciones que representan las personas que viven con la infección por el VHC, grupos de defensa, académicos, investigadores, médicos y directores de programas. Tras un proceso de determinación de alcance y planificación inicial, se celebró una reunión de los miembros del Grupo de Desarrollo en diciembre de 2012 con el fin de formular preguntas y determinar los desenlaces importantes para los pacientes.

El sistema GRADE proporciona una metodología reproducible para la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones.

La calidad de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos controlados de asignación aleatoria (ECA) son inicialmente clasificados como evidencia de alta calidad, pero pueden ser degradados por varias razones, incluyendo riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados entre los estudios, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Los estudios



observacionales son inicialmente clasificados como evidencia de baja calidad, pero pueden ser elevados si la magnitud del efecto del tratamiento es muy grande, si varios estudios muestran el mismo efecto, si la evidencia indica una relación dosis-respuesta o si todos los sesgos posibles subestimarían el efecto. Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE son presentados a continuación:

Nivel de evidencia	Fundamentación
<b>Alta</b>	Es muy poco probable que investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto.
<b>Moderada</b>	Es probable que investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza sobre el efecto.
<b>Baja</b>	Es muy probable que investigación adicional tenga una estimación del efecto y es probable que cambie la estimación.
<b>Muy baja</b>	Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

**Fuente:** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

La fuerza de una recomendación refleja el grado en que el GDG confió en que los efectos deseables de implementar una recomendación son mayores que los posibles efectos indeseables. La fuerza se ve influenciada por los siguientes factores: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los daños, los valores y las preferencias, uso de recursos y la viabilidad de la intervención.

El sistema GRADE clasifica la fuerza de una recomendación de dos maneras: "fuerte" y "condicional". Una recomendación fuerte es aquella para la cual el GDG confió en que los efectos deseables de la implementación de la recomendación son mayores que los efectos indeseables. Una recomendación condicional es aquella para la cual el GDG concluyó que los efectos deseables de la implementación de la recomendación probablemente superan a los efectos indeseables, pero el GDG no estuvo seguro acerca de este balance. Las implicaciones de una recomendación condicional son que, aunque la mayoría de las personas o instituciones adoptarían la recomendación, muchos no lo harían, o sí sólo bajo ciertas condiciones.

Las razones para hacer una recomendación condicional incluyen la ausencia de evidencia de alta calidad, imprecisión en la estimación de los desenlaces, incertidumbre sobre cómo los individuos valoraron los desenlaces, beneficios pequeños, y beneficios que pueden no merecer los costos (incluyendo los costos de implementación de la recomendación).



Los dominios considerados para la determinación de la fuerza de la recomendación fueron los siguientes:

Dominio	Razón
Beneficios y riesgos	Los efectos deseables (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más los beneficios superen a los riesgos, mayor será la probabilidad de que se haga una recomendación fuerte.
Valores y preferencias (Aceptabilidad)	Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se hará una recomendación fuerte. Si hay razones fuertes para que sea poco probable que el curso de acción recomendado sea aceptado, es más probable que se haga una recomendación condicional.
Costos e implicaciones financieras (Uso de recursos)	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo – efectividad, resultaran con mayor probabilidad en una recomendación fuerte.
Factibilidad	Si una intervención se puede implementar en un entorno en el que se espera el mayor impacto, una recomendación fuerte es más probable.

Fuente: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

Más información acerca del desarrollo de la GPC se encuentra disponible en el sitio web [OMS](#).

Las preguntas planteadas, estrategias de búsqueda y perfiles de evidencia pueden ser consultados online en los apéndices de la guía original en el siguiente link:

<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>

### 2.3 Guía completa

La guía completa " Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización mundial de la salud (OMS)" (1) incluye información detallada de los métodos y evidencia utilizada para desarrollar la guía. Esta ha sido publicada por la OMS y está disponible en el sitio [web](#).

### 2.4 Actualización de la guía

El comité revisor de Guías de la OMS, expresa en su manual metodológico para el desarrollo de guías que no existe una regla absoluta sobre el tiempo de validez de una guía. Para decidir en



qué momento se debe realizar una actualización, es necesario tener en cuenta la tasa de cambio de la investigación sobre el tema, preguntas para las que no se haya encontrado evidencia, y la posible necesidad de nuevas recomendaciones. Esta información podrá ampliarse en el manual [metodológico de la OMS](#).

Para el caso específico de la Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización mundial de la salud (OMS) (1), que incluye recomendaciones de todos los medicamentos aprobados hasta diciembre de 2013, el Grupo Desarrollador consideró que debe actualizarse periódicamente de acuerdo a la disponibilidad de nuevas terapias. El detalle se encontrará en la versión completa de la [Guía](#).



### 3. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

#### 3.1 Recomendaciones para tamización de la infección por VHC

##### 3.1.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC.

Se recomienda que una prueba serológica sea ofrecida a los individuos que hacen parte de poblaciones con alta prevalencia de VHC o a quienes han tenido historia de comportamientos o exposiciones de riesgo.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

*Se consideran comportamientos y exposiciones de riesgo:*

- *Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.*
- *Personas que se inyectan drogas.*
- *Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Niños nacidos de madres infectadas con VHC.*
- *Personas con infección VIH.*
- *Personas que han utilizado drogas intranasales.*
- *Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.*
- *Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965.*
- *Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática.*
- *Trabajadores de la salud o seguridad que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante.*
- *Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis.*

##### 3.1.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC.

Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (TAN) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC sea realizada luego de una prueba serológica positiva para VHC, para establecer el diagnóstico de infección crónica por VHC.



Se sugiere realizar el TAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja)*

### 3.2 Recomendaciones para el cuidado de personas infectadas por VHC

#### 3.2.1 Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.

Se recomienda la evaluación de la ingesta de alcohol para todas las personas con infección por VHC, seguida de la oferta de una intervención comportamental para la reducción de consumo de alcohol en personas con una ingesta de alcohol de moderada a alta.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

Nota: El cuestionario WHO ASSIST (141) se puede utilizar para cuantificar el nivel de consumo de alcohol como bajo, moderado o alto, con base en las respuestas a las ocho preguntas de cribado que evalúan la frecuencia de uso y la presencia de problemas asociados al alcohol.

#### 3.2.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) y el fibroTest para la evaluación de fibrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés) o pruebas FIB4. \*\*

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja)*

*\*\*Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas invasivas y la necesidad de la terapia farmacológica.*

*Las indicaciones para biopsia hepática son:*

- Se debe considerar biopsia hepática en pacientes con resultados de elastografía transitoria y marcadores séricos directos discordantes, o puntaje intermedio de APRI; en quienes esta situación afecte la decisión clínica.*
- La biopsia hepática debe ser considerada en pacientes en quienes una estadificación de la fibrosis más exacta pueda impactar decisiones de tratamiento.*

- En los niños con anormalidades clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) se debe considerar realizar biopsia hepática\*\*\*.
- La biopsia hepática debe realizarse si existe preocupación por causas adicionales de enfermedad hepática.
- La repetición de biopsia hepática debe considerarse en pacientes con enfermedad leve que permanecen sin tratamiento, si la progresión de la fibrosis hepática podría influir en la decisión de optar por la terapia antiviral.
- Se puede considerar la realización de biopsia en pacientes en quienes se requiera información adicional específica.

\*\*\* Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.

Nota: Esta recomendación se formuló bajo el supuesto de que la biopsia hepática no fuese una opción viable. El FibroScan (Elastografía), es más preciso que APRI y FIB 4, por lo anterior puede ser la prueba inicial de elección en entornos en los que el equipo está disponible y el costo de la prueba no sea una barrera para el acceso.

### 3.3 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

#### 3.3.1 Esquemas preferidos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.  
*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*
- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.  
*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

### 3.3.2 Esquemas alternativos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo N5Sa, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 12 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja)*

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada)*

### 3.3.3 Esquemas con recomendación en contra

- No se recomienda el uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha$ , para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

## 3.4 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2

### 3.4.1 Esquemas preferidos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

### 3.4.2 Esquemas alternativos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

### 3.5 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3

#### 3.5.1 Esquemas preferidos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

#### 3.5.2 Esquemas alternativos

- Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 que no sean candidatos para recibir INF, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta)*

#### 3.5.3 Puntos de buena práctica clínica

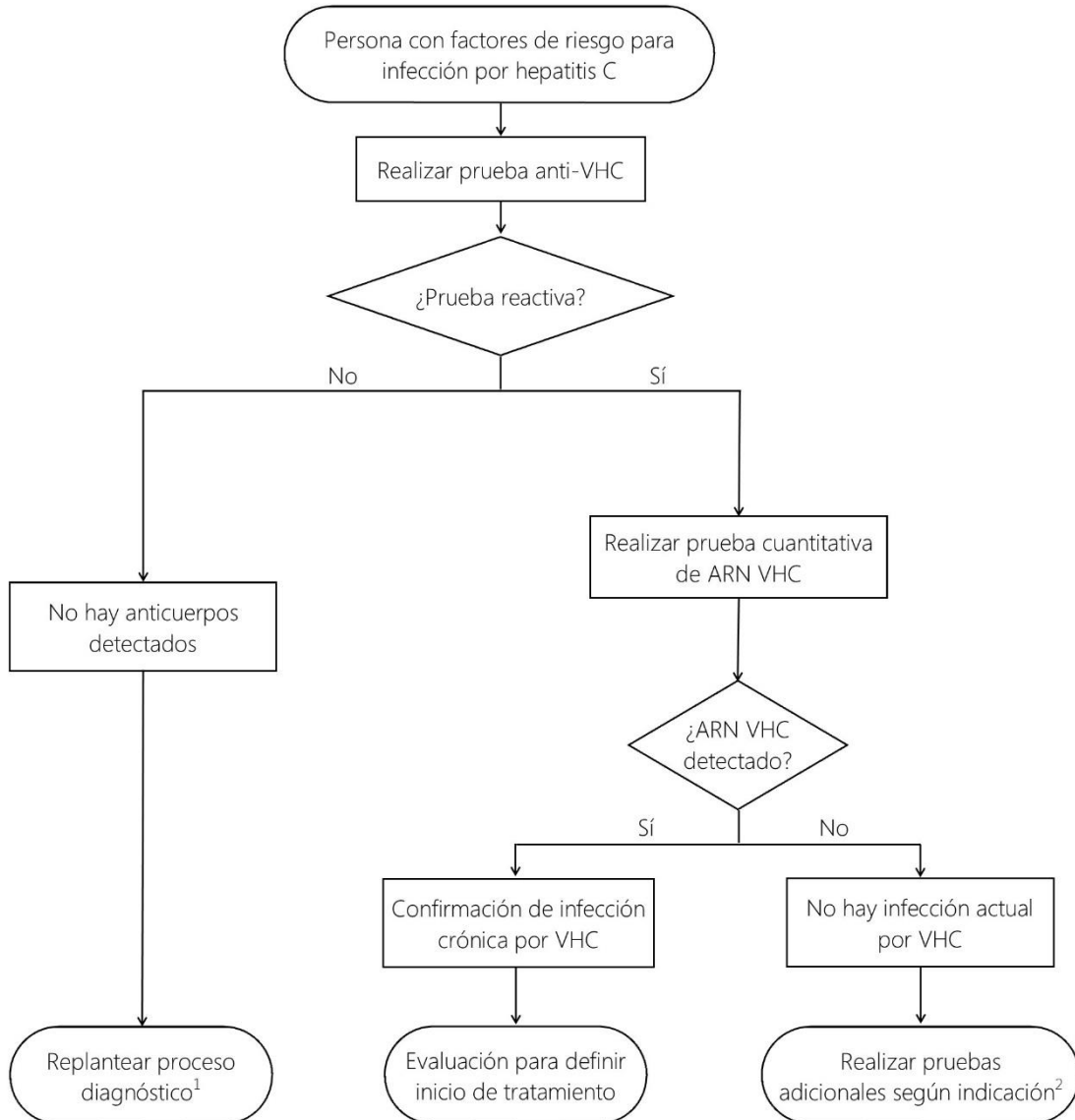
**Punto de buena práctica:** Para pacientes con evidencia de cirrosis se debe ajustar la duración del tratamiento y se debe considerar la adición de ribavirina a los esquemas duales, dependiendo del genotipo viral y la opción terapéutica seleccionada, de acuerdo con las consideraciones del experto clínico.



**Punto de buena práctica:** El tratamiento para pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 4, 5 o 6, debe ser decidido por un hepatólogo o infectólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, de acuerdo a las características de cada caso particular.

**Punto de buena práctica:** El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo o infectólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, y el seguimiento puede ser realizado por un profesional médico con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

Diagrama de flujo de diagnóstico de hepatitis C



1. Ante la sospecha diagnóstica por la historia de exposición se debe considerar repetir el anticuerpo contra la hepatitis C en 3 meses y en personas inmuno suprimidas realizar una prueba de ARN del VHC.
2. Para diferenciar una exposición previa de un resultado falso positivo se requiere de otros métodos diagnósticos que deben ser ordenados por un especialista.



## 4. PRINCIPIOS RECTORES

El objetivo global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es lograr el nivel más alto posible de salud para todas las personas. Esta guía se ha desarrollado con este principio en mente y aquél de la Declaración Universal de los Derechos Humanos de las Naciones Unidas (101) Las personas infectadas con VHC son usualmente objeto de discriminación y estigma, y es por ello que esta guía y las políticas derivadas de ellas incorporan derechos humanos básicos, incluyendo el derecho a la confidencialidad y a la toma de decisiones informadas en todas las personas, al considerar ser evaluadas y tratadas para la infección por VHC.

### 4.1 Derechos humanos

La protección de los derechos humanos para todas las personas infectadas con VHC es un precepto central de esta guía. Con frecuencia, las personas con la infección por VHC provienen de grupos vulnerables debido al estatus socioeconómico bajo, al pobre acceso a la asistencia médica, o debido a que pertenecen a grupos que son marginados o estigmatizados tales como personas que se inyectan drogas o población privada de la libertad. Así, la tamización para VHC no debe utilizarse como medio para practicar la discriminación en contra de aquellos que tengan resultados positivos en las pruebas; por ejemplo, negándoles empleo o educación. La promoción de los derechos y la igualdad en el acceso a las pruebas son principios rectores fundamentales de esta guía.

### 4.2 Acceso a la asistencia médica

El acceso a la asistencia médica es un derecho humano básico y se aplica igualmente a hombres, mujeres y niños, independientemente del género, la raza, la preferencia sexual, el estatus socioeconómico o prácticas comportamentales. Los legisladores deben asegurar que las leyes anti-discriminación protegen los grupos vulnerables y los principios de confidencialidad, tal como se definen en la Declaración de Ginebra de 2006 (102).

### 4.3 Provisión de servicios

La provisión de tamización, cuidado y tratamiento de calidad para personas con infección por VHC requiere de la participación de personas entrenadas adecuadamente, así como de instalaciones apropiadas para el monitoreo ordinario de pacientes, especialmente de aquellos en tratamiento. Los requisitos de instalaciones para proveer tratamientos para VHC dependerán del entorno pero siempre requerirán acceso a laboratorios apropiados para monitorear la toxicidad y efectividad del tratamiento, así como suministros adecuados de medicación (incluyendo instalaciones de refrigeración para PEG-IFN). Es esencial la operación de los servicios de pruebas



bajo sistemas de gestión de calidad para la provisión de resultados de calidad de las pruebas. La protección de la confidencialidad y un enfoque no coercitivo son principios fundamentales de la buena práctica clínica. La aceptabilidad de los servicios es un componente vital de la asistencia médica, e idealmente la provisión de los servicios debe incluir organizaciones que representen a los pacientes y grupos de apoyo de pares.

#### 4.4 Asistencia médica integrada

Con frecuencia, las personas infectadas con VHC requieren asistencia médica adicional. Las tasas de depresión en las poblaciones infectadas con VHC son altas, la dependencia de opioides es común en las personas que se inyectan drogas, y las personas coinfectadas con VIH requieren tratamiento adicional. La población privada de la libertad o las personas con una historia de prisión, tales como las personas que se inyectan drogas, tienen altas tasas de infección por VHC y pueden estar en riesgo de infección por tuberculosis (TB) en muchos entornos, en particular la TB que es resistente a múltiples medicamentos. La tamización relacionada con la comorbilidad es, por lo tanto, una consideración importante en pacientes que serán evaluados y potencialmente tratados para VHC. La integración de los servicios de asistencia médica requiere la adaptación de los servicios disponibles en los países a nivel individual. La consulta y participación con organizaciones comunitarias (incluyendo organizaciones de drogadictos) es clave con respecto al principio de la asistencia médica integrada.



## 5. RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN

### 5.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC

Se recomienda que una prueba serológica sea ofrecida a los individuos que hacen parte de poblaciones con alta prevalencia de VHC o a quienes han tenido historia de comportamientos o exposiciones de riesgo.

**(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)**

*Se consideran comportamientos y exposiciones de riesgo:*

- *Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.*
- *Personas que se inyectan drogas.*
- *Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Niños nacidos de madres infectadas con VHC.*
- *Personas con infección VIH.*
- *Personas que han utilizado drogas intranasales.*
- *Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.*
- *Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965<sup>1</sup>*
- *Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática<sup>1</sup>*
- *Trabajadores de la salud o seguridad que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante<sup>1</sup>*
- *Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis<sup>1</sup>*

Nota: La lista de pruebas serológicas diagnósticas precalificadas para la infección de hepatitis C están disponibles en:

[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/en/hcv\\_rep1.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hcv_rep1.pdf)

[http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/en/hcv\\_rep2.pdf](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/en/hcv_rep2.pdf)

---

<sup>1</sup> De acuerdo con los factores de riesgo considerados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés)

### 5.1.1 Antecedentes

En muchos países, las personas tienen acceso muy limitado a las pruebas de VHC y así, permanecen no diagnosticadas hasta que se presentan en un centro de salud con síntomas de cirrosis o de cáncer hepático (107). En este momento las pruebas se denominan “pruebas sintomáticas”. En este punto, el daño hepático inducido por el VHC es con frecuencia avanzado y la terapia puede ser contraindicada. Por lo tanto, es crítico identificar los enfoques que conducirán a un diagnóstico más temprano de la infección crónica por VHC en el curso de la enfermedad. El grupo Desarrollador de la Guía (GDG) consideró el valor de un enfoque basado en el grupo de riesgo y en la prevalencia. Estos enfoques, en los que las pruebas se basan en si una persona pertenece a un grupo que tiene comportamientos que la ponen en riesgo de una infección por VHC o si pertenece a una población con una alta prevalencia conocida de VHC, se recomiendan en muchos países de ingresos altos (108,109). La dificultad al considerar estos enfoques es que la importancia relativa de los factores de riesgo y la historia de los comportamientos relacionados con la infección por VHC varían de manera sustancial, dependiendo del entorno geográfico y de la población estudiada (Tabla 1).

Tabla 1. Poblaciones con alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de exposición riesgosa/comportamiento riesgoso

- Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.
- Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.
- Personas que se inyectan drogas.
- Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.
- Niños nacidos de madres infectadas con VHC.
- Personas con infección VIH.
- Personas que han utilizado drogas intranasales.
- Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.

**Fuente:** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.



### 5.1.2 Resumen de la evidencia

Se llevó a cabo una revisión sistemática con el fin de examinar la efectividad de las intervenciones para promocionar las pruebas de VHC antes de que las personas desarrollen síntomas de daño hepático debido a la infección por VHC. Los desenlaces evaluados incluyeron el número de pruebas de VHC llevadas a cabo, el número de casos seropositivos detectados, el número de referidos a un especialista, el número de individuos que inician el tratamiento para VHC, el progreso de la enfermedad, la RVS (Respuesta Viroológica Sostenida), la calidad de vida y la mortalidad debida a todas las causas.

Se revisaron 16 estudios; cinco ensayos controlados de asignación aleatoria (ECA), cuatro ensayos controlados sin asignación aleatoria, tres estudios antes/después, y cuatro análisis de series temporales (Ver apéndice 3 de la guía completa). De estos, 12 estudios reportaron acerca de intervenciones de pruebas VHC basadas en el médico. Las intervenciones evaluadas incluyeron la toma de conciencia por parte de los médicos a través de sesiones de entrenamiento en el puesto de trabajo o información enviada por correo, suministro de personal clínico adicional, ofrecimiento rutinario de pruebas para todos los pacientes, o incluyendo recordatorios en las historias médicas. Cuatro estudios informaron acerca de intervenciones de pruebas VHC dirigidas basadas en los medios / información, tales como invitaciones a sesiones informativas para profesionales de la salud, folletos o carteles acerca de las pruebas VHC para utilizar en entornos donde se proveen servicios, y campañas de toma de conciencia en televisión/radio.

Se encontró que los enfoques de las pruebas VHC orientados a los médicos fueron más efectivos que los enfoques orientados y basados en los medios / la información con respecto al incremento del número de personas evaluadas, a la detección de casos positivos de anticuerpos VHC, y al nivel de asistencia y de referidos a atención con especialistas. La calidad de esta evidencia se clasificó como moderada debido a la inconsistencia e imprecisión de los riesgos relativos (RR).

Un enfoque focalizado en las pruebas incrementó el uso de las pruebas VHC en comparación con la intervención no focalizada (RR 2.9, IC 95% 2.0, 4.2). Un enfoque basado en los médicos para las pruebas focalizadas incrementó tanto el número de personas evaluadas para VHC como el número que resultaron seropositivos para VHC (RR 3.5, IC 95% 2.5, 4.8; y, RR 2.3, IC 95% 1.5, 3.6, respectivamente). Un enfoque basado en los medios / en la información para las pruebas focalizadas fue, no obstante, menos efectivo que las medidas basadas en los médicos con respecto al incremento del número de personas evaluadas para VHC y el número de personas que resultaron seropositivas (RR 1.5, IC 95% 0.7, 3.0; y, RR 1.3, IC 95% 1.0, 1.6, respectivamente). Los exámenes focalizados versus los que no lo son se asociaron a mayor número de personas referidas al especialista (RR 3.0; IC 95% 1.8, 5.1) y un incremento en las citas con los especialistas (RR 3.7; IC 95% 1.9, 7.0).



Aunque las intervenciones con las pruebas se asociaron a un incremento en el uso del tratamiento para VHC, esto no dio como resultado una mayor probabilidad de RVS o de mortalidad reducida. Esto se debe posiblemente al corto período de tiempo de seguimiento en la mayoría de los estudios. Aunque no hubo evidencia directa que muestre que los exámenes focalizados dieron como resultado una mortalidad reducida, se percibió que esto ocurrió probablemente con base en una tasa mayor de referidos y tratamiento, y que probablemente los estudios a mayor plazo mostrarían este efecto.

### 5.1.3 Razones para la recomendación

El resumen de la evidencia demostró que las intervenciones basadas en los médicos o en los medios son efectivas con respecto al aumento en el uso de las pruebas, la identificación de los individuos infectados con VHC, y el hecho de referirlos para atención médica. Sin embargo, los enfoques para lograr estos resultados fueron diferentes en los estudios que fueron evaluados. Por lo tanto, el GDG no pudo recomendar un enfoque más general de focalización de los esfuerzos encaminados a las pruebas con el fin de aumentar el uso de las pruebas para VHC. En cambio, el grupo recomendó un enfoque más general para focalizar los esfuerzos encaminados a las pruebas para personas que pertenecen a poblaciones con una alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de comportamientos que los pone en riesgo frente a la infección por VHC (Tabla 1). En algunos países en los que son comunes las prácticas inseguras de aplicación de inyecciones y de procedimientos médicos invasivos, la mayoría de la población general podría considerarse de "alta prevalencia conocida". La identificación de enfoques para implementar esta recomendación variará con base en la composición de los grupos de alta prevalencia en un país, así como de la disponibilidad de recursos y de los servicios clínicos y de pruebas para la comunidad.

***Balance de beneficios y de daños:*** Es probable que la práctica focalizada de pruebas para personas que pertenecen a grupos de riesgo y a aquellas con una alta prevalencia de VHC aumente el número de personas identificadas que están infectadas con VHC, referidas a un especialista, siempre y cuando haya acceso a un tratamiento, dando como resultado una probabilidad más alta de éxito en el tratamiento. Un beneficio adicional es que conocer el propio estatus de la infección por VHC da la oportunidad de reducir la transmisión a otros, al evitar comportamientos tales como compartir equipos para inyecciones, que pongan a otros en riesgo de contraer una infección por VHC. Los desenlaces potenciales no deseables no se evaluaron en los estudios que se revisaron, pero el GDG reconoció que las personas con infección por VHC pueden enfrentar estigmatización, discriminación y pérdida potencial del empleo y de beneficios relacionados con la salud. Así, es vital que los exámenes sean voluntarios y que se mantenga la confidencialidad como parte de los enfoques para mejorar las pruebas. Los miembros del GDG también



expresaron preocupación en el sentido de que las personas identificadas con VHC a través de esfuerzos mejorados de tamización en países de ingresos bajos y medios, podrían no tener acceso a asistencia y tratamiento. A pesar de estas preocupaciones, el GDG consideró que las personas tienen el derecho a conocer su situación con respecto al VHC, y un incremento en el número de personas que están conscientes de su diagnóstico podría llevar a una mayor demanda de tratamiento. El GDG concluyó que los resultados deseables superan los resultados no deseables. La OMS está desarrollando guías separadas para tamización y pruebas para hepatitis B y C, que abordarán muchos de estos temas con más detalle.

**Valores y preferencias:** En las poblaciones en las que la infección por VHC es mayor en los grupos que están marginados (por ejemplo, las personas que se inyectan drogas), las pruebas focalizadas de VHC ligadas a servicios de prevención y tratamiento podrían llevar a reducciones en las desigualdades en salud. Al asumir que los esfuerzos de tamización se llevaron a cabo tomando en cuenta los elementos anteriores (falta de coerción, confidencialidad, sensibilidad cultural, relación con servicios de salud), el GDG consideró que la tamización sería aceptable por los grupos afectados.

**Consideraciones acerca de los recursos:** Distanciarse de las pruebas sintomáticas como estrategia primaria para el diagnóstico de personas infectadas y aproximarse a un modelo que focaliza la tamización de poblaciones de alto riesgo o alta prevalencia requerirá recursos adicionales, incluyendo entrenamiento médico personal y equipo para flebotomía, asesoría y tamización serológica. Adicionalmente, un resultado positivo de serología para VHC necesita pruebas adicionales para confirmar la presencia de infección crónica (consultar la Sección 5.2). Además se requiere el monitoreo de las instalaciones de laboratorios y clínicas para asegurar altos estándares en la práctica. Las pruebas focalizadas tienen diferentes costos asociados a diferentes entornos – si el VHC es prevalente en la población, en general se indicaría un esfuerzo sustancial de tamización que daría como resultado costos significativos. Los miembros del GDG enfatizaron la importancia de asegurar el acceso al tratamiento después de la tamización. El GDG acordó que la infraestructura para la tamización y para el tratamiento es necesaria para que la tamización tenga impacto sobre desenlaces claves, incluyendo la calidad de vida y la mortalidad; por lo tanto, los recursos utilizados en la tamización deben equipararse con mayores recursos para el tratamiento.

#### 5.1.4 Implementación

La implementación de esta recomendación requerirá una evaluación de la epidemiología del VHC en un país o región específica, buscando ampliar las pruebas. Esto es difícil ya que muchos países tienen pocos o ningún dato acerca de la prevalencia de la infección por VHC. Se toman dos enfoques en los países de ingresos altos para ampliar las pruebas de VHC. El primero es



especificar los grupos de riesgo para las pruebas, mientras que un segundo enfoque, recomendado por los Estados Unidos, es definir los grupos demográficos utilizando criterios etarios.(108,109). La identificación del grupo de riesgo es un reto debido a que muchas personas no desean reconocer comportamientos que están estigmatizados tales como el uso de drogas.

En cualquier caso, la implementación exitosa requeriría el desarrollo de una política de pruebas de VHC a nivel nacional en conjunto con sugerencias para su implementación. Se requieren recursos considerables para comprar los kits para las pruebas, entrenar trabajadores de la salud y personal de laboratorio, e implementar programas de aseguramiento de la calidad. Otro reto es asegurar que los pacientes que son diagnosticados sean referidos para que reciban cuidado adecuado. Esto incluiría la evaluación para la terapia, asesoría relacionada con el estilo de vida para reducir el progreso de la enfermedad hepática (por ejemplo, reduciendo la ingesta de alcohol), así como medidas tomadas para prevenir la transmisión.

#### 5.1.5 Consideraciones sobre personas con coinfección VIH/VHC

En los Estados Unidos y en Europa occidental se recomienda que todas las personas con infección de VIH sean evaluadas para VHC en el momento en que empiezan el cuidado para el VIH, y que aquellas que no estén infectadas con VHC pero practican comportamientos que los ponen en riesgo de infección de VHC, tal como el uso de drogas inyectadas, se evalúen anualmente. Las tasas de infección por VHC en personas con VIH son más altas que en la población general pero varían ampliamente entre países.

#### 5.1.6 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos consideró que es pertinente adicionar a la recomendación de tamización para infección por el VHC, una nota aclaratoria que liste los comportamientos o exposiciones de riesgo, que configuran las indicaciones para realizar una prueba serológica. Para este efecto los miembros del panel consideraron apropiado complementar los factores de riesgo considerados por la OMS en la presente guía, con los publicados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), que son los siguientes:

- Cualquier persona que consuma drogas inyectables, incluso si solo lo hizo una vez o muchos años atrás
- Cualquier persona que tenga ciertas afecciones médicas, tales como enfermedad hepática crónica y VIH o SIDA
- Cualquier persona que haya recibido una donación de sangre o de órganos antes de 1992
- Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965



- Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática
- Trabajadores de la salud o seguridad que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante
- Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis
- Cualquier persona que haya nacido de una madre con hepatitis C

El panel propuso modificar en la indicación de tamización de pacientes trasplantados o transfundidos, la fecha límite de 1992 a 1996, teniendo en cuenta que fue a partir de 1996 que se implementó ampliamente en Colombia la prueba para detección de VHC en donantes.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

#### 5.1.7 Brechas en la investigación

Se carece de evidencia directa en el sentido de que las intervenciones para las pruebas de VHC afecten positivamente los desenlaces así como la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el VHC. Investigación adicional sería útil en esta área, focalizada en los desenlaces a más largo plazo de las intervenciones sobre las pruebas, en especial en los entornos de recursos bajos. Se requiere investigación operativa para evaluar diferentes enfoques con el fin de aumentar el alcance y uso de los servicios de tamización, en particular entre las poblaciones marginadas y en los entornos de ingresos bajos.

#### 5.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC

Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (TAN) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC sea realizada luego de una prueba serológica positiva para VHC, para establecer el diagnóstico de infección crónica por VHC.

Se sugiere realizar el TAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.

**(Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja)**

##### 5.2.1 Antecedentes

Cerca del 15–45% de las personas infectadas con VHC eliminarán la infección de manera espontánea (58,59). Estas personas son seropositivas para el VHC pero ya no están infectadas con el VHC. Se requiere una prueba de ácido nucleico (NAT por sus siglas en inglés) para ARN VHC que detecta la presencia del virus con el fin de diferenciar las personas con infección por VHC crónica de aquellas que ya no tienen la infección. Por lo tanto, es un estándar del cuidado



llevar a cabo una prueba NAT para ARN VHC en personas que se descubre que son positivas para anticuerpos VHC. También es importante una prueba NAT para ARN VHC antes de iniciar y durante el tratamiento para evaluar la respuesta ante el mismo (110-112). El GDG consideró que era importante evaluar si, además de una prueba NAT para ARN VHC antes de inicio del tratamiento, sería benéfico confirmar la presencia de infección crónica de VHC directamente después de un resultado positivo de una prueba serológica para VHC.

### 5.2.2 Resumen de la evidencia

Se llevó a cabo una revisión sistemática para comparar si había algún beneficio al llevar a cabo la prueba VHC-ARN NAT directamente después de un resultado serológico positivo (denominada “prueba inmediata”) en comparación con pruebas llevadas a cabo al mismo tiempo de la evaluación para la terapia antiviral (denominadas “pruebas tardías”) (Ver apéndice 3 de la guía completa). Los desenlaces evaluados incluyeron el número de casos de transmisión de VHC, el número que logra la RVS, el número de casos de enfermedad hepática descompensada y carcinoma hepatocelular (CHC), mortalidad y calidad de vida.

Se obtuvieron ocho artículos para la evaluación de la totalidad del texto (113-120). Ningún artículo coincidió con los criterios de inclusión completos ya que todos carecieron de un grupo de comparación y estuvieron diseñados primordialmente para abordar otras preguntas de investigación; así, la calidad de la evidencia se calificó como muy baja. Debido a que los objetivos fueron diferentes, estos estudios no reportan directamente acerca de los desenlaces de interés especificados en la pregunta PICO (población-intervención-comparación- desenlaces, en español).

Por lo tanto, no se incluyó ningún estudio para la evaluación cualitativa o cuantitativa y, a falta de estudios directamente pertinentes, no pudieron llevarse a cabo síntesis narrativa ni metaanálisis. Con el fin de abordar esta brecha en los datos, se llevó a cabo una investigación ampliada de las revisiones sistemáticas, observaciones críticas y otros tipos de estudios para capturar los estudios pertinentes, relacionados con los tiempos de las NAT incluyendo comparaciones de NAT en cualquier momento con respecto a la no aplicación de NAT.

Después se revisaron los artículos en busca de evidencia indirecta relacionada con la pregunta. Existe evidencia indirecta que mostró que la prueba VHC-ARN NAT está sub-utilizada en poblaciones en las que está indicada.(116,118-120) Rongey encontró en una cohorte de veteranos de los EEUU anti VHC positivo, que era más probable que la prueba VHC-ARN NAT se aplicara en pacientes con transaminasas anormales, en aquellos con hepatitis no VHC, y en aquellos con enfermedad hepática descompensada, mientras que era menos probable que a aquellos con edades superiores a 65 años se les practicara la prueba ARN VHC (116).



### 5.2.3 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** A falta de evidencia directa o indirecta a partir de las revisiones sistemáticas, los miembros del Comité para el Desarrollo de Lineamientos discutieron las implicaciones de no llevar a cabo una prueba VHC-ARN NAT inmediata, entre ellas clasificar a las personas como infectadas con VHC cuando, de hecho, ellas habían eliminado la infección de manera espontánea. Dichos individuos podrían enfrentar estigmatización y discriminación innecesariamente, incluyendo dificultades con el empleo y con la obtención de servicios de salud. Saber si alguien tiene una infección crónica de VHC permite al personal de la salud dar mensajes de prevención para proteger al individuo infectado (por ejemplo, asesoría para la reducción del alcohol) así como la salud de su familia o contactos (por ejemplos, redes de personas que se inyectan drogas) al informarles acerca de los métodos para reducir el riesgo de transmisión del VHC. Conocer el estado del VHC en una persona da una oportunidad para vincularlo(a) a la asistencia apropiada.

Un daño potencial al conocer el propio estatus con respecto a la infección por VHC es el estrés psicológico relacionado con el hecho de tener una infección que constituye una amenaza para la vida, en especial si el tratamiento para VHC no está disponible. A pesar de esto, la opinión experta del panel del GDG fue que los beneficios de las pruebas inmediatas con respecto a las tardías superan los daños potenciales.

**Valores y preferencias:** Se consideró que las pruebas inmediatas serían probablemente aceptables para las partes clave interesadas. Los pacientes con una infección por VHC resuelta después de la eliminación espontánea serían tranquilizados y aquellas que sepan de su infección pueden tomar medidas para proteger su salud y la de otras personas.

**Consideraciones sobre los recursos:** Se consideró que los recursos requeridos para la prueba NAT para ARN VHC son sustanciales. El costo de la prueba es alto, entre US\$ 30 – 200 por prueba. Adicionalmente, el equipo de laboratorio es costoso y requiere técnicos con entrenamiento especializado. Debido a que la infraestructura para las pruebas inmediatas de NAT también se necesita en las pruebas de carga viral de VHC (ARN VHC cuantitativo) para comenzar y monitorear el tratamiento de VHC, el costo incremental para implementar esta recomendación estaría asociado al costo adicional del reactivo antes del inicio del tratamiento. Por lo tanto, aunque un incremento en el costo asociado con las pruebas tempranas se consideraba probable, el GDG consideró que el costo incremental era menor que el beneficio neto, y se consideró que la prueba NAT inmediata era posible en países en los que el pre-tratamiento para NAT ya se está llevando a cabo.



#### 5.2.4 Implementación

El GDG enfatizó que las pruebas de VHC deben ser voluntarias, los resultados de la prueba deben ser confidenciales y la remisión para el tratamiento debe considerarse para todas las personas con ARN VHC detectable. Los laboratorios deben operar dentro de un marco de aseguramiento de la calidad que es esencial para los resultados precisos de las pruebas. La posibilidad de reinfección con VHC después de la eliminación espontánea o del tratamiento exitoso se consideró, y a las personas con ARN VHC indetectable que aún están en riesgo activo (por ejemplo, personas que se inyectan drogas en la actualidad) se les debe aconsejar volver a hacerse la prueba.

#### 5.2.5 Consideraciones entre personas con coinfección VIH/VHC

Las personas que están infectadas con VIH y con VHC pueden tener resultados serológicos falsos negativos en pruebas para VHC. Esto puede suceder hasta en el 6% de las personas con VIH que se someten a pruebas utilizando una enzima inmunoensayo (EIA, por su sigla en inglés) anti-VHC (121,122) pero puede ocurrir con más frecuencia entre personas con inmunosupresión avanzada debido al VIH y durante una infección temprana de VHC (123,124). Debido a que el rango de conteos de células CD4 en personas con una prueba falsa negativa para anticuerpos VHC fue tan diferente en varios estudios, no fue posible sugerir un nivel de corte de las células CD4 por debajo del cual todos aquellos con una prueba VHC negativa para anticuerpos deban hacerse una prueba ARN VHC.

#### 5.2.6 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos no consideró que se requirieran ajustes de la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

El panel de expertos consideró pertinente incluir un diagrama de flujo que aclare la interpretación de las pruebas serológicas y las conductas a seguir ante los resultados, a los diversos usuarios de la guía, que incluyen personas no expertas en el diagnóstico y manejo de la infección por VHC.

#### 5.2.7 Brechas en la investigación

Se justifica investigación adicional acerca de los tiempos óptimos del NAT para ARN VHC con el fin de comparar el efecto de las pruebas inmediatas con pruebas tardías sobre los desenlaces de los pacientes, incluyendo la transmisión de VHC, morbilidad, mortalidad, y calidad de vida. Se requieren investigaciones de evaluación de nuevas técnicas de laboratorio que permitirían la



confirmación de la infección de VHC sin la necesidad de equipos de laboratorio costosos o de personal entrenado.



## 6. RECOMENDACIONES PARA EL CUIDADO DE PERSONAS INFECTADAS CON VHC

### 6.1 Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol

Se recomienda la evaluación de la ingesta de alcohol para todas las personas con infección por VHC, seguida de la oferta de una intervención comportamental para la reducción de consumo de alcohol en personas con una ingesta de alcohol de moderada a alta.

**(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)**

Nota: El cuestionario WHO ASSIST (141) se puede utilizar para cuantificar el nivel de consumo de alcohol como bajo, moderado o alto, con base en las respuestas a las ocho preguntas de cribado que evalúan la frecuencia de uso y la presencia de problemas asociados al alcohol.

#### 6.1.1 Antecedentes

En muchas personas con infección por VHC crónica pueden pasar décadas entre el momento de la infección y el momento en el que desarrollan fibrosis y cirrosis. Durante ese tiempo, existen condiciones de salud y comportamientos que pueden acelerar el progreso del daño hepático, incluyendo el consumo de alcohol y la obesidad. El GDG evaluó varias intervenciones que reducen el ritmo de la tasa del daño hepático en personas con VHC y decidió evaluar las intervenciones para reducir la ingesta de alcohol debido a que el consumo de alcohol es común, se ha demostrado que acelera el progreso de la enfermedad hepática en personas con HCV (125) y se consideró que las personas con infección por VHC estarían dispuestas frente a dichas medidas. El GDG analizó reducir el uso de cannabis en personas con VHC pero no se consideró parte de un proceso de revisión sistemática debido a la escasez de los datos y a los datos e informes contradictorios acerca de alguna asociación con el progreso de la enfermedad hepática (126).

Una ingesta fuerte de alcohol, entre 210 y 560 g/semana (una copa de vino o una lata de cerveza contiene 10–14 g de alcohol), duplica el riesgo de cirrosis, e incluso el consumo moderado de alcohol puede ser dañino (127). El propósito de la revisión sistemática fue investigar la efectividad de las intervenciones comportamentales para reducir la ingesta de alcohol entre personas con VHC, en cuanto a los desenlaces del tratamiento, el progreso de la enfermedad hepática y la calidad de vida.

El uso del alcohol en personas con VHC varía considerablemente en diferentes áreas geográficas y en diferentes grupos de riesgo. Muchos países no tienen publicados datos de prevalencia de



uso de alcohol en personas infectadas con VHC. Algunos países, tales como Egipto y Arabia Saudita, reportan un uso de alcohol extremadamente bajo o insignificante en personas con VHC (127,128). Se encontró uso de alcohol considerablemente mayor en otros países, en especial entre personas que se inyectan drogas y población privada de la libertad. En China se encontró que la mayoría de las personas que se inyectan drogas en una región tuvieron un uso regular considerablemente mayor de alcohol antes de empezar a inyectarse drogas (129) En un estudio de Rusia, 26–30% de las personas que se inyectan drogas bebían cantidades de alcohol entre moderadas y altas (130). En Brasil, los delincuentes jóvenes infectados con VHC tenían altas tasas de uso de alcohol (131) y en un estudio acerca de población privada de la libertad nigerianos, el 59% con VHC también tomaba alcohol (132). También se ha encontrado que la ingesta de alcohol es alta en otros grupos de individuos infectados con VHC; se encontró que el 37% de los donantes comerciales masculinos de plasma y el 9% de las donantes mujeres infectados/as con VHC en Guam, China, bebían >40 g de alcohol cada día.(113)<sup>2</sup> En vista de esta cifras, el GDG consideró que incluso en países en los que la ingesta de alcohol es baja en la población en general, la asesoría para reducir el alcohol podría tener un impacto.

### 6.1.2 Evidencia

Se llevó a cabo una revisión sistemática de los estudios acerca de la intervención comportamental para la reducción del alcohol con respecto a la ausencia de dicha intervención en personas infectadas con VHC. Los desenlaces considerados fueron la reducción o cesación de la ingesta de alcohol, RVS, fibrosis hepática, cirrosis hepática descompensada, CHC, calidad de vida y mortalidad.

Se identificaron cinco estudios que cumplieron los criterios PICO para la evaluación (Ver apéndice 3 de la guía completa); dos ECA (134,135) y tres estudios de cohortes (136-138). Estos estudios evaluaron diferentes intervenciones y utilizaron diferentes medidas de ingesta de alcohol. Las intervenciones que se evaluaron incluyeron cuatro sesiones de terapia de mejoramiento motivacional, seis sesiones de asesoría de dos horas, 24 semanas integradas de asesoría para la reducción del alcohol y promoción de la salud, y dos estudios con una sola sesión “breve” de asesoría. Estos estudios aportaron alguna evidencia en el sentido de que las intervenciones para la reducción de alcohol pueden reducir el consumo de alcohol entre personas con una ingesta de alcohol de moderada a alta que están viviendo con infección crónica por VHC. Sin embargo, la evidencia se calificó de calidad moderada debido a la considerable heterogeneidad en los grupos de intervención y comparación, así como las medidas de la ingesta de alcohol en estos estudios.

---

<sup>2</sup> Existe información adicional recogida por la OMS acerca del uso del alcohol por país en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/profiles/](http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/).



Existen más estudios que evaluaron la asesoría breve para la reducción del alcohol entre los individuos no infectados con VHC. Una revisión Cochrane llevada a cabo por Kaner et al.(139) encontró que entre 5.860 bebedores peligrosos o dependientes seguidos en 22 estudios, la tamización para VHC seguido por una intervención breve (en comparación con la ausencia de la misma) redujo de manera significativa el consumo medio semanal de 313 g por semana a 38 g / semana. Klimas et al (140) investigaron la efectividad de las intervenciones psicosociales para los bebedores que utilizaban drogas ilícitas al mismo tiempo. Entre 594 participantes en cuatro estudios, las intervenciones focalizadas en el alcohol dieron como resultado reducciones significativas en el consumo de alcohol a los 3 meses (RR 0.32) y 9 meses (RR 0.16) en comparación con el tratamiento usual. En general, la calidad de la evidencia se consideró moderada debido a que había variabilidad en el tipo de las intervenciones. Aunque estos estudios fueron llevados a cabo entre personas sin infección por VHC, el GDG consideró que los beneficios demostrados en estos estudios se aplicarían a personas con infección por VHC. Una limitación es que la mayoría de los estudios incluidos en estas revisiones eran de América del Norte y de Europa; así, es incierto qué tan generalizables son en otras partes del mundo.

### 6.1.3 Razones para la recomendación

En resumen, el GDG concluyó que había evidencia de calidad moderada en el sentido de que las intervenciones para la reducción de alcohol reducirían el consumo de alcohol entre las personas con infección crónica por VHC que consumen cantidades de alcohol de moderadas a altas. Aunque no hay datos acerca de si los desenlaces importantes a más largo plazo se ven afectados por las intervenciones para la reducción del alcohol, la opinión del grupo fue que es probable mejorar estos desenlaces. El GDG también consideró que esta intervención sería aceptable para las partes clave interesadas.

Balance de beneficios y daños: la evidencia a favor de una intervención para la reducción del alcohol se consideró de calidad moderada y la probabilidad de los efectos no deseables se consideró mínima. No obstante, es probable que la relevancia de esta recomendación sea específica para el contexto y los países con bajo uso de alcohol pueden no querer comprometer tanto tiempo y recursos con el fin de llevar a cabo intervenciones para la reducción de alcohol tal como lo hacen otros países.

Valores y preferencias: Se consideró que una intervención adelantada en el contexto de una evaluación de la salud hepática era aceptable para personas infectadas con VHC asumiendo que se mantenga la confidencialidad. Con respecto a la igualdad, los miembros del grupo para Desarrollo de Lineamientos consideraron que el uso de alcohol no debe descartar el tratamiento para VHC.



Consideraciones sobre los recursos: Se consideró que los costos principales para la implementación de una intervención orientada a la reducción de alcohol están relacionados con el entrenamiento de médicos clínicos y asesores, así como con el tiempo adicional requerido para la asesoría. Sin embargo, se consideró que es poco probable que una intervención corta para la reducción del alcohol, entre 5 y 10 minutos, incremente los costos y sería probablemente posible de implementar en la mayoría de los entornos de la asistencia médica.

#### 6.1.4 Implementación

Un reto importante en la implementación de una intervención breve para la reducción del alcohol es decidir qué enfoque considerar. El GDG propuso que el paquete WHO ASSIST (prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias) (141) sería un marco apropiado para diseñar la tamización del alcohol y las intervenciones de reducción debido a que se basa en la evidencia, propone un enfoque estandarizado, y está dirigido al primer nivel de asistencia médica. El paquete ASSIST incluye herramientas para llevar a cabo una evaluación del nivel de ingesta del alcohol y otras sustancias, así como instrucciones acerca de la implementación de una intervención breve de asesoría.

Los elementos del enfoque ASSIST se resumen en la Tabla 2 e incluyen la administración de un cuestionario acerca del uso del alcohol y de otras sustancias, la clasificación del nivel de consumo y, de ser necesario, asesoría para la reducción del alcohol o la remisión.

Este enfoque se describe más plenamente en el Programa de Acción para Superar las Brechas en Salud Mental de la OMS (mhGAP, por su sigla en inglés), guía para la salud mental, desórdenes neurológicos y de abuso de sustancias en entornos no especializados en países de ingresos bajos y medios (142)

#### 6.1.5 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

El panel de expertos no consideró que se requirieran ajustes de la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

#### 6.1.6 Brechas en la investigación

Se requiere investigación adicional para evaluar totalmente el impacto de una intervención comportamental breve, tal como la intervención ASSIST, sobre otros desenlaces, incluyendo la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida, en especial en diferentes entornos geográficos.



Medir el consumo de alcohol es complejo y se utilizan diferentes instrumentos en los estudios, haciendo que las comparaciones y la síntesis de la evidencia sea difícil. La investigación futura debe considerar el uso de herramientas validadas y estandarizadas para medir el consumo de alcohol donde ello sea posible. Se requiere investigación operativa para evaluar los enfoques de la integración de la tamización del alcohol y asesoría en diferentes entornos geográficos.

#### Tabla 2. ASSIST – Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias (141)

El paquete ASSIST ha sido desarrollado en respuesta a la carga social de salud asociada con el uso de sustancias psicoactivas alrededor del mundo. Está diseñado para utilizarse en entornos de asistencia primaria en salud para evaluar los niveles de dependencia y para detectar el uso de sustancias nocivas en personas no dependientes. El enfoque ASSIST está diseñado para ser efectivo a nivel multicultural.

Los elementos del paquete ASSIST se describen en tres manuales:

1. Prueba ASSIST de tamización: manual para utilizar en la atención primaria.
2. Intervención breve asociada a ASSIST para el uso de sustancias peligrosas y dañinas: manual para utilizar en atención primaria.
3. Estrategias de auto-ayuda para disminuir o suspender el uso de sustancias: una guía.

Los elementos del enfoque ASSIST son:

- Un cuestionario de tamización que toma de 5 a 10 minutos y que puede administrarse en entornos de atención primaria.
- Determinación del “puntaje de riesgo” con base en el cuestionario, permitiendo categorizar al paciente de acuerdo con el riesgo. Las categorías determinan el tipo de intervención, así:
  - Un riesgo menor significa que no se requiere tratamiento alguno
  - El riesgo moderado requiere una intervención breve
  - El riesgo alto lleva a remisión para evaluación del especialista y para tratamiento
- El manual de la intervención breve ayuda a los trabajadores de la salud a llevar a cabo una intervención breve para pacientes en riesgo.
- La guía de auto-ayuda es un recurso para que la use el paciente con el fin de ayudar a cambiar el comportamiento del uso de sustancias.

---

**Fuente:** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

## 6.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) y el fibroTest para la evaluación de fibrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés) o pruebas FIB4. \*\*

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja)*

*\*\*Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas invasivas y la necesidad de la terapia farmacológica.*

*Las indicaciones para biopsia hepática son:*

- Se debe considerar biopsia hepática en pacientes con resultados de elastografía transitoria y marcadores séricos directos discordantes, o puntaje intermedio de APRI; en quienes esta situación afecte la decisión clínica<sup>3</sup>.
- La biopsia hepática debe ser considerada en pacientes en quienes una estadificación de la fibrosis más exacta pueda impactar decisiones de tratamiento<sup>3</sup>.
- En los niños con anomalías clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) se debe considerar realizar biopsia hepática<sup>3\*\*\*</sup>.
- La biopsia hepática debe realizarse si existe preocupación por causas adicionales de enfermedad hepática<sup>4</sup>.
- La repetición de biopsia hepática debe considerarse en pacientes con enfermedad leve que permanecen sin tratamiento, si la progresión de la fibrosis hepática podría influir en la decisión de optar por la terapia antiviral<sup>4</sup>.
- Se puede considerar la realización de biopsia en pacientes en quienes se requiera información adicional específica<sup>4</sup>.

*\*\*\* Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.*

---

<sup>3</sup> De acuerdo con las recomendaciones de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)

<sup>4</sup> De acuerdo con las recomendaciones de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nota: Esta recomendación se formuló bajo el supuesto de que la biopsia hepática no fuese una opción viable. El FibroScan (Elastografía), es más preciso que APRI y FIB 4, por lo anterior puede ser la prueba inicial de elección en entornos en los que el equipo está disponible y el costo de la prueba no sea una barrera para el acceso.

### 6.2.1 Antecedentes

Las decisiones relacionadas con el inicio del tratamiento para VHC se basan en el grado de fibrosis de un paciente y el balance entre la probabilidad de la cura frente a los efectos adversos serios del tratamiento. Los pacientes con una fibrosis menos avanzada responden mejor al tratamiento para VHC con una tasa mayor de RVS. Sin embargo, algunas de estas personas podrían no llegar nunca a la cirrosis y así, son expuestas innecesariamente a drogas potencialmente tóxicas. De otra parte, las personas con fibrosis más avanzada y cirrosis compensada responden menos bien al tratamiento, con una tasa RVS más baja. Si logran la RVS, se benefician más que las personas con cirrosis menos avanzada ya que se encuentran en un mayor riesgo de muerte debido a la enfermedad hepática avanzada si no reciben el tratamiento. De acuerdo con las guías desarrolladas para países altos ingresos, debe considerarse la terapia para todas las personas con infección por VHC crónica (110,111). En países de ingresos más bajos, en los que la disponibilidad del tratamiento puede estar severamente restringida, priorizar, o incluso limitar el tratamiento para aquellas personas en mayor riesgo de morbilidad puede ser necesario. Así, el GDG consideró que era importante identificar métodos de bajo costo y efectivos para evaluar el grado de fibrosis ampliamente disponibles en países de ingresos bajos y medios.

La biopsia del hígado se considera el estándar para la evaluación de la fibrosis, pero no se utiliza ampliamente en países de ingresos bajos debido a su alto costo, ser una prueba invasiva, incomodidad del paciente, riesgo de complicaciones, así como a la necesidad de interpretación histológica. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación de biopsias de los cuales el más utilizado es el METAVIR (Tabla 3).

Tabla 3. METAVIR – sistema de puntuación de biopsia del hígado (143)

Etapa METAVIR	F0	F1	F2	F3	F4
Definición	Sin fibrosis	Fibrosis portal sin septo	Fibrosis portal con septo	Numerosos septos sin	Cirrosis

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

En la actualidad se encuentra disponible una variedad de pruebas no invasivas para fibrosis, basadas en índices sanguíneos y modalidades de imágenes, que pueden ser más adecuadas para países ingresos bajos y medios (Tabla 4). Estas incluyen pruebas de suero, tales como los conteos

APRI y FIB4, que miden los marcadores indirectos de fibrosis tales como la alanina aminotransferasa (ALT, por su sigla en inglés), aspartato aminotransferasa (AST, por su sigla en inglés) y conteo de plaquetas (Figura 1); pruebas que deben estar disponibles en todas las clínicas que tratan pacientes con VHC. Otras pruebas de suero, tales como FibroTest, miden marcadores directos de fibrosis tales como la haptoglobina. Estas pruebas están patentadas y deben practicarse en laboratorios que cumplen ciertos estándares de calidad y por ello son más costosas y menos disponibles. No todas estas pruebas pueden evaluar la totalidad de las etapas de la fibrosis así como la cirrosis. Por ejemplo, la prueba FIB4 fue evaluada solamente para el diagnóstico de fibrosis significativa (METAVIR etapa  $\geq F2$ ), en tanto que la prueba APRI fue validada para el diagnóstico de la fibrosis significativa y de la cirrosis. Más recientemente se han desarrollado técnicas nuevas que se basan en tecnología de ultrasonido y evalúan el grado de la fibrosis y de la cirrosis midiendo la dureza del hígado. De ellas, la elastografía transitoria, que se practica con FibroScan (Echosens, Paris) ha sido la que más se ha evaluado. Las características que limitan el uso de la elastografía transitoria incluyen el alto costo del equipo, la necesidad de recalibración regular, operadores entrenados y la falta de valores validados de corte para etapas específicas de fibrosis.

Figura 1. Fórmulas de APRI y FIB4

$$APRI = [AST (UI/L) / AST_{ULN} (UI/L) \times 100] / \text{conteo plaquetas } (10^9/L)$$

$$FIB4 = \text{edad (años)} \times AST(UI/L) / \text{conteo plaquetas } (10^9/L \times [ALT(UI/L)]^{1/2}$$

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

ALT - alanina aminotransferasa; AST - aspartato aminotransferasa; UI - unidad internacional;  
ULN - límite superior de lo normal

Tabla 4. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar la fibrosis hepática (143-148)

Prueba	Componentes	Requisitos	Costo
APRI	AST, plaquetas	Pruebas de suero simple y hematología	
FIB4	Edad, AST, ALT, plaquetas	Pruebas de suero simple y hematología	+
FibroTest	gGT, haptoglobina, bilirrubina, A1apolipoproteína, $\alpha 2$ -macroglobulina	Pruebas especializadas. Pruebas en laboratorios especificados	++
FibroScan	Elastografía transitoria	Equipo dedicada	+++

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

APRI aminotransferasa/índice de razón de plaquetas; ALT alanina aminotransferasa; AST aspartato aminotransferasa; gGT gamma glutamil transpeptidasa



## 6.2.2 Resumen de evidencia

La pregunta PICO para esta recomendación se basó en dos supuestos. Primero, que la biopsia del hígado no estaría disponible debido a las razones ya enumeradas y, segundo, que todos los lugares tendrían acceso a las pruebas de laboratorio necesarias para calcular los índices APRI y FIB4. Así, los resultados de las revisiones sistemáticas se analizaron para evaluar el beneficio de pruebas más complejas y costosas (por ejemplo, FibroTest o FibroScan) en comparación con APRI y FIB4. Se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas de evaluación de fibrosis en pacientes adultos con infección crónica por VHC (Ver apéndice 3 de la guía completa). La revisión sistemática incluyó trabajos y resúmenes completos, sin restricciones de lenguaje, los cuales: (i) evaluaron pruebas no invasivas en la estadificación de la fibrosis hepática utilizando la biopsia de hígado como estándar de referencia, (ii) informaron acerca de los datos necesarios para calcular los resultados diagnósticos verdadero positivo, falso positivo, verdadero negativo y falso negativo de las pruebas no invasivas basados en un punto de corte de una prueba índice, y (iii) tuvieron un máximo de seis meses de tiempo transcurrido entre la biopsia de hígado y la prueba índice. Para la síntesis y análisis de los datos, las puntuaciones histológicas utilizadas en los estudios individuales se transformaron al sistema METAVIR de estadificación. La fibrosis significativa (METAVIR estadio  $\geq F2$ ) y la cirrosis significativa (F4) se evaluaron como variables de desenlace. En conjunto, se encontró que la calidad de la evidencia era baja, primordialmente debido al sesgo potencial dada la ausencia de cortes predeterminados en pruebas índice para diagnosticar estadios específicos de fibrosis, y de calidad baja o no reportada de las muestras de biopsias de hígado. La sensibilidad resumida y los resultados de especificidad están disponibles en el apéndice 3 de la guía completa.

Las pruebas no invasivas proveen un valor numérico, mientras que la estadificación histológica de las biopsias de hígado genera categorías descriptivas semicuantitativas. En cuanto a las pruebas no invasivas, existen umbrales que se correlacionan con estadios histológicos específicos y, en los casos de APRI y FIB4, estos cortes han sido validados. APRI y FIB4 tiene dos valores de corte para el diagnóstico de estadios específicos de fibrosis, ya que el uso de un solo corte daría como resultado sensibilidad y especificidad sub-óptimas: un punto de corte alto con alta especificidad (por ejemplo, menos resultados falsos-positivos) y un punto de corte bajo con alta sensibilidad (por ejemplo, menos resultados falsos-negativos). Una estrategia de estadificación que utiliza una combinación de estos dos valores hace uso del corte bajo para descartar la presencia de un estadio particular de fibrosis y el corte alto para confirmar que el paciente tiene una fibrosis que es mayor que o igual a un estadio en particular (por ejemplo,  $>F2$ ). No obstante, un número de pacientes estará en el rango intermedio de los resultados de las pruebas (por ejemplo, su puntaje estará entre el corte bajo y el corte alto) y dichos pacientes necesitarán ya sea pruebas alternas o pruebas practicadas en el futuro. La elastografía transitoria utiliza un único

corte; sin embargo, no existen cortes establecidos y validados de manera uniforme para estados específicos de fibrosis. Por lo tanto, es probable que las sensibilidades y especificidades reportadas de FibroScan estén sobreestimadas. La Tabla 5 presenta los valores altos y bajos de corte de las pruebas APRI y FIB4 en conjunto con una gama de los cortes más comúnmente reportados de FibroScan para el diagnóstico del estadio  $\geq$ F2 de fibrosis y de cirrosis. La sensibilidad resumida y la especificidad de estas pruebas y del FibroScan para la detección de fibrosis significativa (estadio  $\geq$ F2) y de cirrosis (estadio F4) se enumeran en la Tabla 6.

Habiendo establecido la sensibilidad y la especificidad de las pruebas no invasivas en comparación con la biopsia de hígado como prueba de referencia (Tabla 6) el GDG consideró el funcionamiento comparativo de las pruebas no invasivas. En este análisis se seleccionaron APRI y FibroScan para así ilustrar las compensaciones clínicas ya que estas pruebas pueden evaluar los cortes F2 y F4 (por ejemplo, F0–1 vs F2–4 y F0–3 vs F4).

Tabla 5. Valores altos y bajos de corte para la detección de cirrosis y fibrosis significativas

	APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FIB4 (corte bajo)	FIB4 (corte alto)	Elastografía transitoria*
Fibrosis Significativa (METAVIR $\geq$ F2)	0.5	1.5	1.45	3.25	7–8.5 kPa
Cirrosis (METAVIR F4)	1.0	2.0	–	–	11–14 kPa

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

\* FibroScan

APRI índice de relación aminotransferasa / plaquetas

Tabla 6. Resumen de la sensibilidad y especificidad de APRI, FIB4 y FibroScan para la detección de cirrosis y fibrosis avanzadas (todos los valores son porcentajes)

		APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FIB4 (corte bajo)	FIB4 (corte alto)	Elastografía transitoria*
Fibrosis significativa (METAVIR $\geq$ F2)	Sensibilidad (IC 95%)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Especificidad (IC 95%)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)

		APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FIB4 (corte bajo)	FIB4 (corte alto)	Elastografía transitoria*
Cirrosis (METAVIR F4)	Sensibilidad (IC 95%)	77 (73–81)	48 (41–56)	-	-	89 (84–92)
	Especificidad (IC 95%)	78 (74–81)	94 (91–95)	-	-	91 (89–93)

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

Se evaluó una estrategia que utiliza una combinación de los valores altos y bajos de corte. Utilizando esta estrategia, los pacientes con valores superiores al valor alto de corte de APRI serían priorizados para el tratamiento ya que tienen una alta probabilidad (94%) de tener cirrosis (F4). Con respecto a pacientes con una puntuación APRI por debajo del punto bajo de corte, el tratamiento podría diferirse ya que tienen una baja probabilidad (18%) de tener fibrosis avanzada (Fibrosis F2 o más alta) y así podrían tranquilizarse y volverse a evaluar periódicamente. Aquellos pacientes con valores APRI entre los valores de corte altos y bajos podrían volver a someterse a las pruebas cada uno o dos años o, si los recursos están disponibles, podrían ser tratados.

Se consideraron una serie de advertencias. Primero, el sistema de puntuación de APRI puede ser menos confiable en las personas con VIH debido a la posibilidad de trombocitopenia asociada con la infección VIH en lugar de estarlo con la cirrosis. No obstante, la trombocitopenia asociada al VIH podría dar como resultado una puntuación APRI más alta, y así un tratamiento más temprano. Aunque no se evaluó en el análisis actual, un metaanálisis mostró que la precisión diagnóstica de APRI no divergía significativamente entre pacientes mono infectados con VHC y aquellos coinfectados con VHC y VIH (149). En teoría, la prueba FIB4 también podría verse afectada por la trombocitopenia pero este sistema de puntuación se evaluó primero en pacientes con VIH y se encontró que funciona bien (150). Los valores de la elastografía transitoria pueden aumentarse de manera artificial debido a un número de factores, incluyendo inflamación aguda del hígado, congestión hepática (por ejemplo, falla cardíaca), una comida reciente, amiloidosis y colestasis. Adicionalmente, la falta de cortes validados para el diagnóstico de estadios específicos de fibrosis podría afectar la interpretación de los resultados de las pruebas.

### 6.2.3 Razones para la recomendación

El GDG consideró preferible el uso del monitoreo no invasivo frente a las pruebas invasivas, en especial en los países de ingresos bajos y medios, ya que la biopsia de hígado es un procedimiento costoso e invasivo asociado con incomodidad del paciente, un pequeño riesgo de hemorragia severa y requiere un examen histológico de especialista para un estadificación preciso. Con base en los resultados de la revisión sistemática ya discutida con anterioridad, el grupo consideró que las pruebas APRI, FIB4 y la elastografía transitoria eran las más útiles para



evaluar el estadio de la enfermedad hepática. La ventaja de la prueba APRI en comparación con la prueba FIB4 es que está validada para el diagnóstico de la fibrosis F4, y así podría ser útil para la identificación de personas en mayor riesgo de morbilidad quienes, por lo tanto, podrían priorizarse para el tratamiento. También se recomendó que las personas con resultados negativos para fibrosis y/o cirrosis significativa podrían evaluarse periódicamente y ser tratadas si sus índices APRI o FIB4 aumentaran.

**Balace de los beneficios y los daños:** Los principales desenlaces no deseables de esta recomendación se deberían a las decisiones sobre el tratamiento basadas en un resultado falso positivo o falso negativo de la prueba APRI o de la FIB4. Un resultado falso positivo de una prueba podría llevar a que un paciente sea tratado, potencialmente, antes de ser necesario, lo que lo expondría al riesgo de daño de efectos adversos relacionados con las drogas y también aumentaría el uso de recursos. Un resultado falso negativo significaría que una persona que necesita tratamiento no lo recibiría, dando como resultado que la persona desarrollaría cirrosis o CHC que, potencialmente, podría haber sido prevenida con el tratamiento para VHC. A pesar de esto, se consideró que el incremento potencial en la disponibilidad del tratamiento resultante del mayor acceso al monitoreo no invasivo de bajo costo y al menor riesgo de eventos adversos de la biopsia del hígado supera los daños potenciales de la identificación de falsos positivos y falsos negativos.

**Valores y preferencias:** Las pruebas APRI y FIB4 solamente requieren la flebotomía: así, el GDG consideró que estas pruebas serían aceptables para los pacientes. De manera similar, la elastografía transitoria no es invasiva y así podría ser probablemente aceptable.

**Consideraciones sobre los recursos:** El costo más bajo de las pruebas de sangre no invasivas fue el factor más importante que impulsó la recomendación. Las pruebas de sangre que se requieren para calcular las puntuaciones APRI y FIB4 no son costosas y estarían disponibles en las instalaciones de atención de la salud. En contraste, el costo de adquisición, operación y mantenimiento de la máquina de la elastografía transitoria, tal como el FibroScan, es muy alto. El costo de una máquina fija es US\$ 100.000 y de una portátil es US\$ 30.000. El costo del mantenimiento anual es de US\$ 4.700. Por estas razones, se consideró que el uso de la elastografía transitoria no es posible en la mayoría de los países de ingresos bajos y medios.

#### 6.2.4 Consideraciones para la implementación

El cálculo de la puntuación APRI debe ser fácil de implementar ya que se apoya en pruebas que están disponibles en la mayoría de las clínicas. La evaluación de los resultados es más desafiante debido a la necesidad de evaluar dos valores de corte. Sin embargo, la estrategia ya mencionada provee un enfoque que debe ser posible y permitirá a los clínicos decidir quién debe ser tratado.



Debido a que las personas con fibrosis y cirrosis avanzadas (estadios F3 y F4 de METAVIR) están en el riesgo más alto de morir a causa de complicaciones del VHC, son éstas las personas que deben priorizarse para el tratamiento. Si los recursos lo permiten, podría considerarse el tratamiento de las personas con estadios menos avanzados de cirrosis.

### 6.2.5 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano cada una de las pruebas diagnósticas recomendadas para la evaluación para el tratamiento, de las personas con HBC.

Los expertos del panel expusieron evidencia actual, consistente con la presentada por esta guía, que muestra que las características operativas de la elastografía transitoria (FibroScan) y del FibroTest, son mejores que las del índice APRI y del FIB4 para la evaluación de la fibrosis hepática en personas con HBC.

El panel consideró que en el contexto nacional es viable la implementación de estas tecnologías, y que es pertinente, dados los beneficios que representan para los pacientes, recomendarlas como la primera alternativa en este escenario clínico, y desarrollar estrategias para su implementación.

Se consideró que dadas las condiciones actuales de limitada disponibilidad de estas pruebas en muchas regiones del país, se debe recomendar como segunda opción la utilización del índice APRI o el FIB 4 en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso a la elastografía transitoria o al FibroTest.

Los miembros del panel consideraron pertinente hacer explícitas las indicaciones de biopsia hepática e incluir en la recomendación la posibilidad de realizar pruebas complementarias invasivas, en caso de ser requeridas como resultado de la valoración por un experto, teniendo en cuenta que en el contexto colombiano es viable la implementación de la biopsia hepática dado la disponibilidad de la infraestructura, dispositivos médicos y personal médico entrenado requeridos.

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).



## 7. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

### 7.1 Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC

Todos los pacientes con infección por VHC crónica, adultos y niños, incluyendo personas que se inyectan drogas, deben ser evaluados para definir el inicio del tratamiento antiviral\*\*.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

*\*\*Se debe realizar estudio de carga de viral, genotipo, la presencia o no de fibrosis, definir si hay cirrosis compensada o descompensada, manifestaciones extrahepáticas de Hepatitis C y coinfecciones (VIH - VHB).*

#### 7.1.1 Antecedentes

El tratamiento de la infección por VHC, medido a través de la RVS, ha aumentado de manera estable durante las últimas dos décadas. Los primeros tratamientos con IFN estándar dieron como resultado tasas de RVS de 30–60% dependiendo del genotipo. La introducción del PEG-IFN aumentó las tasas de RVS a 40–70%, y la más reciente introducción de antivirales de acción directa (AAD) aumentó la tasa RVS para el genotipo 1 del 40% a más del 90%. A pesar de estos avances, muy pocas personas en los países de ingresos bajos y medios han sido tratadas para la infección por VHC. Las razones para ello son muchas e incluyen el alto costo del tratamiento, el requisito de equipo costoso de laboratorio y pruebas para evaluar la elegibilidad y respuesta al tratamiento, y la falta de trabajadores de la salud entrenados en la administración del tratamiento para la infección por VHC. Los regímenes basados en PEG-IFN y en RBV también dan como resultado altas tasas de eventos adversos que pueden ser debilitantes e incluso poner en riesgo la vida. Por lo tanto, el GDG consideró importante evaluar la evidencia pertinente acerca de los beneficios y daños del tratamiento en relación con la no administración del tratamiento de la infección por VHC.

El manejo de la hepatitis crónica por hepatitis C se ha revolucionado con la llegada de nuevos fármacos antivirales de acción directa, incluyendo inhibidores de la NS3 / NS4A serina proteasa, inhibidores de la NS5A, nucleósidos y no nucleósidos NS5B inhibidores de la polimerasa, e inhibidores de la ciclofilina. Las guías clínicas han tratado de mantener el ritmo de esta evolución y han recomendado el uso de las opciones terapéuticas que producen la mayor respuesta virológica sostenida (RVS), con el menor riesgo de eventos adversos, en el menor tiempo. Tales opciones incluyen sofosbuvir y los nuevos fármacos. 1. La incorporación de estas tecnologías propone a los sistemas de salud un reto para el acceso, cobertura efectiva y utilización de estos esquemas de tratamiento en la práctica clínica habitual. El alto costo de las últimas opciones



terapéuticas representa un obstáculo importante para la adopción de estas directrices en los países de ingresos bajos y medios, donde más del 80% de los pacientes infectados por el VHC (2). Por lo tanto, los tratamientos menos eficaces serán parte de la práctica clínica común en la mayoría de los países, y se necesitan datos de alta calidad para ofrecer las mejores opciones terapéuticas realistas.

### 7.1.2 Evidencia

Se llevó a cabo una revisión sistemática con el fin de investigar la utilidad del tratamiento para la infección por VHC frente a la no administración del mismo en adultos. Las medidas de los desenlaces fueron tasas de RVS, enfermedad hepática descompensada, CHC, mortalidad de causa hepática y por todas las causas, eventos adversos relacionados con el tratamiento que llevaron a la interrupción del esquema de tratamiento y calidad de vida.

Se incluyeron 14 revisiones sistemáticas en la síntesis final (Ver apéndice 3 de la guía completa); seis revisiones reportaron datos comparando el IFN con el placebo (151-156) y seis combinaron y compararon diferentes tipos de IFN (IFN estándar o PEG-IFN) con el placebo (157-162). No hubo estudios disponibles comparando el placebo con la triple terapia (PEG-IFN, RBV y un IP) ya que el estándar del cuidado en el momento de la instauración de la triple terapia era terapia doble con PEG-IFN y RBV. Una revisión evaluó la monoterapia RBV con relación al placebo (163). Todos los estudios primarios de las revisiones de IFN, PEG-IFN o RBV versus el placebo fueron ECA, las revisiones sistemáticas utilizaron métodos meta-analíticos apropiados sin efecto de indirecto evidente o imprecisión significativa, por lo tanto fue evidencia de alta calidad de acuerdo con los criterios GRADE.

El análisis mostró que el IFN fue superior al placebo en el logro de la RVS. Los efectos del IFN sobre CHC, la morbilidad relacionada con patología hepática y la mortalidad debida a todas las causas fueron inconsistentes o no significativos desde el punto de vista estadístico. No hubo estudios que reportaran cambios en la calidad de vida con el IFN en comparación con el placebo.

Las revisiones sistemáticas de la efectividad de diferentes tipos de interferón (IFN o PEG-IFN), en combinación con RBV comparados con el placebo mostraron un beneficio claro del tratamiento versus el placebo en logro de la RVS. Hubo efectos inconsistentes o estadísticamente insignificantes del PEG-IFN/RBV sobre el CHC, la morbilidad relacionada con el hígado y la mortalidad por todas las causas. Un estudio que comparó la RBV con el placebo no mostró efecto



benéfico alguno de la RBV en el logro de la RVS reduciendo la mortalidad por todas las causas o la calidad de vida (163).

Las revisiones sistemáticas mostraron que los eventos adversos más comunes fueron síndromes parecidos a la gripa y depresión debido al IFN y a la anemia derivada de la RBV. La frecuencia o interrupción del tratamiento alcanzó el 20% en un estudio de pacientes bajo evaluación para trasplantes de hígado en comparación con 0% para receptores del placebo (158).

Las tasas de éxito del tratamiento son similares en adultos y niños, aunque se han llevado a cabo menos estudios en niños (153). Una revisión sistemática reportó resultados virológicos y efectos adversos del tratamiento en los niños (153). Esta revisión incluyó cuatro ECA y 31 estudios sin asignación aleatoria. La tasa de RVS global para PEG-IFN y RBV fue del 30–100%, que es comparable con tasas de RVS observadas en adultos. Los efectos adversos fueron, primordialmente, síntomas parecidos a la gripa y neutropenia. Los datos fueron insuficientes para evaluar la aplicabilidad de la interrupción de la terapia en la semana 12 si había una baja de 2 log en el ARN VHC o la efectividad de acortar el tratamiento a 24 semanas en niños con infección de genotipos 2 y 3.

En estudios llevados a cabo con personas con coinfección de VIH, hubo 110 interrupciones de tratamientos más y 830 casos más de síntomas similares a la gripa por 1.000 personas tratadas que entre las personas que recibían el placebo. La sección 7.2 describe los estudios que muestran el beneficio de la terapia entre personas con coinfección VIH/VHC.

Las personas que se inyectan drogas alucinógenas se excluyen de la mayoría de las pruebas clínicas; así, los datos acerca de los beneficios del tratamiento entre ellos provienen de estudios de observación. Una revisión sistemática de desenlaces de tratamientos entre personas que se inyectan drogas (usuarios antiguos y actuales), entre los cuales aproximadamente la mitad se estaban inyectando drogas al tiempo, demostró una RVS del 56% (37% para genotipos 1/4 y 67% en genotipos 2/3), una tasa de interrupción del tratamiento del 22% y un alto nivel de adherencia a los medicamentos. Estos resultados fueron similares a aquellos observados entre aquellos que no eran usuarios de drogas (164). Adicionalmente, los datos de modelación económica que evaluaron la relación costo-efectividad de tratar la infección por VHC entre personas que se inyectan drogas fueron considerados por el GDG. En este grupo se consideró que el tratamiento es efectivo con respecto al costo en una variedad de entornos. Los beneficios adicionales de tratar a las personas que se inyectan drogas es que el tratamiento para la infección por VHC puede evitar la transmisión y reducir la prevalencia de la infección por VHC en esta población (98,99).

### 7.1.3 Razones para la recomendación



**Balance de beneficios y daños:** La terapia basada en IFN, utilizando el IFN estándar o el PEG-IFN, incrementa la probabilidad de RVS. Aunque los estudios evaluados no pudieron mostrar un beneficio de supervivencia o de calidad de vida al lograr la RVS, otros estudios con períodos más largos de seguimiento han mostrado esta relación (165). Existe evidencia, primordialmente de estudios observacionales, para la efectividad del tratamiento de VHC entre las personas que se inyectan drogas, incluyendo aquellos que continúan inyectándose drogas durante el tratamiento. El tratamiento para la infección por VHC también es efectivo entre personas coinfectadas con VIH.

El riesgo de eventos adversos a partir de la terapia para VHC es alto, con muchas personas que suspenden la terapia debido a reacciones adversas. Los riesgos más significativos son depresión, mayor riesgo de infección severa y anemia. Además, un síndrome similar a la gripa ocurre con frecuencia entre personas que están recibiendo una terapia basada en IFN. Los daños adicionales que se consideraron fueron la carga financiera sobre los pacientes que deben pagar por el tratamiento largo y costoso. A pesar de esto, en vista de la morbilidad y la mortalidad sustanciales derivadas de la infección por VHC no tratada, el GDG concluyó que los beneficios del tratamiento superaron claramente los daños potenciales. El grupo consideró que el riesgo de daños se reduciría con la introducción de los nuevos AAD (antivirales de acción directa) que tienen duraciones más cortas de terapia y perfiles de seguridad más favorables.

**Valores y preferencias:** Muchas personas que son elegibles para el tratamiento se muestran renuentes a ser tratadas debido al temor a los efectos adversos de los medicamentos, en especial del PEG-IFN. Probablemente esta reticencia disminuya con la introducción de medicamentos que son más seguros y más fáciles de administrar.

**Consideraciones sobre los recursos:** El costo del tratamiento para la infección por VHC es alto. Un régimen de tratamiento de PEG-IFN más RBV cuesta entre US\$ 2.000 y US\$ 28.000 por persona (166). Este amplio rango en los precios refleja el éxito en algunos países de la negociación con los productores para reducir los precios. El tratamiento para VHC requiere la infraestructura clínica y de laboratorios para el seguimiento y monitoreo de la terapia; por lo tanto, la posibilidad de proveer tratamiento es un reto. Varios países de ingresos medios han ampliado con éxito el tratamiento para VHC. Egipto es el ejemplo más impresionante donde se han tratado 300.000 personas que viven con VHC. El tratamiento también se da en otros varios países de ingresos bajos y medios, tales como Brasil, China, India, y Pakistán. Un análisis económico con base en datos de Egipto indicó que tratar a los pacientes con la enfermedad más avanzada (METAVIR F4) se consideró más efectivo con respecto al costo que tratar a pacientes con fibrosis menos avanzadas (100). Las evaluaciones económicas indicaron que el tratamiento para las personas que se inyectan drogas es efectivo en relación con el costo y puede serlo más en algunos escenarios que tratar a aquellos que no tienen un riesgo actual de infección debido a que la infección por



VHC puede evitarse. Estas proyecciones de modelos también mostraron que escalar el tratamiento para VHC podría ser crítico en la reducción de la prevalencia de infección crónica por VHC entre las personas que se inyectan drogas (98,99). (Ver la sección 8.6).

## 7.2 Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

### 7.2.1 Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

#### 7.2.1.1 Resumen de evidencia

El régimen de OBV / PTV / r en pacientes de genotipo 1 sin cirrosis con o sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 94.9% (204/215), (IC 95% 91.1-97.1), eventos adversos de cualquier tipo en 68.8% (148/215), suspensión del tratamiento por eventos adversos en 0.9% (2/215), y eventos adversos serios en 33.3% (7/215) (13) (Calidad de la evidencia alta).

La RVS a las 12 semanas con este esquema fue de 94.2% (131/139), (IC 95% 89.1-97.1) en pacientes sin cirrosis y sin tratamiento previo, y de 96.1% (73/76), (IC 95% 89.0-98.6) en pacientes sin cirrosis con tratamiento previo (13) (Calidad de la evidencia alta).

En pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo quienes tienen cirrosis, el uso de OBV / PTV / r mostró RVS a las 12 semanas en 90.5% (38/42), eventos adversos de cualquier tipo en 73.8% (31/42), suspensión del tratamiento por eventos adversos en 2.4% (1/42), y eventos adversos serios en 4.8% (2/42) (13) (Calidad de la evidencia moderada).

La RVS a las 12 semanas con OBV / PTV / r fue de 100% en pacientes con cirrosis y sin tratamiento previo (9/9), y en pacientes con cirrosis tratados previamente (29/33) (13) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo, el uso de OBV / PTV / r + dasabuvir tuvo RVS a las 12 semanas en 90.2% (182/205), eventos adversos de cualquier tipo en 82.4% (169/205), y eventos adversos serios en 0.5% (1/205) (14) (Calidad de la evidencia alta).



En pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo, este esquema mostró RVS a las 12 semanas en 99.0% (207/209), eventos adversos de cualquier tipo en 67.0% (140/209), y eventos adversos serios en 1.9% (4/210) (14) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 96.2%, (IC 95% 94.5-97.9), recaída en 1.5% (7/463), eventos adversos de cualquier tipo en 87.5% (414/473), suspensión del tratamiento por eventos adversos en 0.6% (3/473), y eventos adversos serios en 2.1% (10/473) (15) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de este esquema en pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 95.3% (307/322), (IC 95% 93.0-97.6) (15) y en 97.0% (97/100) (14), eventos adversos de cualquier tipo en 92.0% (92/100) y eventos adversos serios en 3.0% (3/100) (14) (Calidad de la evidencia alta).

En pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo, este esquema tuvo RVS a las 12 semanas en 98.0% (148/151), (IC 95% 95.8-100) (15) y en 99.5% (209/210) (14), eventos adversos de cualquier tipo en 80.0% (168/210) y eventos adversos serios en 1.9% (4/210) (14) (Calidad de la evidencia alta).

En pacientes sin tratamiento previo que tienen cirrosis, el uso de OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (12 semanas) mostró RVS a las 12 semanas de 92.2% (59/64) en pacientes con genotipo 1a, y de 100% (22/22) en pacientes con genotipo 1b (16) (Calidad de la evidencia alta). En pacientes de genotipo 1 con cirrosis y sin tratamiento previo, este esquema tuvo eventos adversos de cualquier tipo en 91.8% (191/208), eventos adversos serios en 6.2% (18/208), y suspensión del tratamiento por eventos adversos en 1.9% (4/208) (16) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (24 semanas) en pacientes sin tratamiento previo que tienen cirrosis, mostró RVS a las 12 semanas de 92.9% (52/56) en pacientes con genotipo 1a, y de 100% (22/22) en pacientes con genotipo 1b (16) (Calidad de la evidencia alta). En pacientes de genotipo 1 con cirrosis y sin tratamiento previo, este esquema tuvo eventos adversos de cualquier tipo en 90.7% (156/172), eventos adversos serios en 4.7% (8/172) y suspensión del tratamiento por eventos adversos en 2.3% (4/172) (16) (Calidad de la evidencia alta).

### 7.2.1.2 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** Se evaluaron 6 ensayos clínicos fase III que valoraron la Seguridad y efectividad del ombitasvir / dasabuvir paritaprevir / ritonavir (14-18). En cada ensayo, el



desenlace primario de eficacia fue RVS12. Ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir se aplico en dosis de 25/150/100 mg una vez al día y 250 mg dos veces al día (BID), respectivamente, en todos los ensayos de fase III. Si se incluía la ribavirina en el régimen, se dosificaba por el peso de los pacientes (1.000 mg al día, si <75 kg, 1200 mg al día si ≥75 kg).

El estudio de etiqueta abierta PEARL II (NCT01674725) evaluó si la ribavirina es un componente necesario de los regímenes de tratamiento con ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir en el genotipo del VHC, en los pacientes no cirróticos infectados con el genotipo 1b (n = 186) que previamente había fracasado el tratamiento con peginterferón / ribavirina (14), los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y DAS abuvir durante 12 semanas, con o sin ribavirina. De los 179 pacientes incluidos en el análisis de eficacia por intención de tratar (ITT), 100% y el 96,6% de los pacientes que recibieron y no recibieron ribavirina lograron RVS12, respectivamente. Las tasas de respuesta similares se observaron en pacientes con fracaso terapéutico (no respondedores), y con recaída. Factores tales como la raza, el género, o el genotipo IL28B no tuvieron ningún efecto sobre las tasas de respuesta a las 12 semanas (14).

El ensayo PEARL III fue un estudio doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, aleatorizado (NCT01767116) que evaluó ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo y genotipo 1b del VHC (n = 419) sin cirrosis (15). Establecer que el nuevo régimen no fue inferior a la tasa de respuesta histórica con telaprevir / peginterferón / ribavirina, se utilizó un margen de no inferioridad del 10,5%, con el límite inferior del IC del 95% superior a 73%. Superioridad se estableció si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% superó el 84%. El régimen de ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir sin ribavirina también se evaluó para la no inferioridad con ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir más ribavirina utilizando un margen de no inferioridad del 10,5%. RVS12 con un porcentaje de no inferioridad del 99,5% (IC del 95% = 98,6 a 100,0) y 99% (IC del 95% = 97,7 a 100,0) de los pacientes que recibieron ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir con y sin ribavirina. Las tasas de RVS12 entre los pacientes que recibieron y no recibieron ribavirina fueron tanto no inferior y superior a las tasas históricas con telaprevir / peginterferón / ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1b-VHC sin cirrosis. Además, la tasa de RVS12 en pacientes que no recibieron ribavirina no fue inferior a la tasa de RVS12 en los que sí recibieron ribavirina (diferencia = -0,5%; IC del 95% = -2.1 a 1.1). Ninguna de las características basales de los pacientes se asociaron significativamente con fracaso virológico (15).

Los efectos adversos con ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir son generalmente de gravedad leve y más comúnmente consisten en fatiga, dolor de cabeza, náuseas y diarrea. El riesgo de efectos adversos es mayor si la ribavirina está incluido en el régimen y si se da el régimen durante 24 semanas. perfiles de medicación de los pacientes deben ser examinados



cuidadosamente para las interacciones fármaco-fármaco cuando se incluye en el esquema terapéutico ritonavir.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir cuesta £ 10,733.33 IVA excluido para el suministro de 28 días. El coste total de 12 semanas y un curso de 24 semanas de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir son 32.200 (ambos IVA excluido: 2015) £ 64.400 y £ respectivamente. Dasabuvir cuesta £ 933.33 sin IVA para el suministro de 28 días. El coste total de 12 semanas y un curso de 24 semanas de dasabuvir son 3100 y £ 6200 (ambos IVA excluido: febrero de 2015) respectivamente. Los costos pueden variar en diferentes entornos, debido a descuentos negociados de compra.

## 7.2.2 Ledipasvir + sofosbuvir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

### 7.2.2.1 Resumen de evidencia

La evidencia identificada mostró que el uso de LDV + SOF + PR comparado con PR no tuvo diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo (17) (Calidad de la evidencia moderada), en tanto que el LDV + SOF + PR comparado con LDV + SOF, tampoco mostró beneficio en términos de este desenlace (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) (18) (Calidad de la evidencia moderada).

### 7.2.2.2 Razones para la recomendación



**Balace de beneficios y daños:** Una combinación de dosis fija de ledipasvir + sofosbuvir ha sido autorizado en la Unión Europea para los adultos con infección por VHC de genotipo 1 (VHC-1), HCV-3 o HCV-4. Ledipasvir se dirige a la proteína del VHC NS5A, mientras que el sofosbuvir inhibe la HCV RNA polimerasa NS5B. El ledipasvir + sofosbuvir no se ha comparado directamente con otros medicamentos antivirales. No se dispone de información sobre su capacidad para prevenir complicaciones hepáticas, incluso en pacientes con cirrosis. En cuatro ensayos que incluyeron más de 1800 pacientes no tratados previamente infectados con VHC-1, un esquema de 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir presento una respuesta virológica sostenida en casi todos los casos. Esto es mejor que la reportada con protocolos basados en peginterferón alfa. En cuatro ensayos que incluyeron más de 900 pacientes infectados por el VHC-1 en los que habían fracasado los tratamientos que incluyen peginterferón alfa, un esquema de 24 semanas de ledipasvir + sofosbuvir dio como resultado una respuesta virológica sostenida en casi todos los casos, lo cual es mucho mejor que lo reportado con peginterferón alfa + ribavirina + inhibidor de la proteasa, con base en comparaciones indirectas. En estos ensayos, un esquema de 24 semanas de la combinación ledipasvir + sofosbuvir fue eficaz en casi todos los pacientes con cirrosis compensada. El mismo tratamiento también mostró mayor eficacia en un ensayo no controlado en 337 pacientes infectados por el VHC-1 con cirrosis descompensada o que se habían sometido a un trasplante de hígado. Los datos comparativos sobre los efectos adversos del ledipasvir + sofosbuvir se basan principalmente en un ensayo doble ciego, controlado con placebo en 155 pacientes. En general, los efectos adversos graves fueron poco frecuentes en este y otros ensayos. Los principales efectos adversos son cefalea, fatiga, trastornos del sueño, irritabilidad y elevaciones de lipasa. Hipertensión, trastornos musculares y la disnea son otros efectos adversos plausibles. Trastornos de la conducción cardiaca y bradicardia han sido reportados con el uso concomitante de sofosbuvir y la amiodarona. A partir del año 2015 el tratamiento con ledipasvir + sofosbuvir es de primera elección debido a su eficacia virológica, a pesar de sus efectos adversos poco documentados.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera mas fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** Para la estimación de los resultados económicos de salud para LDV / SOF en comparación con los tratamientos actuales en pacientes en Estados Unidos infectados con el genotipo 1 del VHC, se desarrolló un árbol de decisiones y un modelo de



Markov, el modelo capturó los resultados para varios esquemas de tratamiento LDV / SOF con comparadores, incluyendo los resultados de salud a largo plazo, el número necesario para tratar, años de vida ganados, los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganado, estimación de la razón de costo efectividad incremental y los costos por la respuesta virológica sostenida (RVS). LDV / SOF disminuyó el número de casos de enfermedad hepática avanzada por 0-93% en comparación con los regímenes actuales o ningún tratamiento en pacientes sin tratamiento previo. En la experiencia con los esquemas [PEG IFN y ribavirina (PR) o un inhibidor de la proteasa (PI) + PR] vs. tratamiento con LDV / SOF disminuyó la incidencia de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada en la mayoría de los casos analizados, excepto SOF + SMV. Para todos los sub-grupos de pacientes, LDV / SOF se asoció con los precios más altos de 1 año por RVS y, con respecto a la vida útil, los costos incrementales por AVAC ganado, era dominante o el tratamiento más rentable. En general, el inicio del tratamiento en las primeras etapas de la fibrosis hepática resultó en la mejora de los resultados económicos. LDV / SOF se asocia, a corto plazo y a largo plazo en relaciones de costo efectividad mejores, en comparación con las terapias actuales para los pacientes en todos los estadios de la enfermedad

### 7.2.3 Daclatasvir + sofosbuvir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

#### 7.2.3.1 Resumen de evidencia

El uso de SOF + DCV + RBV por 12 semanas mostró ser efectivo y seguro en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, en términos de RVS a las 12 semanas (Proporción: 95%), RVS a las 24 semanas (Proporción: 93%), eventos adversos (Proporción: 93%), y eventos adversos serios (Proporción: 0%) (19) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, el SOF + DCV + RBV por 24 semanas mostró los siguientes resultados de seguridad y efectividad: RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 90%, eventos adversos serios en 7% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF + DCV por 12 semanas en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 95%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 2% (19) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, el SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24



semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

El tratamiento con SOF por 7 días y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

### 7.2.3.2 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** Debido a los impresionantes resultados de la combinación DCV / SOF para GT1 y GT3 en estudio de Fase II, se evaluó de nuevo (26) esta doble combinación sin RBV en un estudio de fase III (ALLY-3) que incluía 101 no tratados previamente y 51 tratados previamente los pacientes con VHC GT3 (35). Todos los pacientes recibieron un régimen de 12 semanas una vez al día 60 mg de DCV mas SOF 400 mg, lo que resultó en RVS12 en el 90% de tratamiento en pacientes naïve y el 86% de los pacientes tratados previamente. Factores basales, incluyendo la edad, el género, la carga viral y IL28B GT no parecen afectar las tasas de RVS. Sin embargo, la presencia de cirrosis influyó negativamente en los resultados del tratamiento, como RVS12 fue del 63% en pacientes con cirrosis (n = 20/32) en comparación con el 96% en el resto (n = 105/109) (35). Recaída virológica ocurrió en nueve pacientes sin tratamiento previo (9%) y siete pacientes con tratamiento previo (14%), y en estos 16 pacientes, 11 tenían cirrosis y nueve tenían aparición de la variante NS5A-Y93H (35). Además, una cohorte francesa de 409 pacientes infectados GT1 informó que una combinación de DCV, más SOF, con o sin ribavirina, se asoció con una alta tasa de SVR4. La adición de ribavirina aumentó la tasa de RVS en pacientes cirróticos o con tratamiento previo (cerca de 100%) sin efecto adicional con la extensión del tratamiento de 12 a 24 semanas. 36

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera mas fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** Se estima que los regímenes basados en Daclatasvir, incluyendo telaprevir en combinación con interferón pegilado  $\alpha$  + ribavirina (PR), boceprevir en combinación con PR y PR es eficiente en comparación con ningún tratamiento estableciendo una



razón de costo efectividad incremental: £ 3715- £ 15 408). La relación costo-efectividad incremental de los regímenes basados en Daclatasvir versus regímenes emergentes (sofosbuvir o Simeprevir basado) es menos consistente, pero era dominante o rentable (Intervalo de relación coste-efectividad incremental: 1394 £ £ 28 393).

#### 7.2.4 Daclatasvir + sofosbuvir para personas con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

##### 7.2.4.1 Resumen de evidencia

En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, los resultados del uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas fueron: RVS a las 12 semanas en 95%, eventos adversos de cualquier tipo en 95%, eventos adversos serios en 5% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

En este grupo de pacientes, el SOF + DCV por 24 semanas mostró RVS a las 12 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 0% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

##### 7.2.4.2 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** Un estudio publicado por Sulkowski MS et al, en el año 2014 evaluaron la efectividad del Daclatasvir más sofosbuvir en pacientes infectados con VHC de genotipo 1, 2, o 3 tratados y no tratados previamente. Inicialmente se asignaron al azar 44 pacientes no tratados previamente con el genotipo 1 del VHC infección y 44 pacientes infectados con VHC genotipo 2 o 3 para Daclatasvir a una dosis de 60 mg por vía oral una vez al día más sofosbuvir a una dosis de 400 mg por vía oral una vez al día, con o sin ribavirina, durante 24 semanas. El estudio se amplió para incluir 123 pacientes adicionales con infección por genotipo 1 que fueron asignados al azar a Daclatasvir sofosbuvir además, con o sin ribavirina, durante 12 semanas (82 pacientes no tratados previamente) o 24 semanas (41 pacientes que tenían fracaso virológico previo con telaprevir o boceprevir junto con peginterferón alfa-ribavirina). El criterio



principal de valoración fue una respuesta virológica sostenida (un nivel de ARN del VHC <25 UI por ml) en la semana 12 después del final del tratamiento. En general, 211 pacientes recibieron tratamiento. Entre los pacientes con infección por genotipo 1, el 98% de los 126 pacientes no tratados previamente y 98% de los 41 pacientes tratados previamente sin una respuesta virológica sostenida con inhibidores de la proteasa del VHC tuvieron una respuesta virológica sostenida a las 12 semanas después del final del tratamiento. Un total de 92% de 26 pacientes con infección por genotipo 2 infección y el 89% de 18 pacientes con infección por genotipo 3 tuvo una respuesta virológica sostenida en la semana 12. Se observaron altas tasas de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en los pacientes con HCV subtipos 1a y 1b (98% y 100%, respectivamente), así como entre los pacientes que recibieron ribavirina y aquellos que no lo hicieron (94% y 98%, respectivamente). Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas. El Daclatasvir oral una vez al día más sofosbuvir se asoció con altas tasas de respuesta virológica sostenida entre los pacientes infectados con VHC de genotipo 1, 2, o 3, incluyendo los pacientes sin respuesta al tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recurso:** No se encontraron estudios económicos que evaluarán la costo efectividad de la implementación del esquema antiretroviral Daclatasvir + Sofosbuvir en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 1 posterior a falla terapéutica por telaprevir o boceprevir. Sin embargo podemos considerar la evidencia indirecta encontrada de la efectividad, seguridad y costo efectividad en los pacientes con infección por hepatitis C genotipo 1 y 4 enunciada en la sección anterior. Dado lo anterior se considera necesario el desarrollo de estudios económicos en este escenario clínico para poder constituir la evidencia consistente para la toma de decisión

- 7.3 Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1
  - 7.3.1 Daclatasvir + asunaprevir



Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo N5Sa, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 12 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia muy baja)*

### 7.3.1.1 Resumen de evidencia

No se identificaron estudios que cumplieran los criterios de selección para aportar evidencia de buena calidad que soporte el uso de esquemas con daclatasvir + asunaprevir.

### 7.3.1.2 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En un estudio fase 3 publicado por Michael Mans en el año 2014 (HALLMARK-DUAL Study) en pacientes con infección por genotipo 1b, incluyendo una alta proporción con cirrosis, la doble terapia oral, sin ribavirina y libre de interferón con Daclatasvir más asunaprevir proporciono tasas de RVS del 82-91% en la semana posterior al tratamiento por 12 semanas. Las altas tasas de RVS12 se lograron en pacientes sin tratamiento previo (91%) y los no respondedores a peginterferón alfa más ribavirina (82%) o los que fueron intolerantes a la (o las dos) peginterferón alfa y ribavirina (83%). Estos resultados son consistentes con los de un estudio de fase 3 en no respondedor en Japón o pacientes no elegibles o intolerantes con infección por genotipo 1b (tasas RVS12 de 81% y 87%, respectivamente) (22).

La cirrosis se asocia con una disminución de las tasas de RVS con peginterferón alfa solos o en combinación con telaprevir, boceprevir, Simeprevir, o sofosbuvir (8,11,23). En el estudio de Hallmark-Dual la ribavirina, la respuesta al tratamiento fue similar en pacientes con o sin cirrosis. La tasa de RVS12 en pacientes con recuentos basales de plaquetas entre  $50 \times 10^9$  células por L y menos de  $90 \times 10^9$  células por L fue alta (71%), pero ligeramente inferior que en los pacientes sin trombocitopenia (86%), aunque el tamaño de la muestra era pequeño. Esta diferencia podría estar asociado con cirrosis con hipertensión portal, lo que podría resultar en una menor exposición de drogas hepáticas.

La respuesta al tratamiento fue similar entre los pacientes con CC o genotipos IL28B-CC (22,24-27), la edad y raza también tuvo efectos notables sobre el resultado del tratamiento. La mayoría de los fracasos virológicos con Daclatasvir más asunaprevir eran grandes avances en el tratamiento, lo que contrasta con los datos de un estudio cruzado de sofosbuvir más ribavirina en los grupos de pacientes similares con genotipos del VHC 1-3, en el que la mayoría de los fallos eran post-tratamiento relapses.<sup>28</sup> Los pacientes que no alcanzaron RVS con Daclatasvir más



asunaprevir (16%) tuvieron una mayor frecuencia de línea de base NS5A variantes en las posiciones L31 y Y93 que hicieron los que logra RVS12; Sin embargo, algunos pacientes que tenían estas variantes de la línea de base todavía consiguen RVS12.

Daclatasvir más asunaprevir fue bien tolerado, con baja incidencia de acontecimientos adversos graves, eventos adversos conducen a la interrupción, y grado 3 o 4 anormalidades de laboratorio. Los eventos adversos más comunes que provocaron la interrupción se registraron aumentos de transaminasas; estos aumentos fueron reversibles sin evidencia de descompensación hepática, y seis de siete pacientes que abandonaron el tratamiento por este motivo alcanzado RVS12. No registramos exacerbación de condiciones-subcohort específica en pacientes no elegibles, intolerantes, o no elegibles e intolerantes. En pacientes sin tratamiento previo, las frecuencias de los eventos adversos y de grado 3 o 4 anormalidades de laboratorio, incluidos los aumentos aminotransferasa y bilirrubina total, fueron similares con Daclatasvir más asunaprevir y con el placebo durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** En un estudio publicado por Vargas CL en el año 2015 evaluó la costo efectividad del esquema DCV / ASV en Chile, en este estudio demostró dominancia extendida frente al resto de Inhibidores de la proteasa. La RCEI de DCV / ASV en comparación con el PR fue de US \$ 16.635 / QALY a un precio total de tratamiento de US \$ 77.419; EE.UU. \$ 11.581 / QALY a un precio de US \$ 58.065; EE.UU. \$ 6.375 / QALY a un precio de US \$ 38.710; y US \$ 1,364 / QALY a un precio de US \$ 19.355. La probabilidad de la relación coste-efectividad a un precio de US \$ 38.710 fue del 91,6%, mientras que hay una probabilidad del 21,43% que el DCV / ASV domina PR si el precio total del tratamiento es de US \$ 19.355. Aunque los resultados son sensibles a ciertos parámetros, la RCEI no aumentó por encima del umbral recomendado de 1 PIB per cápita. Por lo tanto DCV / ASV puede considerarse costo efectivo a cualquier precio del rango estudiado.

### 7.3.2 Simeprevir + sofosbuvir



Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada)*

### 7.3.2.1 Resumen de evidencia

El uso de SMV + SOF por 24 semanas con RBV en pacientes de genotipo 1 tratados previamente mostró RVS a las 12 semanas en 79%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de cualquier tipo en 94% y eventos adversos serios en 6% (20) (Calidad de la evidencia moderada).

El SMV + SOF por 24 semanas sin RBV en pacientes de genotipo 1 tratados previamente tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de cualquier tipo en 94% y eventos adversos serios en 3% (20) (Calidad de la evidencia moderada). El esquema de SMV + SOF por 12 semanas sin RBV pacientes de genotipo 1 tratados previamente mostró RVS a las 12 semanas en 93%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de cualquier tipo en 71%, sin eventos adversos serios (20) (Calidad de la evidencia moderada).

### 7.3.2.2 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** El estudio de fase 2 COSMOS informó altas tasas de RVS en pacientes con infección por hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo y tratados previamente antes que recibieron Simeprevir + sofosbuvir ± ribavirina durante 12 ó 24 semanas. El estudio OPTIMIST-1 (NCT02114177) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado de etiqueta abierta cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad del Simeprevir + sofosbuvir en 12 y 8 semanas en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo con infección por VHC GT1 sin cirrosis. Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1; estratificado por VHC GT / subtipo y la presencia o ausencia de polimorfismo NS3 Q80K [GT1b, GT1a con Q80K, GT1a sin Q80K]), el historial de tratamiento del VHC, y IL28B GT [CC, no CC ]) se estandarizo la dosis de Simeprevir 150 mg una vez al día + sofosbuvir 400 mg una vez al día durante 12 u 8 semanas. La variable principal de eficacia fue la tasa de RVS 12 semanas después del final del tratamiento (RVS12). Superioridad en RVS12 se evaluó para Simeprevir + sofosbuvir a los 12 y 8 semanas en comparación con una tasa de RVS control histórico compuesto. Se reclutaron 310 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento (n = 155 en cada brazo). RVS12 con Simeprevir +



sofosbuvir durante 12 semanas (97% [150/155; intervalo de confianza 95% del 94% -100%]) fue superior a la del control histórico (87%). RVS12 con Simeprevir + sofosbuvir durante 8 semanas (83% [128/155; intervalo de confianza 95% 76-89%]) no fue superior a la de control histórico (83%). Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, cefalea y fatiga (12 semanas: 15% [23/155], 14% [22/155], y el 12% [19/155]; 8 semanas: 9% [14/155], 17% [26/155], y 15% [23/155], respectivamente). Ninguno de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un evento adverso. Un (1%, 12-semanas) y tres (2%, 8 semanas) pacientes experimentaron un evento adverso grave (todos no relacionada con el tratamiento del estudio). Por lo tanto el tratamiento con Simeprevir + sofosbuvir durante 12 semanas es muy eficaz en el tratamiento de pacientes infectados por el VHC GT1-sin cirrosis, incluidos los que presentan el polimorfismo Q80K.

Consideraciones sobre los recursos: En un estudio publicado por Mar J et al, en el año 2016 evaluó la relación de costo efectividad del tratamiento con Simeprevir y sofosbuvir en la hepatitis C crónica genotipo 1 en pacientes con niveles F3-F4 de la fibrosis, de acuerdo con los resultados del estudio COSMOS. Ellos plantearon un modelo de Markov y utilizaron los costos y los resultados clínicos desde el inicio de la terapia. En el modelo, la progresión fue simulado junto a los diferentes estados de salud de la enfermedad hepática crónica asociada con la hepatitis C utilizando toda la vida como horizonte temporal. Los esquemas de tratamiento de 12 semanas fue por debajo del umbral de € 40.000 por año de vida ajustado por calidad. Por el contrario, a pesar de la reducción de costos del 50%, el esquema de 24 semanas demostró un nivel limitado de eficiencia en comparación con la disposición a pagar en España.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

#### 7.4 Esquemas con recomendación en contra para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

##### 7.4.1 Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha$

No se recomienda el uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha$ , para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*



#### 7.4.1.1 Resumen de evidencia

El uso de BCV + PR comparado con PR en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.95, IC 95% 1.70 a 2.22) (21) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BCV + PR comparado con PR mostró mejor RVS a las 24 semanas (OR 2.93, IC 95% 1.12 a 7.36) (17) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.70, IC 95% 1.56 a 1.86) (22) (Calidad de la evidencia alta), sin diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.28, IC 95% 0.99 a 1.66) (22) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, el uso de BCV + PR comparado con PR, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 2.98, IC 95% 2.29 a 3.87) pero más frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.81, IC 95% 1.05 a 3.14) (22) (Calidad de la evidencia alta).

#### 7.4.1.2 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** Los datos de este análisis destacan el beneficio del tratamiento con boceprevir junto con peginterferón / ribavirina en comparación con peginterferón / ribavirina solamente, particularmente entre aquellos con alta carga viral basal. Independientemente del nivel de pretratamiento de la viremia, las tasas de RVS fueron mayores en los pacientes que recibieron boceprevir junto con peginterferón / ribavirina que en los que recibieron interferón pegilado / ribavirina. Esta observación fue consistente independientemente de los antecedentes de tratamiento previo. Tasas de respuesta virológica fueron generalmente más altas en los pacientes con carga viral basal <1 millón de UI / ml en comparación con aquellos con una mayor carga viral; Sin embargo, el aumento de la carga viral basal pretratamiento > 1 millón de UI / ml no estaba inversamente relacionada con la respuesta virológica. Del mismo modo, las tasas de RVS fueron también mayores en los pacientes que recibieron boceprevir junto con peginterferón / ribavirina vs peginterferón / ribavirina, independientemente del tratamiento la semana 4 de la carga viral. Entre los pacientes con carga viral > 1 millón de UI / ml en la semana 4 del tratamiento, las tasas de RVS fueron del 0% y el 26% al 27% en los pacientes que recibieron interferón pegilado / ribavirina y boceprevir junto con peginterferón / ribavirina, respectivamente. La mayoría de los pacientes en este análisis (80%) tenían 4 semanas de tratamiento la carga viral <1 millones de UI / ml, y en este grupo las tasas de RVS fueron mayores entre los que recibieron boceprevir junto con peginterferón / ribavirina en comparación con peginterferón / ribavirina (72% a 75% vs. 24% a 46%).



El análisis primario de los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2 también examinaron la distinción entre la carga viral basal alta y baja usando un valor umbral de 800.000 UI / mL (14,15). En el estudio SPRINT-2, las tasas de RVS fueron del 64% en los pacientes con la carga viral basal  $\geq 800,000$  IU / ml recibir interferón pegilado / ribavirina en comparación con el 76% y el 85% en pacientes con carga viral basal baja que recibieron boceprevir junto con peginterferón / ribavirina y sin ribavirina respectivamente. Sin embargo, entre los pacientes con carga viral basal  $> 800,000$  IU / ml, la diferencia en las tasas de RVS entre peginterferón / ribavirina y boceprevir junto con peginterferón / ribavirina se hizo más evidente, sobre todo debido a las menores tasas de RVS observados en los pacientes que recibieron interferón pegilado / ribavirina (33% vs. 61% y 63%) 14 del mismo modo, en RESPOND-2, la carga viral basal  $\geq 800,000$  IU / ml se asoció con un aumento de la probabilidad de SVR en comparación con una carga viral mas alta [OR carga viral basal superior, 2.5.; intervalo de confianza 95%, 1.2 a 5.3; P = 0,02]. (15) Por otra parte, un análisis previo de los datos combinados de SPRINT-2 y RESPONDER-2 sugiere que los puntos de corte de 400.000 UI / ml en los pacientes no tratados previamente y 800,000 IU / ml en pacientes con fracaso del tratamiento anterior delimitan las poblaciones de pacientes con probabilidades diferenciales de respuesta al tratamiento. Los eventos adversos son una importante limitante a la hora de recomendar este esquema antiretroviral ya que presenta eventos adversos serios mas de los presentados con esquemas libres de interferon.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera mas fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** En un estudio publicado por Elbasha EH y cols en el año 2013, evaluaron los resultados clínicos a largo plazo y la costo efectividad de las estrategias terapéuticas utilizando boceprevir con peginterferón más ribavirina (PR) en comparación con la PR sola para tratar la infección por VHC de genotipo 1 en Portugal. Se planteo un modelo de markov para proyectar los costos de vida útil previstos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Las estrategias terapéuticas basadas en boceprevir difieren en función de si o no el paciente fue tratado con anterioridad e independientemente de si el paciente había cirrosis compensada.

En comparación con el tratamiento con PR solo, se proyectaron los regímenes basados en boceprevir para reducir la incidencia de por vida de la enfermedad hepática avanzada, el trasplante de hígado y la muerte relacionada con hepatitis por 45-51% y aumentar la esperanza



de vida por 2.3-4.3 años. Aunque la adición de BOC aumento los costos de tratamiento por € 13,300- € 19,700, la reducción de la carga de la enfermedad con una disminución de € € 5,400-9,000 en costos descontadas del estado de salud y un aumento de 0,68 a 1,23 en los AVAC descontados por paciente. Las razones de costo-efectividad incremental de los regímenes basados en boceprevir en comparación con la PR en pacientes previamente tratados y no tratados fueron € 11.600 / AVAC y € 8.700 / AVAC, respectivamente. Los resultados fueron más sensibles a las variaciones en las tasas de respuesta virológica sostenida, las tasas de descuento y la edad al tratamiento.

## 7.5 Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2

### 7.5.1 Sofosbuvir + ribavirina

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

#### 7.5.1.1 Resumen de evidencia

En pacientes con genotipo 2 con o sin tratamiento previo, el uso de SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento mostró beneficio en términos de falla de la RVS (RR 0.08, IC 95% 0.06 a 0.12) (23) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de SOF + PR (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42) (Calidad de la evidencia muy baja) (23).

#### 7.5.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: El GDG concluyó que los beneficios del uso de sofosbuvir superaron plenamente los riesgos. La efectividad de sofosbuvir ya sea solo con RBV, o con RBV y PEG-IFN, dio tasas mucho más altas de RVS y una tasa baja de eventos adversos asociados al sofosbuvir. Las personas infectadas con VHC de genotipos 1 y 2 podrían beneficiarse de una duración más corta de PEG-IFN, y aquellas infectadas con VHC de genotipos 2 y 3 podrían evitar



todas las dificultades y toxicidades asociadas al PEG-IFN; no se identificaron eventos adversos en las pruebas clínicas. El grupo notó que estos resultados se basan en un pequeño número de estudios con relativamente pocos participantes (un total de cerca de 3.000 personas han recibido sofosbuvir en varios ensayos de sofosbuvir de fases 2 y 3). Aunque los datos se obtuvieron de pruebas llevadas a cabo en América del Norte y de Europa, éstas incluyeron personas de origen asiático o africano. No se notaron diferencias en la respuesta al tratamiento o al perfil de seguridad en estas personas. El grupo también notó que estos estudios no incluyen varios subgrupos importantes, en especial pacientes experimentados en tratamientos con infección por VHC de genotipo 1 y existen muy pocos datos disponibles acerca de pacientes con VHC de genotipos 5 y 6.

Valores y preferencias: el grupo consideró que el sofosbuvir sería aceptable para los pacientes debido a la tasa RVS más alta esperada y a la conveniencia de un tratamiento más corto. La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación. Los pacientes con infección de genotipo 2 o 3 también se beneficiarían de un régimen exclusivamente oral con pocos efectos secundarios. Sin embargo, para los pacientes con genotipo 1 o 4 la aceptabilidad podría disminuir debido al hecho de que el sofosbuvir debe administrarse con RBV y PEG-IFN, exponiéndolos así a la inconveniencia de la inyección de IFN y a la toxicidad de estos dos medicamentos.

Consideraciones sobre los recursos: En el momento de la reunión del GDG, la información de precios del sofosbuvir estaba disponible únicamente para los EEUU donde el precio para un solo tratamiento de 12 semanas era de US\$ 84.000. Es claro que el alto precio actual del medicamento será una barrera significativa en todos los países. El productor ha expresado que está “desarrollando un programa de acceso al tratamiento de la hepatitis C, focalizándose en aquellos países que tienen la mayor carga de VHC”. Sin embargo, hasta ahora hay pocos datos disponibles.<sup>178</sup> Así, los legisladores podrían estar renuentes a aprobar el uso del medicamento en su país en vista de su alto precio.

Para que el medicamento se use en otros países, ésta debe estar registrada ante la agencia nacional reguladora de drogas. Este proceso puede tomar 1–2 años. Será importante para las agencias nacionales e internacionales, para las organizaciones de la sociedad civil y para las compañías farmacéuticas trabajar conjuntamente para asegurar la aprobación rápida de este medicamento y que esté disponible a un precio asequible.



## 7.6 Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2

### 7.6.1 Daclatasvir + sofosbuvir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)*

#### 7.6.1.1 Resumen de evidencia

En pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo el uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas mostró RVS a las 12 semanas en 86%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de cualquier tipo en 90%, y eventos adversos serios en 7% (19) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF por 7 días, y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 88%, RVS a las 24 semanas en 88%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

#### 7.6.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: El estándar de atención para el tratamiento del VHC genotipo 2 (GT-2) es la combinación de sofosbuvir (SOF) con ribavirina (RBV) en función del peso. Los pacientes con infección VHC GT-2 y contraindicaciones para el uso de ribavirina requieren del uso de Daclatasvir (DCV)/SOF. En un estudio publicado por Mangia A, y colaboradores en el año 2016, realizaron un estudio de etiqueta abierta, prospectivo en un subgrupo de pacientes GT-2, ya sea NAIVE o tratado previamente con contraindicaciones a la utilización con RBV. Se incluyeron pacientes con cirrosis de Child-Pugh-Turcotte (CPT) de clase A y B o fibrosis avanzada con comorbilidades. Los pacientes fueron asignados para recibir 12 o 24 semanas de SOF / DCV. El criterio principal de valoración de fue la respuesta virológica sostenida (RVS) definida como niveles de ARN del VHC <12 UI / ml a las 12 semanas de tratamiento, 20 de los 116 (18,8%), fueron intolerantes a la ribavirina; 19 recibieron la combinación SOF / DCV durante 12 ó 24 semanas. La



mayoría de los pacientes eran hombres, el 58% tenía cirrosis, y el 58% fueron tratados previamente. Todos los pacientes tratados alcanzaron una RVS independientemente de la duración del tratamiento. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, dolor de cabeza y náuseas. No hay interrupciones debidas a eventos adversos. Dos pacientes tuvieron hemorragia de vías digestivas altas pero continuaron con el tratamiento y alcanzaron una RVS; un paciente desarrolló HCC a las 12 semanas después del tratamiento, pero se mantuvo indetectable. Este estudio apoya el uso de SOF / DCV por 12 semanas en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis c genotipo 2 no cirróticos o 24 semanas en cirróticos, que no pueden tolerar la RBV.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recurso:** No se encontraron estudios económicos que evaluarán la costo efectividad de la implementación del esquema antiretroviral Daclatasvir + Sofosbuvir en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 2. Sin embargo podemos considerar la evidencia indirecta encontrada de la efectividad, seguridad y costo efectividad en los pacientes con infección por hepatitis C genotipo 1 y 4 enunciada en la sección anterior. Dado lo anterior se considera necesario el desarrollo de estudios económicos en este escenario clínico para poder constituir la evidencia consistente para la toma de decisión

## 7.7 Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3

### 7.7.1 Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha$ 2a

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha$ 2a por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

#### 7.7.1.1 Resumen de evidencia



En pacientes de genotipo 3 con o sin tratamiento previo, el esquema de SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento mostró menor falla de la RVS (RR 0.51, IC 95% 0.46 a 0.57) (Calidad de la evidencia moderada) (23), no obstante, el esquema de SOF + RBV (24 semanas) en comparación con no tratamiento, mostró un mayor beneficio en este desenlace (RR 0.15, IC 95% 0.11 a 0.20) (Calidad de la evidencia alta) (23).

El uso de SOF + PR (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42) (Calidad de la evidencia muy baja) (23).

#### 7.7.1.2 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** Sofosbuvir es un primero de su clase, análogo de nucleótido potente (NA) inhibidor de la polimerasa, que actúa como un terminador de cadena dentro del sitio catalítico de la polimerasa NS5B. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó sofosbuvir para el tratamiento del VHC genotipo sartén o bien en combinación con PEG-IFN o en combinaciones sin IFN ya sea con RBV u otros DAAs.

Un régimen triple de sofosbuvir (400 mg al día) más PEG-IFN / RBV durante 12 semanas se estudió en la estrella solitaria-2 estudio de fase IIb. Veintitrés VHC-2 pacientes con tratamiento previo, incluyendo catorce con cirrosis, fueron tratados y el 96% (22/23) lograron una RVS (23).

Sofosbuvir más RBV: más del 90% de RVS en pacientes VHC-2

Tras el estudio inicial de ELECTRON, en el que los cuatro tratamientos en pacientes naive VHC-2 alcanzaron una RVS (26), más del 93% alcanzaron una RVS en tres grandes ensayos clínicos fase III (FISSION, POSITRON y VALENCIA) con este régimen durante 12 semanas (27-29). Además, el estudio FISSION mostró que sofosbuvir más RBV durante 12 semanas fue significativamente más eficaz que el estándar de PEG-IFN / RBV durante 24 semanas (27). En estos tres estudios de tratamiento de 30 pacientes sin tratamiento previo con cirrosis, 28 (93%) alcanzaron una RVS con un régimen de 12 semanas. Basándose en los resultados de estos ensayos, tanto la FDA y EMA aprobaron sofosbuvir y RBV durante 12 semanas en todos los pacientes sin tratamiento previo del VHC-2. Los mismos resultados se obtuvieron en un ensayo de pacientes coinfectados con VIH y VHC con una tasa de RVS del 88% en los pacientes VHC-2 (30).

En el estudio FUSION, 68 pacientes HCV-2 que habían fracasado antes de PEG-IFN / RBV fueron aleatorizados para recibir sofosbuvir más RBV durante 12 o 16 semanas (28). La tasa de respuesta virológica sostenida fue similar en ambos grupos, en los 49 pacientes sin cirrosis: 96% después de 12 semanas y 100% después de 16 semanas de tratamiento obtuvieron tasas de respuesta



virológica sostenida. Por otra parte, la tasa de SVR en los 19 pacientes con cirrosis fue del 60% después de 12 semanas y 78% después de 16 semanas, lo que sugiere que un tratamiento más prolongado podría mejorar la SVR. Sin embargo, el pequeño número de pacientes hace que sea imposible extraer conclusiones firmes. Por otra parte, la tasa de RVS en el estudio VALENCE, en el que los pacientes VHC-2 fueron tratados durante 12 semanas fue del 78% en los nueve pacientes tratados previamente con cirrosis (29).

Estos resultados fueron confirmados en un estudio abierto en fase III realizado en Japón (31). Ciento cincuenta y tres pacientes VHC-2 se inscribieron y se trataron con sofosbuvir (400 mg al día) más RBV con dosis en función del peso durante 12 semanas. 60% de los pacientes tenían VHC-2a, 17 (11%) tenían cirrosis y el 22% eran mayores de 65 años de edad. En general, 148 pacientes (97%) alcanzaron una RVS. De los 90 pacientes sin tratamiento previo 88 (98%) alcanzaron una RVS incluyendo todos los pacientes con cirrosis. En los 63 pacientes con tratamiento previo, 60 (95%) alcanzaron una RVS incluyendo todos los pacientes con cirrosis, excepto uno (89%). La tasa global de respuesta virológica sostenida fue del 94% en pacientes con cirrosis y en los mayores de 65 años. El tratamiento fue seguro y bien tolerado.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

### 7.7.2 Daclatasvir + sofosbuvir

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

*(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)*

#### 7.7.2.1 Resumen de evidencia

En pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo el uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas mostró RVS a las 12 semanas en 86%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de



cualquier tipo en 90%, y eventos adversos serios en 7% (19) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF por 7 días, y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 88%, RVS a las 24 semanas en 88%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (19) (Calidad de la evidencia moderada).

### 7.7.2.2 Razones para la recomendación

**Balance riesgo beneficio:** Los pacientes con infección por hepatitis C genotipo 3, que es común en todo el mundo, han sido un punto débil de DAAs (2). El genotipo del VHC 3 se asocia con un mayor riesgo de progresión a cirrosis y carcinoma hepatocelular que otros genotipos del VHC (2).

Nelson et al. (3) llevo a cabo un estudio de etiqueta abierta fase 3, de dos cohortes, incluyó a 152 pacientes [n = 101 (66%) sin tratamiento previo, n = 51 (34%) con tratamiento previo]. Evaluaron el régimen de 12 semanas de Daclatasvir 60 mg más sofosbuvir 400 mg una vez al día durante 12 semanas en pacientes infectados con VHC genotipo 3. Los participantes del estudio tenían las siguientes características: blancos, 90%; varones, 59%; edad media, 55 años. Respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas fue mayor en pacientes sin cirrosis (96%; 105/109) que en aquellos con cirrosis (63%; 20/32). las tasas de RVS12 en pacientes sin tratamiento vs tratamiento previo fueron del 90% (91/101) y el 86% (44/51), respectivamente. Cinco de los siete pacientes que previamente habían sido tratados con fracaso terapéutico con un régimen que contiene sofosbuvir-y dos que previamente había fracasado el tratamiento con un régimen que contiene alisporivir. Las características basales de género, la edad, los niveles de ARN-VHC, y la interleucina- genotipo 28B no tenían ninguna influencia en el RVS12. Durante el tratamiento, sólo se reportó un evento adverso serio consistente en hemorragia de vías digestivas altas; sin embargo, no se consideró que estar relacionado los medicamentos. Los efectos adversos más comunes (en > 10% de los pacientes) fueron cefalea, fatiga y náuseas (3).

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó el uso de Daclatasvir más sofosbuvir para la terapia antiviral de la infección por VHC de genotipo 3 en julio de 2015. Daclatasvir más sofosbuvir es ahora el esquema terapéutico por excelencia para los pacientes infectados por VHC genotipo 3-sin cirrosis. Daclatasvir más sofosbuvir además de ribavirina en función del peso durante 24 semanas es el esquema por indicación para los pacientes infectados por VHC genotipo 3-con cirrosis.



**Consideraciones sobre los recursos:** Un estudio de costo efectividad publicado por Moshyk A y colaboradores en el año 2016 cuyo objetivo fue evaluar la costo-efectividad de dos nuevos regímenes orales, sin interferón para el tratamiento de pacientes con VHC de genotipo 3: Daclatasvir más sofosbuvir (DCV + SOF) y sofosbuvir más ribavirina (SOF + RBV), desde el punto de vista del sistema de salud canadiense. Se planteó un modelo de Markov para comparar el efecto de diferentes estrategias de tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad y los costos asociados en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La eficacia clínica,, los costos y las probabilidades de transición de calidad de vida relacionada con la salud se basan en la literatura científica publicada. Los resultados evidenciaron, en pacientes sin tratamiento previo, los años de vida ajustados por calidad esperados (AVAC) para los regímenes sin interferón fueron mayores para DCV + SOF (12,37) y SOF + RBV (12,48) en comparación con la de PINF + RBV (11, 71). Los costos esperados fueron mayores para DCV + SOF (\$ 170.371) y SOF + RBV (\$ 194.776) frente al régimen de PINF + RBV (\$ 90.905). En comparación con PINF + RBV, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) fueron \$ 120.671 y \$ 135.398 por AVAC para DCV + SOF y SOF + RBV, respectivamente. En pacientes con tratamiento previo, el esquema de DCV + SOF dominó el régimen de SOF + RBV. El análisis de sensibilidad probabilístico indicó una probabilidad del 100% de que un régimen de DCV + SOF es más costo efectivo en pacientes con tratamiento previo.

Daclatasvir más sofosbuvir es una opción segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con infección por hepatitis C genotipo 3. Este régimen puede ser considerado una opción rentable después de un tratamiento de primera línea de tratamiento de pacientes con PEG-interferón / ribavirina.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

## 7.8 Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3

### 7.8.1 Sofosbuvir + ribavirina



Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 que no sean candidatos para recibir INF, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.

*(Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta)*

### 7.8.1.1 Resumen de evidencia

En pacientes de genotipo 3 con o sin tratamiento previo, el esquema de SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento mostró menor falla de la RVS (RR 0.51, IC 95% 0.46 a 0.57) (Calidad de la evidencia moderada) (23), no obstante, el esquema de SOF + RBV (24 semanas) en comparación con no tratamiento, mostró un mayor beneficio en este desenlace (RR 0.15, IC 95% 0.11 a 0.20) (Calidad de la evidencia alta) (23).

### 7.8.1.2 Razones para la recomendación

**Balance riesgo beneficio:** Los pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 3, especialmente aquellos con enfermedad hepática avanzada, son una población desafiante en necesidad urgente de terapias eficaces de manera óptima. La combinación de Daclatasvir (DCV; proteína no estructural inhibidor 5A) y sofosbuvir (SOF; nucleótido inhibidor de la proteína no estructural 5B) durante 12 semanas mostró previamente alta eficacia (96%) en el genotipo no cirrótico 3 infección. La fase III ALLY-31 de estudio (n 5 50) evaluó DCV-SOF con ribavirina (RBV) en el tratamiento-na € IVE (n 5 13) o (n 5 37) de los pacientes de genotipo 3 con infección por tratados previamente con fibrosis avanzada (n = 5 14) o cirrosis compensada (n 5 36). Los pacientes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir abierto DCV-SOF (60 1 400 mg al día) con RBV basada en el peso de 12 o 16 semanas. El criterio principal de valoración fue la respuesta virológica suspensión contenida en la semana posterior al tratamiento 12 (RVS12). RVS12 (intención de tratar) fue del 90% en total (45 de 50): 88% (21 de 24) en el de 12 semanas (91% observado) y 92% (24 de 26) en el grupo de 16 semanas. Todos los pacientes con fibrosis avanzada consiguen RVS12. RVS12 en pacientes con cirrosis fue del 86% en total (31 de 36): 83% (15 de 18) en el de 12 semanas (88% observado) y 89% (16 de 18) en el grupo de 16 semanas; para los pacientes tratados previamente con cirrosis, estos valores fueron de 87% (26 de 30), 88% (14 de 16; 93% observado), y el 86% (12 de 14), respectivamente. Un paciente (de 12 semanas de grupo) no entró en post-tratamiento de seguimiento (muerte relacionada con el tratamiento). Hubo 4 recaídas (2 por grupo) y no hay avances virológicos. Los eventos adversos más comunes (AEs) fueron insomnio, fatiga y dolor de cabeza. No hubo suspensión del tratamiento por evento adverso o evento adverso serio relacionados con el tratamiento. En conclusión el régimen de DCV-SOF-RBV fue



bien tolerado y con RVS12 similares después de 12 o 16 semanas de tratamiento entre los pacientes infectados por el genotipo 3 con enfermedad hepática avanzada, independientemente de la experiencia pasada de tratamiento del VHC.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos antiretrovirales de acción directa ha cambiado la perspectiva en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes así mismo comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

**Consideraciones sobre los recursos:** Un estudio de costo efectividad publicado por Moshyk A y colaboradores en el año 2016 cuyo objetivo fue evaluar la costo-efectividad de dos nuevos regímenes orales, sin interferón para el tratamiento de pacientes con VHC de genotipo 3: Daclatasvir más sofosbuvir (DCV + SOF) y sofosbuvir más ribavirina (SOF + RBV), desde el punto de vista del sistema de salud canadiense. Se planteó un modelo de Markov para comparar el efecto de diferentes estrategias de tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad y los costos asociados en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La eficacia clínica, los costos y las probabilidades de transición de calidad de vida relacionada con la salud se basan en la literatura científica publicada. Los resultados evidenciaron, en pacientes sin tratamiento previo, los años de vida ajustados por calidad esperados (AVAC) para los regímenes sin interferón, estos fueron mayores para DCV + SOF (12,37) y SOF + RBV (12,48) en comparación con la de PINF + RBV (11, 71). Los costos esperados fueron mayores para DCV + SOF (\$ 170.371) y SOF + RBV (\$ 194.776) frente al régimen de PINF + RBV (\$ 90.905). En comparación con PINF + RBV, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) fueron \$ 120.671 y \$ 135.398 por AVAC para DCV + SOF y SOF + RBV, respectivamente. En pacientes con tratamiento previo, el esquema de DCV + SOF dominó el régimen de SOF + RBV. El análisis de sensibilidad probabilístico indicó una probabilidad del 100% de que un régimen de DCV + SOF es más costo efectivo en pacientes con tratamiento previo.

## 7.9 Puntos de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C

**Punto de buena práctica:** Para pacientes con evidencia de cirrosis se debe ajustar la duración del tratamiento y se debe considerar la adición de ribavirina a los esquemas duales, dependiendo del



genotipo viral y la opción terapéutica seleccionada, de acuerdo con las consideraciones del experto clínico.

**Punto de buena práctica:** El tratamiento para pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 4, 5 o 6, debe ser decidido por un hepatólogo o infectólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, de acuerdo a las características de cada caso particular.

**Punto de buena práctica:** El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo o infectólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, y el seguimiento puede ser realizado por un profesional médico con experiencia en el manejo de esta enfermedad.

#### 7.10 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Aspectos en la prestación de servicios de salud

El panel de expertos considero que una de las grandes barreras de implementación es la aprobación de los registros de autorización para la comercialización de los medicamentos de acción directa que aún no se encuentran en el mercado. Así mismo el abastecimiento de los fármacos en los centros de salud donde se manejan pacientes con hepatitis C, debe ser una prioridad, dado que de esto dependerá el inicio oportuno y la adherencia al tratamiento. Por otro lado el recurso humano capacitado para realizar la formulación del esquema de tratamiento y el seguimiento de los pacientes, es necesario considerar la incorporación del especialista en infectología para la formulación del esquema antiretroviral y del cuerpo médico con experiencia en estos pacientes para realizar el seguimiento oportuno y seguro de los pacientes durante y posterior a la terminación del esquema terapéutico. La armonización de la atención del paciente con hepatitis C y el modelo integral de atención es una prioridad dado que la comunicación entre los diferentes actores del prestador primario y prestador secundario reduciría tiempos de atención, diagnóstico y de inicio de tratamiento vitales en el pronóstico de estos pacientes. La estandarización de procesos y funciones en términos de la atención integral del paciente con hepatitis C se hace necesario para garantizar la calidad de la atención de los servicios de salud

Aspectos en las funciones de los sistemas de salud

El grupo desarrollador de la GPC considera que se deben tener en cuenta los siguientes aspectos para garantizar la implementación de los diferentes esquemas de tratamiento para la hepatitis C.



- a) Sistemas de información: El sistema de salud requiere mejoras en el sistema de información en términos de notificación y sistemas de vigilancia para enfermedades infecciosas tipo Hepatitis B, C y VIH. Así mismo en los sistemas de diagnóstico y procedimientos médicos individuales para conocer las ventajas y desventajas del proceso de prestación de servicios de salud y poder tomar decisiones informadas en el sistema.
- b) Financiamiento: Desarrollar un plan de financiamiento de nuevas tecnologías sanitarias para enfermedades de manejo crónico y la generación de nuevos esquemas de tratamiento efectivo y seguro como lo es la hepatitis C. Fortalecer el FOSYGA para mejorar el proceso de compra de medicamentos de acuerdo a las necesidades poblacionales
- c) Aseguramiento: Garantizar la prestación de servicios de salud desde el punto de vista de la gestión administrativa de los procesos de atención. Implementar mecanismos de pago efectivos que garanticen la utilización y calidad de los servicios de salud.
- d) Rectoría: Regular los precios de entrada y de mercado de los nuevos medicamentos antiretrovirales que demuestren ser efectivos y seguros para aumentar el acceso y la cobertura de los pacientes con hepatitis secundaria a la infección por hepatitis C que requieren tratamiento antiretroviral

El panel aprobó los ajustes propuestos mediante consenso (Ver Anexo 8).

### 7.11 Brechas de investigación

Se identificaron 4 áreas de investigación basados en el alcance de la GPC y la evidencia científica evaluada y sintetizada:

Estimación de la carga de la enfermedad y seroprevalencia: El conocimiento de los genotipos circulantes y sus características virológicas y de resistencia antiretroviral son fundamentales para ofrecer manejos médicos dirigidos y más efectivos para los pacientes con hepatitis C

Estrategias efectivas de acceso al sistema de salud en población rural dispersa

Estudios de pruebas diagnósticas para la identificación de portadores sanos por el virus de la hepatitis C

Investigación en nuevos medicamentos antivirales efectivos y seguros para poblaciones de alto riesgo, infección concomitante con VIH y población pediátrica.

## 8. CONSIDERACIONES CLÍNICAS



Existe un número importante de consideraciones clínicas para el manejo de las personas con infección crónica por VHC. Algunas de ellas se han incluido en las recomendaciones analizadas en el Capítulo 7. Debido a la complejidad de las preguntas incluidas, el GDG no evaluó formalmente un número de consideraciones adicionales. Más bien, las recomendaciones, las guías y el folleto existentes se revisaron y se discutieron. Estos se presentan aquí para ayudar a los legisladores y a los profesionales médicos a considerar los componentes esenciales de los servicios para el tratamiento de la infección por VHC. La ruta típica del tratamiento de un paciente se muestra en la Figura 2.

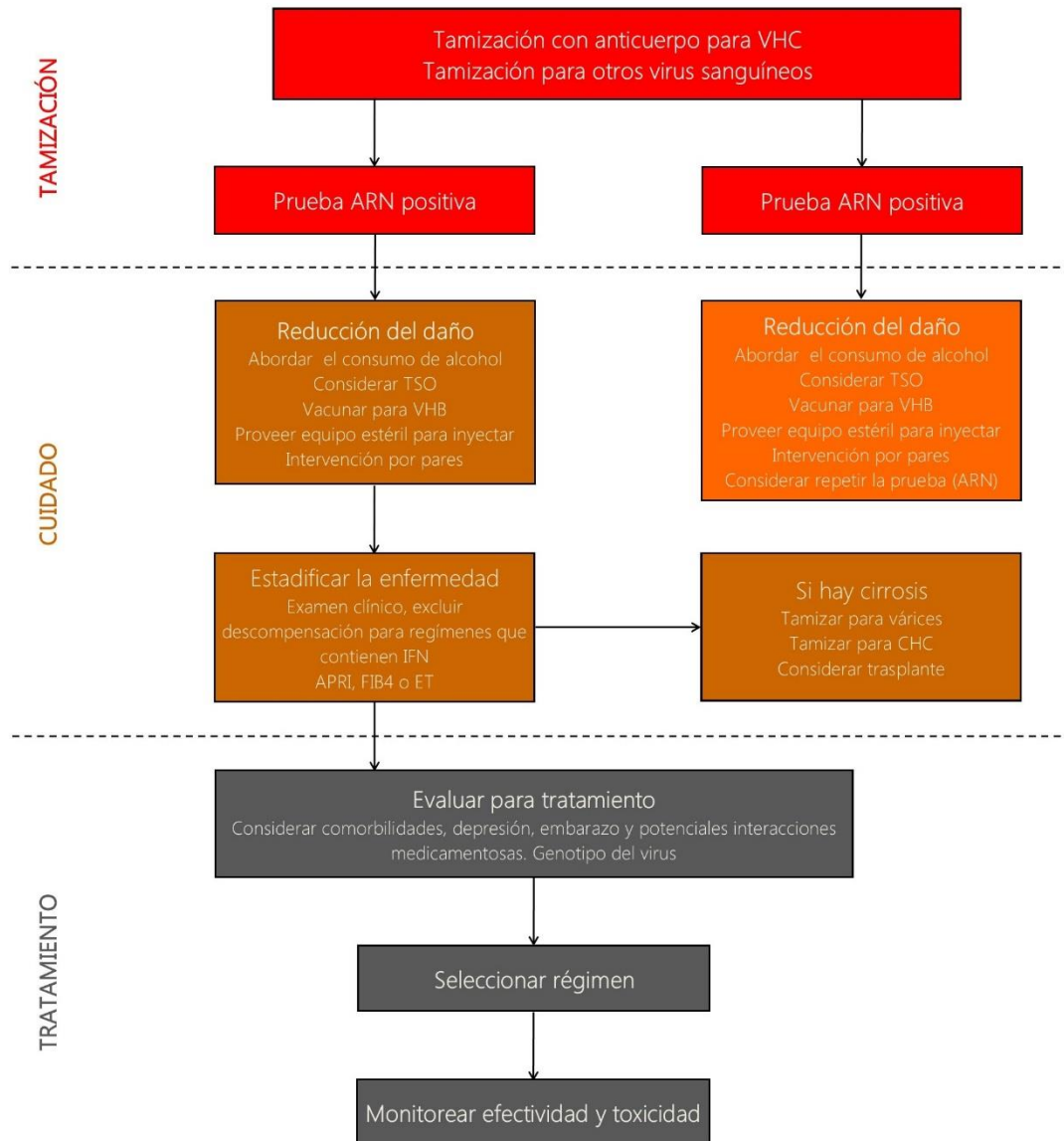
### 8.1 Pruebas de genotipos

En la mayoría de los países existe una mezcla de genotipos de VHC entre las personas con infección crónica por VHC (ver Figura 2.1). Ciertos medicamentos para el tratamiento del VHC (por ejemplo, boceprevir, telaprevir y simeprevir) son activos solamente contra genotipos específicos, mientras que la duración del tratamiento con otros medicamentos debe ajustarse con base en el genotipo. Por lo tanto, es importante conocer el genotipo del paciente para determinar el régimen de tratamiento más apropiado. Ordinariamente, el análisis del genotipo se lleva a cabo siguiendo la secuenciación del 5'UTR (región no traducida) o de la región NS5b del genoma del VHC. La determinación del genotipo, sin embargo, es costosa y no está disponible en todas las partes. Cuando la información del genotipo no está disponible puede requerirse una toma de decisiones pragmática, teniendo en cuenta los genotipos comunes que circulan en la población afectada. Esta recomendación sería practicable solamente en países tales como Egipto en el que casi todas las personas están infectadas con un solo genotipo.

### 8.2 Prueba de la mutación Q80K

Se observó una reducción en la efectividad del tratamiento con simeprevir en personas con el genotipo 1a del virus de la hepatitis C donde estaba presente el polimorfismo NS3 Q80K. Por lo tanto, la etiqueta de la droga simeprevir incluye una recomendación para evaluar la presencia de esta cepa antes de iniciar la terapia y considerar terapias alternativas en el caso de detectar la cepa Q80K. Esta prueba es costosa y no está ampliamente disponible en países de ingresos bajos y medios.

Figura 2. Ruta del tratamiento del paciente



APRI Índice de aspartato aminotransferasa/plaquetas; VHB virus de la hepatitis B; CHC carcinoma hepatocelular; VHC virus de la hepatitis C; IFN interferón; TSO terapia de sustitución de opioides; ET elastografía transitoria.



Se ha asociado un número de polimorfismos al interior del gen IFN (IL28B) con la probabilidad de respuesta al tratamiento. Los genotipos favorables incluyen el genotipo CC en rs12979860, TT en rs8099917, y AA en rs12980275 (183,184). Estos polimorfismos del gen IL28B están fuertemente asociados a la raza/etnia. Hay mayor probabilidad de encontrar los genotipos favorables en algunos países del este de Asia y en las poblaciones blancas.

La implementación de los programas de tratamiento para la infección por VHC en entornos de recursos limitados no requiere el uso de pruebas de pronóstico de marcadores (por ejemplo, pruebas IL28B) para predecir la respuesta al tratamiento; cuando están disponibles, son útiles en cuanto al pronóstico pero la no disponibilidad de estas pruebas no debe demorar el inicio de los programas de tratamiento.

#### 8.4 Contraindicaciones del tratamiento

El tratamiento para la hepatitis C está contraindicado en personas con un número de enfermedades/situaciones. La Tabla 7 las enumera con base en las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD, por su nombre y sigla en inglés) y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver – EASL, por su nombre y sigla en inglés). El tratamiento de las personas que tienen cirrosis descompensada (Child–Pugh B o más alta) con IFN o PEG-IFN es riesgoso debido a que dichas personas pueden desarrollar infecciones que atenten contra su vida y a una descompensación acelerada que lleve a la muerte. Las mujeres embarazadas no deben recibir RBV ya que éste causa malformaciones fetales. Debido a este riesgo, se aconseja a las mujeres sexualmente activas en edad reproductiva y a sus compañeros hombres que utilicen anticoncepción doble (incluyendo condones con espermicida) durante la terapia y seis meses después de ella. Muchas personas tratadas con IFN desarrollarán depresión, que puede volverse más severa en aquellos con depresión pre-existente. Existen informes de suicidios entre personas que reciben terapia con IFN y por ello se requiere una selección cuidadosa de los pacientes en personas con depresión.

Tabla 7. Contraindicaciones de la terapia PEG-IFN/RBV

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"><li>• Depresión o psicosis no controladas</li><li>• Epilepsia no controlada</li><li>• Enfermedad autoinmune no controlada</li><li>• Cirrosis descompensada (Child–Pugh <math>\geq</math>B7 o B6 en coinfección por VHC/VIH)</li><li>• Embarazo o rechazo al uso de anticoncepción</li><li>• Mujeres lactantes</li></ul>



Semana 1 <sup>a</sup>	X		X					
Semana 2 <sup>a</sup>	X		X					
Semana 4	X		X	X	X	X	X	X
Semana 8	X		X			X		
Semana 12 EOT <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Semana 24 EOT <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Semana 36	X	X	X			X	X	
Semana 48 EOT <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X <sup>d</sup>
Semana 12 desp. EOT	X		X					
Semana 24 desp. EOT	X		X	X	X	X	X	X

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

ALT alanina aminotransferasa; BOC boceprevir; conteo hemático total (FBC - full blood count); IFN interferón; RBV ribavirina; TEL telaprevir; SMV simeprevir; SOF sofosbuvir; EOT (fin de tratamiento).

- a. Puntos en el tiempo recomendados en EASL pero no en las guías AASLD. Se requiere monitoreo adicional 1-2 / semanalmente en pacientes con anemia de moderada a severa, trombocitopenia o neutropenia.
- b. EOT a las 12 semanas aplica solo para pacientes tratados con sofosbuvir.
- c. EOT: fin de tratamiento dependiendo del genotipo, respuesta al tratamiento, presencia de cirrosis o coinfección VIH,
- d. Sofosbuvir EOT (fin de tratamiento) a las 48 semanas se puede considerar en pacientes con cirrosis en espera de un trasplante de hígado.

## 8.6 Monitoreo de toxicidad

El perfil de efectos secundarios del IFN (y del PEG-IFN) incluye depresión, fatiga, síntomas similares a la gripa, neutropenia, trombocitopenia, anemia, desbalance tiroideo (hiper o hipotiroidismo), disminución absoluta del conteo de células T CD4+ T en personas VIH positivas, alopecia, artralgia, anorexia, neumonitis y desórdenes oftalmológicos incluyendo retinopatía, hemorragias retinianas, exudados algodonosos, papiledema, neuropatía óptica, y obstrucción en arteria o vena



retiniana (se recomienda un examen de ojos antes de iniciar la terapia con IFN). También puede haber interacciones marcadas con otros medicamentos en pacientes con comorbilidad. La RBV puede ocasionar anemia hemolítica y es teratogénica. La adición de los IP boceprevir o telaprevir para la infección de genotipo 1 incrementa sustancialmente la efectividad del tratamiento pero también aumenta la probabilidad de efectos secundarios. El telaprevir puede ocasionar reacciones cutáneas, de leves a severas, así como incomodidad anal y prurito. El boceprevir está asociado a disgeusia (un sentido alterado del gusto) y puede estar ocasionalmente asociado a erupciones. El simeprevir está asociado a foto sensibilidad; adicionalmente, se ha observado una mayor incidencia de neutropenia, anemia y trombocitopenia en pacientes que reciben la terapia triple (con boceprevir o telaprevir) en lugar de la terapia dual. Las personas con cirrosis están en alto riesgo de eventos adversos graves (40–57%), en particular anemia e infección (171,172). Por lo tanto, el monitoreo durante el tratamiento con IFN y RBV, con o sin terapia de IP, se recomienda en múltiples momentos (Tabla 8). El monitoreo en momentos adicionales es requerido por personas con evidencia de efectos secundarios y en personas en el riesgo más alto (por ejemplo, personas con cirrosis y coinfección con VIH, y aquellos en terapia con IP). Se recomienda el monitoreo adicional de la función hepática en personas con cirrosis, incluyendo albúmina, bilirrubina y coagulación: razón normalizada internacional (International Normalized Ratio - INR, por su nombre y sigla en inglés). Los pacientes con evidencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia requieren monitoreo 1–2 veces a la semana.

### 8.6.1 Coinfección por VHC/VIH

En personas con coinfección por VHC/VIH, el tratamiento basado en IFN está asociado con una baja reversible de células CD4 (promedio 140 células/mm<sup>3</sup>) y una tasa alta de interrupción del tratamiento debido a los efectos secundarios (25% de los pacientes en el estudio APRICOT) (169). Una preocupación seria fue que la falla hepática ocurrió y fue fatal en 6/14 pacientes. Esto estuvo asociado a cirrosis en puntuaciones Child–Pugh de 5 o más en el punto de referencia y en regímenes que contenían didanosina (ddl).<sup>185</sup> Por esta razón, la ddl y la estavudina (d4T) están contraindicadas en pacientes que reciben terapia con IFN/RBV. Estudios más recientes han mostrado menos efectos secundarios debido a que dichas combinaciones se evitan ahora. Tasas de depresión tan altas como el 40% se han registrado cuando se tratan pacientes coinfectados con VIH y VHC utilizando terapia IFN. También hay informes de una pérdida marcada de peso (186). La anemia severa, la trombocitopenia y la neutropenia son factores de limitación de las dosis cuando se tratan pacientes coinfectados.

Las personas coinfectadas con VHC/VIH tratadas con PEG-IFN/RBV, con o sin un IP, o sofosbuvir, que requieren tratamiento para VIH deben recibir TAR compatible (Tabla 9) (177). Se recomienda a los médicos que verifiquen en línea las interacciones potenciales ya que se actualizan con frecuencia (<http://www.hep-druginteractions.org>).

Tabla 9. Interacciones de drogas en tratamiento para VIH y VHC

VIH ITIN	Boceprevir	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirina
Abacavir	◆	■	■	■
Didanosina	◆	◆	■	●
Emitricitabina	◆	◆	■	■
Estavudina	◆	◆	■	■
Zidovudina	■	■	●	●
VIH-Inhibidores Proteasa	Boceprevir	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirina
Atazanavir	■	■	◆	■
Darunavir	■	■	◆	◆
Fosamprenavir	■	■	◆	◆
Indinavir	■	■	◆	◆
Lopinavir	■	■	◆	◆
Nelfinavir	■	■	◆	◆
Ritonavir	■	■	◆	◆
Saquinavir	■	■	◆	◆
Tipranavir	■	■	◆	◆
VIH NNRTI	Boceprevir	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirina
Delavirdina	■	■	◆	◆
Efavirenz	■	■	◆	◆
Etravirina	■	◆	◆	◆
Nevirapina	■	■	◆	◆
Rilpivirina	◆	◆	◆	◆
VIH Entrada/Integrasa	Boceprevir	Telaprevir	Peg-IFN alfa	Ribavirina
Elvitegravir/cobicistat	■	■	◆	◆
Maraviroc	■	■	◆	◆
Raltegravir	◆	◆	◆	◆

● Estas drogas no deben coadministrarse  
 ■ Interacción potencial  
 ◆ No se espera interacción clínica significativa  
 ◆ No se predice interacción clínicamente significativa

Fuente: adaptada de: <http://www.hep-druginteractions.org>

### 8.6.2 Cirrosis hepática

El estudio CUPIC (171,172) encontró un riesgo muy alto de efectos secundarios en pacientes experimentados en tratamientos con cirrosis compensada tratada con PEG-IFN, RBV y boceprevir o telaprevir. Entre pacientes que recibieron por lo menos 16 semanas de tratamiento, el 40% de ellos desarrolló un evento adverso grave y el 11.7% tuvo que interrumpir la terapia. Seis pacientes murieron; cinco de infección severa y uno de hemorragia por várices esofágicas. La

descompensación hepática ocurrió en el 2.4% de los pacientes (manifestándose como ascitis, encefalopatía o sangrado por vórices).

### 8.6.3 Modificación de dosis

Las recomendaciones para la modificación de dosis con base en parámetros hematológicos anormales se resumen a continuación y en la Tabla 10, con base en la literatura pertinente de los productos (187,188).

Tabla 10. Modificaciones de dosis recomendadas en la literatura de los productos para el interferón pegilado y para la ribavirina

	Reducir dosis de IFN	Interrumpir IFN
Conteo neutrófilos	<p>En <math>&lt;0.75</math> cél. <math>\times 10^9/L</math> reducir a 135 <math>\mu g</math> PEG-IFN<math>\alpha 2a</math>.</p> <p>En <math>&lt;0.75</math> cél. <math>\times 10^9/L</math> PEG-IFN<math>\alpha 2b</math> debe reducirse en incrementos de 0.5 <math>\mu g/kg/semana</math>, p. ej. De 1.5 <math>\mu g/kg/semana</math> a 1 <math>\mu g/kg/semana</math> y luego, si es necesario, a 0.5 <math>\mu g/kg/semana</math>.</p>	<p>En <math>&lt;0.5</math> células <math>\times 10^9/L</math> PEG-IFN<math>\alpha 2a</math> el tratamiento debe suspenderse hasta que los neutrófilos alcancen <math>&gt;1.0</math> células <math>\times 10^9/L</math> Reiniciar con una dosis de 90 <math>\mu g</math> y monitorear.</p> <p>En <math>&lt;0.5</math> células <math>\times 10^9/L</math> PEG-IFN<math>\alpha 2b</math> debe suspenderse de manera permanente.</p>
Plaquetas	25–50 células $\times 10^9/L$ reducir dosis de IFN a 90 $\mu g$ o reducir PEG-IFN $\alpha 2b$ como aparece arriba.	$<25$ cél $\times 10^9/L$ discontinuar PEG-IFN $\alpha 2a$ y PEG-IFN $\alpha 2b$ .
Hemoglobina	Cuando Hb $<10$ g/dL reducir RBV a 600 mg/día cuando se dé con PEG-IFN $\alpha 2a$ . Cuando Hb $<10$ g/dL, la dosis inicial de RBV debe reducirse secuencialmente por 200 mg cuando se da con PEG-IFN $\alpha 2b$ (a menos que la dosis inicial sea 1.400 mg cuando la reducción debe ser a 1.000 mg).	Discontinuar PEG-IFN del todo si Hb es $<8.5$ g/dL.

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

### 8.6.4 Ajuste de la dosis de ribavirina



La anemia es un efecto secundario común de la terapia con RBV y con frecuencia se requiere un ajuste de la dosis. Los pacientes cuyo nivel de hemoglobina (Hb) cae por debajo de 10 g/dL deben tener una disminución en la dosis. Un paciente cuyo nivel de Hb está por debajo de 8.5 g/dL debe suspender la terapia. En el caso de pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular estable, se requiere la disminución de la dosis de RBV si la Hb disminuye en  $\geq 2$  g/dL durante cualquier período de 4 semanas. Adicionalmente para estos pacientes, si la Hb sigue en un nivel  $< 12$  g/dL después de 4 semanas con una dosis reducida, el paciente debe suspender la terapia de combinación.

También debe ajustarse la dosis de RBV en pacientes con falla renal; los pacientes con una evacuación de creatinina de  $< 50$  mL/min no deben tratarse con RBV y aquellos en diálisis deben ver su dosis disminuida a 200 mg diarios o tomarla tres veces a la semana. Se requiere mayor monitoreo para este grupo.

### 8.6.5 Ajuste de la dosis de interferón

La interrupción de PEG-IFN $\alpha$ 2b se recomienda si el nivel de Hb es  $< 8.5$  g/dL (o  $< 12$  g/dL después de 4 semanas de reducción de la dosis en pacientes con falla cardíaca), conteo total de leucocitos de  $< 1.0 \times 10^9$ /L, conteo de neutrófilos de  $< 0.5 \times 10^9$ /L, conteo de plaquetas de  $< 25 \times 10^9$ /L en pacientes con infección del genotipo 1 o  $< 50 \times 10^9$ /L en aquellos con infección no genotipo 1, bilirrubina (directa) 2.5 x nivel superior del normal, bilirrubina total ( $> 4$  mg/dL por  $> 4$  semanas), creatinina  $> 2.0$  mg/dL o ALT/AST 2 x punto de referencia y  $> 10$  x nivel superior del normal.

Se recomienda la suspensión de PEG-IFN $\alpha$ 2a si el conteo de plaquetas es  $< 25 \times 10^9$ /L, Hb  $< 8.5$  g/L o la Hb es  $< 12$  g/dL a pesar de 4 semanas de ajuste de dosis en pacientes con falla cardíaca.

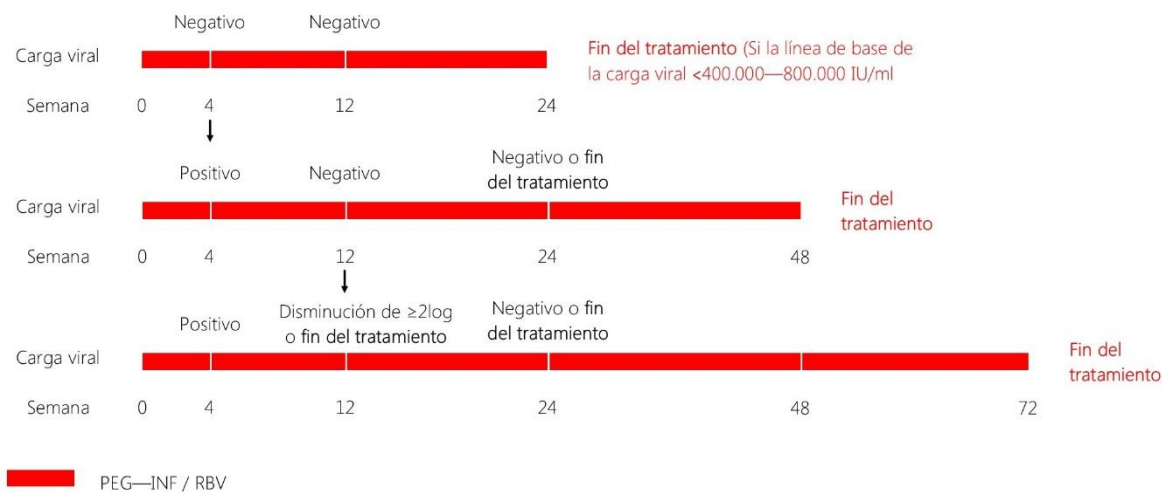
En pacientes con enfermedad renal en fase terminal (evacuación de creatinina de 20–40 mL/min), debe utilizarse una dosis de PEG-IFN $\alpha$ 2a de 135  $\mu$ g una vez a la semana.

### 8.7 Monitoreo de la efectividad

Las normas de interrupción y la duración recomendada del tratamiento depende del estadio de la enfermedad (cirrosis en relación con enfermedad leve a moderada), falla en la respuesta en tratamiento previo (respuesta nula, respuesta parcial o recaída), genotipo y sobre los resultados de la prueba de carga viral de VHC durante el tratamiento (Figura 3 y Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

Figura 4). Las recomendaciones de tratamiento acerca de las normas de interrupción y del monitoreo de la efectividad se ilustran con más detalle en el Apéndice 5 para personas con infección del genotipo 1 que están recibiendo PEG-IFN/ RBV y boceprevir o telaprevir. Regímenes de tratamientos más largos pueden darse en respondedores virológicos lentos y personas con VIH o cirrosis. Por ejemplo, en el estudio PRESCO, se utilizó la dosis más alta de RBV y la duración del tratamiento se amplió de 48 a 72 semanas. Esto mejoró la tasa RVS en las personas VIH positivas infectadas con genotipo 1 (53% versus 31%) (189). La interrupción prematura del tratamiento fue común, no obstante, y ocurrió en el 45% en el grupo de tratamiento prolongado (2.6% debido a anemia severa). La ampliación de la duración del tratamiento, de 24 a 48 semanas en la infección con genotipo 2/3 también dio como resultado una tasa RVS más alta (82% versus 67%).

Figura 3. Duración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para infección crónica por VHC de genotipos 1 y 4



PEG-IFN y RBV usados en combinación para el tratamiento de los genotipos 1 y 4 de la infección crónica por VHC, se pueden administrar en distintas duraciones dependiendo de la respuesta al tratamiento. Si la carga viral cae menos de 2 log a las 12 semanas o es detectable a las 24 semanas de terapia, el tratamiento debe ser detenido. Una respuesta virológica rápida extendida (RVRe) se asocia con una alta probabilidad de RVS y por lo tanto un tratamiento de duración reducida, de 24 semanas se puede considerar si la carga viral basal es <400.000-800.000 UI/ml. Por el contrario, si los pacientes tienen una respuesta virológica lenta con una carga viral detectable a las 12 semanas de tratamiento (y una caída  $\geq 2$  log) con una carga viral negativa en la semana 24 (respuesta virológica retardada), una terapia de curso prolongado de 72 semanas puede ser considerada.

Fuente: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.

Figura 4. Duración del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para infección crónica por VHC de genotipos 2, 3, 5 y 6



PEG-IFN y RBV usados en combinación para el tratamiento de los genotipos 2, 3, 5 y 6 de la infección crónica por VHC, se pueden administrar en distintas duraciones dependiendo de la respuesta al tratamiento. Si la carga viral cae menos de 2 log a las 12 semanas o es detectable a las 24 semanas de terapia, el tratamiento debe ser detenido. Una respuesta virológica rápida extendida (RVR<sub>e</sub>) se asocia con una alta probabilidad de RVS y por lo tanto un tratamiento de duración reducida, de 24 semanas se puede considerar. Por el contrario, si los pacientes tienen una respuesta virológica lenta con una carga viral detectable a las 12 semanas de tratamiento (y una caída  $\geq 2$  log) con una carga viral negativa en la semana 24 (respuesta virológica retardada), una terapia de curso prolongado de 48 semanas puede ser considerada.

Un curso acortado de 12-16 semanas de tratamiento puede ser considerado en pacientes con genotipos 2 y 3 del VHC y una RVR (hay una ligera reducción de las tasas finales de RVS)

**Fuente:** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014.



## 9. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS

El cuidado especializado debe abordar las necesidades adicionales de las poblaciones especiales de pacientes, incluyendo las personas que se inyectan drogas, las personas coinfectadas con (o en riesgo de infección) VIH, niños y adolescentes, y aquellos con cirrosis.

### 9.1 Personas que se inyectan drogas

El uso de drogas inyectadas es prevalente en muchos países alrededor del mundo, afectando a personas en países de ingresos bajos, medios y altos. Cerca del 67% de las personas que se inyectan drogas están infectados con VHC; 10 millones de 16 millones de personas en 148 países (6). Las personas que se inyectan drogas están en un riesgo mayor de enfermedad relacionada con el VHC y de morbilidad y mortalidad derivadas de todas las causas; por lo tanto, requieren cuidado especializado (38). Las orientaciones relacionadas se resumen a continuación, así como en la sección 2.4 y en la Figura 8.1. Cuando se atiende a las personas que se inyectan drogas deben seguirse los principios centrales del respeto y de la no discriminación, así como lealtad adicional y apoyo psicológico en la medida en que se requieran.

#### 9.1.1 Tamización

Como componente integral de un paquete completo de intervenciones para la reducción de daños, la OMS recomienda la tamización focalizada de las personas que se inyectan drogas como población con una alta prevalencia de infección. Se requiere la tamización repetida en individuos en riesgo continuo; también debe considerarse la posibilidad de reinfección después de la eliminación espontánea o del tratamiento exitoso. Aquellos infectados previamente deben volver a evaluar haciendo uso de pruebas ARN ya que el anticuerpo sigue siendo positivo después de la primera infección. La búsqueda de casos VHC y el tratamiento en servicios especializados en dependencia de drogas también ha demostrado ser efectivo con respecto a su costo en entornos de ingresos altos. Entre más altas sean las tasas de tratamiento será más efectivo frente al costo el hallazgo de casos debido a que más de aquellos identificados serán tratados, y podrá apreciarse un mayor impacto en la población (97). La tamización para VHB y VIH también se recomienda para las personas que se inyectan drogas.

#### 9.1.2 Atención

El tratamiento de VHC en las personas que se inyectan drogas requiere la integración de los servicios ya que con frecuencia se presentan otras necesidades de asistencia médica. La dependencia de opiáceos o de otras sustancias puede estar presente y el exceso de alcohol es un problema común en las personas que se inyectan drogas. Se requieren estrategias para la



reducción de daños con el fin de prevenir la adquisición de otros virus sanguíneos tales como VHB y VIH. Es esencial que, en todo momento, se evite la discriminación o estigmatización de las personas que se inyectan drogas. La atención debe proporcionarse únicamente con el consentimiento informado.

Los servicios para la dependencia de las drogas pueden necesitarse para la provisión de terapia de sustitución de opioides y de equipo estéril de inyección. Adicionalmente pueden requerirse las estrategias para la reducción del alcohol, así como tratamiento para el VIH. La aceptabilidad de los servicios es un componente vital de la atención en salud, y las intervenciones de pares pueden contribuir a reducir el uso de drogas inyectadas y para promover prácticas de inyección más seguras<sup>5</sup>. Las orientaciones acerca de intervenciones breves de comportamientos están disponibles como parte del paquete WHO ASSIST.

Las personas que se inyectan drogas están en riesgo de infección con VHB y deben vacunarse haciendo uso del régimen de vacunación rápida, tal como se describe en otras orientaciones de la OMS (190). Los programas de agujas y jeringas también deben suministrar agujas estériles con pocos espacios muertos para las personas que se inyectan drogas. También se sugiere que las intervenciones de pares se ofrezcan a las personas que se inyectan drogas para reducir la incidencia de hepatitis viral.

### 9.1.3 Tratamiento

El tratamiento para la infección por VHC es eficaz y efectivo con respecto al costo en las personas que se inyectan drogas (164,191,192) y, por lo tanto, la OMS recomienda que todos los adultos y los niños con infección por VHC crónica, incluyendo las personas que se inyectan drogas, deben evaluarse para tratamiento antiviral. El tratamiento también puede ser efectivo como prevención debido a una reducción en la transmisión (97,98,99).

Deben considerarse las interacciones potenciales entre los medicamentos, prescritas o no<sup>6</sup>. Por ejemplo, los niveles de metadona pueden disminuirse en personas tratadas con PEG-IFN/RBV. Aunque usualmente esta interacción es sub-clínica, se recomienda el monitoreo de los síntomas de abstinencia.

---

<sup>5</sup> Las pautas de la OMS sobre intervenciones para personas que usan alcohol y drogas recreacionales está disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse](http://www.who.int/substance_abuse).

<sup>6</sup> Las orientaciones actualizadas sobre drogas recetadas y recreacionales está disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/>.



La infección concurrente con VHB, VIG y/o TB es común en las personas que se inyectan drogas y se requiere consideración adicional, tal como se discutió en la Sección 9.2.

## 9.2 Personas con coinfección VIH y VHC

La coinfección con VIH y VHC plantea un reto debido al gran número de personas afectadas, el impacto negativo del VIH sobre la historia natural de la infección por VHC y los retos terapéuticos del manejo de interacciones entre medicamentos usados para el tratamiento de las infecciones VIH y VHC.

Tanto la TAR como el tratamiento para la infección por VHC pueden reducir el progreso de la enfermedad hepática asociada al VHC; por lo tanto, tratar ambas infecciones es una prioridad para las personas con coinfección VIH/VHC (193). Debido a que el manejo de estas infecciones es complejo, se recomienda proveer tratamiento integrado por parte de clínicos familiarizados con el tratamiento de ambas infecciones.

### 9.2.1 Tratamiento de la infección por VHC

En las personas coinfectadas con VIH/VHC existe un avance más rápido de la enfermedad hepática asociada al VHC, y el tratamiento de éste puede reducir el ritmo de la fibrosis hepática y/o demorar el inicio de consecuencias clínicas derivadas de la cirrosis descompensada; por lo tanto, el tratamiento del VHC es una prioridad para las personas con coinfección VIH/VHC.

La decisión de iniciar el tratamiento para VHC es más compleja que en aquellos con mono infección por VHC ya que las tasas de respuesta son menores, el riesgo de toxicidades potenciales es mayor y el tratamiento es complicado debido a una alta carga de pastillas, toxicidades que se traslapan, e interacciones entre los medicamentos utilizados para tratar el VHC y el VIH. En general, la estabilización clínica de la enfermedad por VIH con TAR es aconsejable antes de iniciar el tratamiento para VHC, especialmente en personas con inmunosupresión avanzada (conteo de células CD4 de  $<200$  células/mm<sup>3</sup>). En estas situaciones, debido a que la supresión de ARN VHC es mayor en personas coinfectadas con conteos de CD4 mayores a 450 células/mm<sup>3</sup>, (194) sería preferible iniciar la TAR y demorar la terapia VHC hasta que los conteos de células CD4 aumenten como resultado de la TAR.

La infección por VHC en personas con coinfección de VIH puede tratarse con PEG-IFN/RBV. (Ver la Sección 7.1 donde encontrará comentarios relacionados con la tasa de respuesta y la duración del tratamiento). Estas personas también pueden tratarse con PEG-IFN/RBV y boceprevir, telaprevir o simeprevir (para la infección de genotipo 1) y también pueden tratarse con sofosbuvir/RBV o PEG-IFN/RBV/sofosbuvir. Las personas coinfectadas con VHC/VIH tratadas con



PEG-IFN/RBV con o sin un agente adicional (un IP o sofosbuvir) que requieren tratamiento para VIH deben recibir una TAR compatible (Tabla 9) (177).

Las personas con VIH requieren consideración especial con respecto a la selección de un régimen antirretroviral. El perfil de seguridad en sujetos coinfectados con VHC/VIH-1 tratados con sofosbuvir es similar a aquél observado en sujetos mono infectados con VHC. La bilirrubina total elevada (grado 3 o 4) se da de manera extremadamente común en personas tratadas con sofosbuvir y atazanavir como parte del régimen antirretroviral. El atazanavir/sofosbuvir no se recomienda pero el darunavir/ritonavir, efavirenz, emtricitabina, raltegravir, rilpivirina y el tenofovir han sido probados y en este momento no se recomienda ajuste de dosis.

No se recomienda utilizar el simeprevir con varios regímenes de tratamiento para VIH, incluyendo cobistat (sic), los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITINN), efavirenz, nevirapina, delavirdina, etravirina y cualquier régimen para VIH que contenga IP (196).

### 9.2.2 Terapia antirretroviral en personas con coinfección VIH/VHC

En el año 2013, la OMS actualizó sus recomendaciones acerca del uso de la TAR en adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y niños (197). No obstante, El panel de expertos que evaluó la aplicabilidad de las recomendaciones en el contexto local, llegó a consenso respecto a la pertinencia de acoger la recomendación que en este sentido emitió la GPC para la atención de adolescentes y adultos con infección por VIH\*\*, en la cual se recomienda TAR en todos las personas con coinfección VHC/VIH independientemente del conteo de CD4.

\*\* MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.

La Tabla 11 resume las recomendaciones clave acerca de los regímenes de TAR de primera línea. Estas recomendaciones establecen que la TAR en las personas coinfectadas con el VHC debe seguir los mismos principios que para la mono infección de VIH. La elección de la TAR para personas con coinfección es la misma que para aquellas que tienen solamente VIH.

Tabla 11. Resumen de regímenes TAR de primera línea para adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y lactantes, y niños (197)

TAR de primera línea	Regímenes preferidos de primera línea	Regímenes alternativos de primera línea <sup>a,b</sup>
Adultos y adolescentes (incluyendo mujeres)	TDF + 3TC (o FTC) +	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP

embarazadas y lactantes <sup>c</sup> y adultos con coinfección de TB y coinfección de VHB)	EFV como una combinación de dosis fija (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)	TDF + 3TC (o FTC) + NVP (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
Niños ≥3 años	ABC + 3TC + EFV	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP
Niños <3 años	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + NVP

**Fuente:** Modificado de: Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection; World Health Organization; 2015.

3TC lamivudina; ABC abacavir; ATV atazanavir; AZT zidovudina; d4T stavudina; DRV darunavir; EFV efavirenz; FTC emtricitabina; LPV lopinavir; NVP nevirapina; r ritonavir; TDF tenofovir

a. ABC o IP reforzados (ATV/r, DRV/r, LPV/r) pueden utilizarse en circunstancias especiales.

b. Los países deben suspender el uso de d4T en regímenes de primera línea debido a sus bien reconocidas toxicidades metabólicas (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Para adultos que utilizan d4T como una opción en el tratamiento de primera línea debe discontinuarse y restringirse a casos especiales en los que otros medicamentos ARV no pueden utilizarse y en el menor tiempo posible con monitorización cercana. Con respecto a los niños, el uso de d4T debe restringirse a situaciones en las que hay toxicidad sospechosa o confirmada al AZT y a la falta de acceso al ABC o TDF. La duración de la terapia con esta droga debe limitarse al menor tiempo posible.

c. En mujeres embarazadas y lactantes se recomienda el uso de de lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, o nevirapina, como tercer componente.

Los efectos dañinos potenciales de las drogas antirretrovirales (ARV) incluyen sus efectos hepatotóxicos. Varios estudios han mostrado que la hepatotoxicidad como resultado de la TAR puede empeorar en presencia de infección por VHC concomitante (198-200). Sin embargo, las tasas más altas de hepatotoxicidad se han observado con drogas ARV que ya no se usan comúnmente ni se recomiendan, incluyendo estavudina (d4T), didanosina (ddl), nevirapina (NVP) o dosis completa de ritonavir (RTV, 600 mg dos veces al día) (201). Para la mayoría de las personas coinfectadas con VIH/VHC, incluyendo aquellas con cirrosis, los beneficios de la TAR superan las preocupaciones relacionadas con el daño hepático inducido por medicamentos.

Las enzimas hepáticas elevadas pueden ser el resultado de toxicidad por medicamentos inducida por la TAR y/o infecciones oportunistas, haciendo que los niveles elevados de las enzimas hepáticas sean más problemáticos que para los pacientes que solamente tienen la infección por VHC. La ALT y la AST deben monitorearse 1 mes después del inicio de la TAR y luego cada 3-6 meses. Una elevación significativa de AST/ALT puede dar pie a una evaluación cuidadosa de otras



causas de deterioro hepático (por ejemplo, hepatitis alcohólica, enfermedad hepatobiliar), y puede requerir una interrupción corta del régimen de TAR o del medicamento específico del que se sospecha que sea la causa de la elevación.

### 9.2.3 Interacciones entre medicamentos en personas con coinfección VIH/VHC

La evaluación de las interacciones potenciales entre medicamentos es crítica en personas infectadas con VIH que están próximas a iniciar el tratamiento para VHC (Tabla 9).

Es importante la consideración que se tenga sobre dichas interacciones para evitar la toxicidad y para asegurar la efectividad de los regímenes utilizados en el tratamiento del VIH y del VHC con el fin de evitar el desarrollo de resistencia de los ARV y para aumentar la probabilidad de la RVS. Las interacciones se actualizan con regularidad y, por lo tanto, se recomienda consultar una base de datos actualizada frecuentemente<sup>7</sup>.

Las interacciones entre los ITIN se han reportado en personas tratadas con una terapia dual basada en IFN/RBV. El uso de ddl, d4T y AZT está asociado con un mayor riesgo de toxicidad y, por lo tanto, estos medicamentos están contraindicados (202-205). El abacavir (ABC) puede utilizarse con la RBV pero se ha reportado que una interacción teórica está asociada con tasas menores de RVS en algunos<sup>206</sup> pero no en todos los estudios (207,208). Algunas guías han recomendado que el uso de RBV debe basarse en el peso y que la dosis debe ajustarse. Los regímenes basados en tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) son apropiados.

Deben considerarse las interacciones entre medicamentos cuando se utilizan otros AAD. Si los pacientes están iniciando la TAR y no se consideran los AAD, debe utilizarse la TAR estándar de primera línea (siempre y cuando esto no incluya zidovudina [AZT], d4T o ddl. El efavirenz también puede utilizarse pero la dosis de telaprevir debe aumentarse. El boceprevir puede administrarse con raltegravir (RAL), TDF más FTC; los datos farmacocinéticos también sustentan el uso de etravirina, rilpivirina y maraviroc como alternativa. El telaprevir puede utilizarse con RAL o con una dosis estándar de atazanavir reforzada con RTV; los datos farmacocinéticos también sustentan como alternativas: etravirina, rilpivirina y maraviroc.

### 9.2.4 Monitoreo de la terapia en personas con coinfección VIH/VHC

Los regímenes basados en IFN están asociados a un declive reversible de células CD4 (un promedio de 140 células/mm<sup>3</sup>) y a una alta tasa de interrupción del tratamiento debido a efectos

---

<sup>7</sup> Las interacciones de los medicamentos pueden consultarse en la base de datos de interacción de drogas con VIH de Liverpool ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)).



secundarios (25% de los pacientes en el estudio f APRICOT) (169). El monitoreo del conteo de las células CD4 está, por ende, recomendado en personas coinfectadas y que están en tratamiento. También está presente un alto riesgo de supresión hematológica en individuos infectados con VIH; estos son efectos secundarios importantes de la limitación de la dosis, especialmente con la coadministración de ciertos medicamentos ARV.

Por lo tanto, el monitoreo durante el tratamiento con IFN y RBV, con o sin terapia de IP, se recomienda en múltiples momentos en el tiempo (Tabla 8). Pueden requerirse otros momentos adicionales para las personas con evidencia de efectos secundarios y en persona en riesgo más alto (por ejemplo, personas con cirrosis y VIH, y aquellos en terapia con IP). Se recomienda monitoreo adicional de la función hepática en personas con cirrosis, incluyendo albúmina, bilirrubina y pruebas de coagulación. Las personas con evidencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia requieren monitoreo 1-2 veces a la semana.

### 9.3 Niños y adolescentes

La OMS define un niño como un individuo de 19 años de edad, o más joven, y a un adolescente como una persona entre los 10 y los 19 años de edad. En los países en los que los adultos tienen una alta prevalencia de infección por VHC también puede esperarse una mayor prevalencia en los niños; por ejemplo, en Egipto, cerca del 2% de los niños están infectados (209). Esta tasa es sustancialmente más alta en poblaciones en riesgo, tales como aquellas expuestas a intervención médica. La transmisión iatrogénica se ha reportado en hospitales (34) y la reducción de la transmisión de VHC en los entornos de la salud es una prioridad. Se han reportado tasas de seroprevalencia de 10–20% en niños que han sido tratados en hospitales por malignidad, falla renal que requiere hemodiálisis, oxigenación por membrana extracorpórea y aquellos que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos (210–215). El tratamiento está autorizado para niños mayores de 2 años. La literatura de producto para PEG-IFN 2a reporta que los sujetos pediátricos tratados con una terapia de combinación de RBV tuvieron un retraso en el aumento de peso y talla después de 48 semanas de terapia en comparación con el punto de referencia. No obstante, antes del final de 2 años de seguimiento, la mayoría de los sujetos habían retornado a los percentiles normativos de curva de crecimiento de referencia para el peso y la talla (el percentil medio de peso para la edad fue de 64% en la referencia y de 60% 2 años después del tratamiento; el percentil medio de talla fue de 54% en el punto de referencia y 56% dos años después del tratamiento).

#### 9.3.1 Tamización

La tamización focalizada está indicada para niños que han tenido intervenciones médicas o que han recibido productos de sangre en países en los que la tamización de la sangre no se lleva a



cabo de manera rutinaria, o donde el equipo médico no se esteriliza adecuadamente. Los niños que nacen de madres con infección por VHC también están en riesgo; el riesgo de la transmisión vertical (madre a hijo) es de aproximadamente el 5% y es sustancialmente más alto en infantes nacidos de madres infectadas con VIH (17–25) (17,18).

### 9.3.2 Atención

La atención integrada en salud es un aspecto clave del suministro de la atención. Es necesario tener un enlace con los servicios de salud materna e infantil, atención primaria, servicios para las personas que se inyectan drogas y, donde sea necesario, se requiere la remisión para atención y tratamiento del VIH.

### 9.3.3 Tratamiento

Las tasas de éxito del tratamiento son similares en adultos y niños, aunque se han llevado a cabo menos estudios en niños. En especial, no se ha estudiado adecuadamente el uso de AAD en niños ya que ellos fueron excluidos de los estudios de fase III de estos medicamentos (84,85). Una revisión sistemática reportó acerca de los resultados virológicos y los efectos adversos del tratamiento con IFN/RBV en niños (153) Esta revisión incluyó 4 ECA y 31 estudios sin asignación aleatoria. La tasa global de RVS para PEG-IFN y RBV fue de 30–100%, que es comparable con las tasas de RVS observadas en adultos. Los efectos adversos fueron principalmente síntomas similares a la gripa y neutropenia.

## 9.4 Personas con cirrosis hepática

El espectro de la enfermedad en aquellos infectados con VHC va desde la fibrosis leve a la cirrosis y CHC. Entre el 15% y el 30% de las personas infectadas con VHC desarrollarán cirrosis hepática en un término de 20 años y una proporción de ellos evolucionará hacia CHC. El riesgo es marcadamente creciente en aquellos que consumen alcohol en exceso (216) y en aquellos coinfectados con VHB y/o VIH, en particular aquellos que no tienen acceso a la TAR (60,61). Las personas con cirrosis compensada tienen el menor tiempo disponible para el tratamiento, más que perder y mucho que ganar al lograr una RVS. El tratamiento de la infección por VHC con regímenes que incluyen IFN debe iniciarse antes del comienzo de la enfermedad descompensada ya que ella puede precipitar la falla hepática y la muerte si se administra en esta etapa.

El examen clínico regular y el monitoreo de la bilirrubina sérica, la albúmina y el perfil de coagulación de la sangre (INR) se hace necesario en personas con cirrosis en tratamiento basado en IFN con el fin de detectar la enfermedad descompensada. El tratamiento de dichas personas



con regímenes que contienen IFN conlleva un riesgo de efectos secundarios graves y el uso de factores hematopoyéticos se recomienda en entornos en los que éstos estén disponibles (110).

La evaluación y el seguimiento para el progreso de la enfermedad, y para evidencia de CHC, es una parte esencial del cuidado de las personas con cirrosis relacionada con VHC. La cirrosis compensada también puede evolucionar en el tiempo para convertirse en cirrosis descompensada asociada con ascitis, varices esofágicas y gástricas, y eventualmente falla hepática, falla renal y sepsis, todo lo cual pone la vida en peligro. El diagnóstico de la enfermedad hepática descompensada se basa en evaluación de laboratorio y clínica y, por ende, debe practicarse un examen médico cuidadoso a los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Las personas con cirrosis (incluyendo aquellas que han logrado una RVS) deben evaluarse para CHC con pruebas de ultrasonido cada seis meses y un cálculo de la alfa-fetoproteína, y deben tener una endoscopia cada 1-2 años para excluir las várices esofágicas (110).

## 9.5 Personas con coinfección VHB y TB

### 9.5.1 Coinfección VHB y VHC

La coinfección VHB y VHC puede dar como resultado un curso acelerado de la enfermedad; se considera que el VHC es el principal motor de la enfermedad. Las personas coinfectadas con VHB y VHC pueden tratarse con terapia antiviral para VHC; las tasas de RVS son similares a aquellas de las personas mono infectadas con VHC (51,217). Después de la eliminación del VHC, existe un riesgo de reactivación del VHB y esto puede requerir tratamiento con terapia antiviral concurrente contra VHB.(199)<sup>8</sup>, La telbivudina, en particular, puede asociarse con una riesgo más alto de neuropatía si se administra con regímenes que contienen IFN.

### 9.5.2 Coinfección de TB y VHC

Las infecciones severas concurrentes, tales como TB, deben tratarse en general antes de iniciar la terapia para VHC. La OMS recomienda la evaluación regular de las personas que viven con VIH (incluyendo las personas que se inyectan drogas) con un algoritmo de tamización de cuatro síntomas para descartar la TB. Si el paciente no tiene ninguno de los siguientes síntomas –tos, fiebre, pérdida de peso o sudor nocturno en la actualidad- puede excluirse la TB razonablemente; si no es así, deben someterse a investigaciones adicionales para TB u otras enfermedades. La TAR debe iniciarse en personas con TB asociada a VIH tan pronto como sea posible, independientemente del conteo de células CD4. Existen datos limitados reportados acerca del manejo conjunto de personas con VHC, VIH y TB pero dichos casos necesitan juicio clínico sólido

---

<sup>8</sup> Las interacciones entre medicamentos pueden verificarse en línea: <http://www.hep-druginteractions.org>.



con el fin de reducir los efectos secundarios adicionales, la carga de pastillas y las interacciones entre medicamentos; las interacciones potenciales pueden verificarse en línea<sup>6</sup>.

## 9.6 Personas con deficiencia renal

Tanto la ribavirina como el PEG-IFN requieren ajustes de dosis en personas con falla renal antes de iniciar la terapia. El PEG-IFN $\alpha$ 2a es eliminado por el hígado y el PEG-IFN $\alpha$ 2b a través de los riñones. En tanto que una acumulación teórica de PEG-IFN $\alpha$ 2b podría ocurrir en personas con hemodiálisis, no se han reportado diferencias desde el punto de vista clínico (200,201). El sofosbuvir es excretado por el riñón; no obstante, no hay datos relacionados con la seguridad de este medicamento en personas con deficiencia renal.

En personas con enfermedad renal en fase terminal (eliminación de creatinina de 20–40 mL/min) se recomienda una dosis reducida de PEG-IFN $\alpha$ 2a 135  $\mu$ g una vez a la semana; también debe disminuirse la dosis de RBV.

En personas con deficiencia renal que reciben hemodiálisis crónica puede administrarse RBV con una dosis de 200 mg diarios o 200 mg día de por medio. La RBV en plasma es removida por hemodiálisis con un índice aproximado del 50%.



## 10. ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN

Escalar el acceso al tratamiento para las personas infectadas con VHC en países de ingresos bajos y medios requiere del análisis cuidadoso sobre la disponibilidad de recursos en entornos individuales. Un modelo de altos ingresos de atención con especialista, con un índice alto de médico a paciente y la disponibilidad de monitoreo avanzado en laboratorio, no es viable en muchos países y, por lo tanto, los planes de suministro de servicios deben adaptarse como corresponde. La OMS ha promovido un enfoque de salud pública basado en la atención para mejorar el acceso a la atención médica para las personas con TB y VIH y ha dado como resultado una atención mejorada en muchos entornos que cuentan con recursos limitados (219). La introducción de la tamización, de la atención y del tratamiento de VHC para países de ingresos bajos y medios requerirá una evaluación de muchos de los mismos asuntos ya abordados por programas de tratamiento de TB y VIH; es probable que enfoques similares sean efectivos.

### 10.1 Planeación de servicios

La planeación de los servicios requiere un cálculo de la carga local de la enfermedad, y una evaluación de la disponibilidad de recursos e infraestructura para introducir los tratamientos. Los programas nacionales deben planear las estrategias de tamización y tratamiento. En la actualidad, muchos países tienen documentación pobre acerca de la prevalencia de la infección; este es en especial el caso de los países de ingresos bajos. El Informe sobre Políticas Globales para la Prevención y Control de la Hepatitis Viral (Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis, por su nombre en inglés), de 2013, provee información específica por país sobre las políticas y las estructuras vigentes para combatir la hepatitis viral (107) Al basarse en estas políticas será necesario aumentar la disponibilidad de tratamiento para aquellos infectados. Se pueden hacer cálculos de qué tantas personas se verán afectadas probablemente al evaluar las poblaciones en alto nivel de riesgo así como las tasas previamente documentadas de prevalencia e incidencia. Por lo tanto, la tamización regular centinela de poblaciones focalizadas utilizando serología y pruebas NAT se requiere para facilitar la planeación del servicio y es el primer paso en el incremento del acceso a la atención y al tratamiento para VHC. Las mejoras en las herramientas moleculares para la tamización rápida, incluyendo pruebas de muestras de sangre seca (DBS, por su sigla en inglés) y de fluidos orales, así como plataformas PCR polivalentes, incrementarían el número de pacientes infectados identificados. También permitirían la ampliación de los servicios de tamización en el campo así como en las poblaciones de difícil acceso como las personas que se inyectan drogas. La integración de la tamización para VHC con servicios de tamización para VIH, VHB y TB sería adecuada en muchos entornos ya que las rutas de transmisión son comunes.



Una barrera central para el lanzamiento del tratamiento es el costo; esto incluye el costo de los medicamentos, impuestos, gastos de importación, instalaciones médicas apropiadas y personal, así como instalaciones para el diagnóstico y el monitoreo. Se requiere negociación sobre los costos de los medicamentos y priorización de grupos particulares; por ejemplo, pacientes con enfermedad hepática avanzada (enfermedad  $\geq$ F2 o, en entornos más limitados, F4). La integración de los servicios, por ejemplo instalaciones de diagnóstico y tratamiento, pueden contribuir a minimizar costos y con probabilidad a facilitar el suministro del tratamiento. La delegación de funciones (task-shifting, por su nombre en inglés) es el proceso por medio del cual se comparten responsabilidades de gestión clínica con personal entrenado tal como enfermeras, funcionarios clínicos y farmacéutas. Dicho personal debe tener acceso a consultas con miembros de equipos especializados, a medida que sea necesario, y que probablemente requieren entrenamiento con el fin de facilitar la provisión de la atención en salud. Obtener la medicación y negociar el precio a nivel central (utilizando contratación conjunta) también puede minimizar los costos. La cobertura de las patentes y la disponibilidad de agentes biosimilares precalificados o formulaciones genéricas es otra consideración fundamental, probablemente esto será de gran importancia ya que se licencian nuevos AAD.

Las instalaciones clínicas y de laboratorio para la tamización y monitoreo de pacientes en tratamiento son un componente esencial de la provisión de atención en salud. El desarrollo e implementación de métodos más simples para evaluar la carga viral de VHC y el genotipo, así como las pruebas necesarias para monitorear la toxicidad de las drogas son importantes para aumentar la posibilidad de acceder al tratamiento en entornos con buenos recursos. Puede requerirse equipo médico de diagnóstico para pruebas de carga viral de VHC con el fin de facilitar el tratamiento apropiado. Las instalaciones de farmacia y de almacenamiento de drogas, incluyendo espacio de refrigeración para IFN, deben incluirse en la planeación de nuevos centros de tratamiento. También se requiere la planeación de la consecución y distribución. El registro de drogas nuevas en Estados Miembro individuales puede requerir mucho tiempo y requerirá planeación adecuada.

## 10.2 Prestación de servicios

Los componentes programáticos clave de la prestación de los servicios son la infraestructura clínica adecuada, servicios de laboratorio y de diagnóstico, suministro confiable de las drogas, recursos humanos (médicos, profesionales de enfermería, personas entrenadas para proporcionar apoyo psicológico), un sistema para las remisiones, monitoreo y evaluación, y participación de la sociedad civil. Mejorar el acceso a los tratamientos requiere la identificación de los pacientes infectados. La implementación de la tamización para VHC, por lo tanto, debe priorizarse, focalizarse y llevarse a cabo en poblaciones de alto riesgo. Posteriormente, las personas con infección por VHC requieren acceder a instalaciones médicas para el tratamiento,



con seguimiento y monitoreo continuos de toxicidad y efectividad. La integración con los servicios preexistentes, tales como aquellos ya establecidos para VIH, sería un valor agregado.

La prestación de servicios puede lograrse con más rapidez al proveer regímenes de tratamiento estandarizados y simplificados. La prestación de servicios descentralizados ya ha posibilitado el tratamiento de grandes números de personas infectadas con VIH. La prestación de servicios debe utilizar guías operativas, materiales de entrenamiento y enfoques simplificados, así como formularios limitados. Es necesaria una evaluación clínica inicial con el fin de precisar la presencia de condiciones pre-mórbidas que puedan descartar o demorar el tratamiento tales como enfermedades severas intercurrentes; por ejemplo, TB, cirrosis descompensada, o embarazo. También son esenciales una evaluación psicológica, así como la evaluación de interacciones potenciales entre drogas. Se requiere educación sobre la enfermedad, la preparación del paciente para los efectos secundarios que se presentan durante el tratamiento, apoyo y asesoría informada antes y después de las pruebas. El acceso a las instalaciones diagnósticas apropiadas para el monitoreo de toxicidad y efectividad es de importancia fundamental y podría facilitarse al utilizar las mismas plataformas, o similares, introducidas en la actualidad para VIH.4

Deben utilizarse regímenes estandarizados por el tratamiento en combinación con herramientas simplificadas para la toma de decisiones clínicas y monitoreo estandarizado. Los paquetes mínimos de atención y tratamiento deben formularse a nivel local, y deben desarrollarse el tratamiento y los algoritmos de monitoreo (incluyendo los algoritmos para el uso de AAD de primera y segunda generación). Dichos algoritmos deben incluir información acerca de cuándo iniciar la terapia, cuándo parar, hacer seguimiento, los efectos secundarios y el manejo de las hojas de flujo. El manejo de las interacciones entre los medicamentos es importante, en especial en aquellos infectados con VIH. Por ejemplo, medicamentos tales como AZT, ddI y d4T utilizados ampliamente en entornos de ingresos bajos no se recomiendan en personas tratadas con IFN y RBV. El monitoreo y la evaluación de los centros que tratan personas con VHC son un componente esencial de la gestión adecuada. La implementación de registros estándar para hacer el seguimiento del progreso, tales como aquellos desarrollados para su uso en programas de tratamiento de TB permitirá monitorear y evaluar el progreso después de la introducción del tratamiento para VHC. Probablemente una mayor supervisión de los lugares sea importante durante las primeras etapas de la introducción del tratamiento. Médicos sin Fronteras (Médecins Sans Frontières) ha desarrollado otras orientaciones acerca de la provisión del tratamiento de VHC para personas en países de ingresos bajos y medios (166).

### 10.3 Consideraciones futuras

El panorama para el tratamiento de VHC está en una fase de rápida transformación, y se requerirán adaptaciones tan pronto se aprueben nuevos medicamentos. Los tratamientos



curativos que son más eficaces y menos tóxicos como nunca antes tienen el potencial de reducir de manera dramática las cargas relacionadas con la salud y de carácter económico asociadas con la infección por VHC alrededor del mundo. La oportunidad para abordar la pandemia masiva de VHC está al alcance y se necesita un movimiento global para generar el acceso generalizado al tratamiento de VHC en países de ingresos altos, medios y bajos. Ello requerirá voluntad política, inversión financiera, y el apoyo de las organizaciones farmacéuticas, médicas y de la sociedad civil alrededor del mundo.

#### **10.4 Difusión, monitoreo e implementación de la guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C.**

La guía se lanzará en la reunión anual de la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (Abril de 2014). El Secretariado identificará los lugares de otras conferencias internacionales para presentar las recomendaciones. El personal de la Secretaría trabajará con los puntos de contacto para la hepatitis en las oficinas regionales de la OMS y en los Ministerios de Salud, así como en centros claves de cooperación a nivel internacional, regional y nacional (por ejemplo, sociedad civil, fundaciones, donantes), y programas nacionales. Adicionalmente, la guía estará disponible en la página web de la OMS con enlaces a otras páginas web relacionadas de la ONU.

La implementación exitosa de las recomendaciones en esta guía dependerá de un proceso de adaptación bien planeado y apropiado en estrategias regionales y nacionales pertinentes. Es un proceso que estará determinado por los recursos disponibles, las políticas y prácticas de habilitación existentes, y por los niveles de apoyo de agencias asociadas y organizaciones.

La implementación de esta guía puede medirse según el número de países que las hayan incorporado en sus guías nacionales para tratamiento. Esto se monitoreará a través de la encuesta bianual que conforma la base del Informe sobre Políticas Globales para la Prevención y Control de la Hepatitis Viral de la OMS. Idealmente, el impacto de las guías sería medido por el número de personas tratadas para VHC y el número de curados. Actualmente no existe un sistema de monitoreo que pueda recoger esta información a nivel nacional.



## Referencias del proceso de adopción y generación de recomendaciones de tratamiento

1. World Health Organization; Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; . 2014.
2. Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvea MS, Gutierrez MF, Carrilho FJ, Pinho JR. Molecular characterization, distribution, and dynamics of hepatitis C virus genotypes in blood donors in Colombia. *Journal of medical virology*. 2010;82(11):1889-98.
3. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(4):1333-42.
4. Díez-Padrís N, Castellanos LG. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*. 2013;34(4):275-81.
5. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(2):107-15.
6. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006;45(4):529-38.
7. AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hepatitis C. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 133). [July 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
9. The AGREE Research Trust. Instrumento AGREE II. Mayo 2009.
10. Ramasubbu R, Taylor VH, Samaan Z, Sockalingham S, Li M, Patten S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and select comorbid medical conditions. *Ann Clin Psychiatry*. 2012;24(1):91-109.



11. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano Versión completa final MARZO DE 2014.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):395-400. PubMed PMID: 21194891. Epub 2011/01/05. eng.
13. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(4):1037-46.
14. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1983-92.
15. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(17):1594-603.
16. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-82.
17. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine*. 2016;95(9):e3004.
18. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Qjm*. 2013;106(2):153-63.
19. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.[Erratum



appears in N Engl J Med. 2014 Apr 10;370(15):1469]. New England Journal of Medicine. 2014;370(3):211-21.

20. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study.[Erratum appears in Lancet. 2014 Nov 15;384(9956):1748]. Lancet. 2014;384(9956):1756-65.

21. Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57.

22. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis (Provisional abstract). Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics [Internet]. 2014; 39(1):[14-24 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014008880/frame.html>.

23. Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

24. Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441.

25. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. PLoS ONE [Electronic Resource]. 2014;9(4):e94542.

26. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2013;158(2):114-23.



27. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;1:CD003617.
28. Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. Internal Medicine. 2013;52(6):653-60.
29. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PloS one. 2015;10(12):e0145953.
30. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Journal of Gastroenterology. 2013;48(2):254-68.
31. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naive and treatment-experienced patients. International Journal of Antimicrobial Agents. 2014;44(2):145-51.



## Referencias de la guía original

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to VHC seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74–81.
3. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virol*. 2013 Apr;8(4):371–380
4. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90(7):540–50.
5. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):271–8
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558–67.
8. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887–91.
9. Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(1):3–6.
10. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, Balakrishnan P, Steinhoff M, Anand S, et al. The association of health-care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(2):258–62.



11. Wang CS, Chang TT, Chou P. Differences in risk factors for being either a hepatitis B carrier or anti-hepatitis C+ in a hepatoma-hyperendemic area in rural Taiwan. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(9):733–8.
12. Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF, Mau YC, et al. High rate of hepatitis C virus infection in an isolated community: persistent hyperendemicity or period-related phenomena? *J Med Virol.* 1997;52(4):370–6.
13. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, Kuan CL, Chen LW, Lee TC, et al. The prevalence and risk factors analysis of serum antibody to hepatitis C virus in the elders in northeast Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2003;66(2):103–8.
14. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Transfusion- associated hepatitis in a tertiary referral hospital in India. A prospective study. *Vox Sang.* 1999;77(1):6–10.
15. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
16. El-Zanaty F, Way A, MACRO International. Egypt demographic and health survey, 2008. Final report. In: Measure DHS [website]. 2009. (<http://www.measuredhs.com/publications/publication-fr220-dhs-final-reports.cfm>, accessed 20 January 2014).
17. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis.* 1998;177(6):1480–8.
18. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (VHC) and the natural history of VHC infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880–9.
19. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the VHC partners study. *Hepatology.* 2013;57(3):881–9.
20. Valadez JJ, Berendes S, Jeffery C, Thomson J, Ben Othman H, Danon L, et al. Filling the knowledge gap: measuring VIH prevalence and risk factors among men who have sex with men and female sex workers in Tripoli, Libya. *PloS One.* 2013;8(6):e66701.



21. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, et al. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18–40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(8):431–8.
22. Price H, Gilson R, Mercey D, Copas A, Parry J, Nardone A, et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *VIH Med.* 2013;14(9):578–80.
23. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology.* 2010;52(4):1497–505.
24. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O. Prevalence of VHC and VHC/VIH co-infection among in-patients at the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J.* 2005;82(4):170–2.
25. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (VHC) in VIH-1-infected patients (nice SEROCO cohort). *J Med Virol.* 1994;42(1):29–32.
26. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis.* 2002;34(6):831–7.
27. Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among VIH-infected men who have sex with men: the Swiss VIH Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(3):395–402.
28. D’Oliveira A, Jr, Voirin N, Allard R, Peyramond D, Chidiac C, Touraine JL, et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992–2002. *J Viral Hepat.* 2005;12(3):330–2.
29. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):855–9.
30. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (VHC) and human immunodeficiency virus (VIH). *Ann Intern Med.* 1991;115(10):764–8.



31. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. VIH coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S33–42.
32. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2007;89(1):1–12.
33. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2010;14(11):e928–e940.
34. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, et al. Molecular epidemiology: VIH-1 and VHC sequences from Libyan outbreak. *Nature*. 2006;444(7121):836–7.
35. Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Simonsen L, Kane M. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates. *Bull World Health Organ*. 1999;77(10):801–7.
36. Global database on blood safety. Geneva: World Health Organization; 2011. ([http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/en/](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en/) accessed 20 January 2014).
37. Injection safety. Geneva: World Health Organization; 2010. ([http://www.who.int/injection\\_safety](http://www.who.int/injection_safety), accessed 21 January 2014).
38. Tillmann HL, Thursz M. Hepatitis C virus infection—its role in pathogenesis. *J Infect Dis*. 2007;195(2):168–70.
39. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):160–2.
40. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in VIH-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS*. 2007;21(8):983–91.
41. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of VHC transmission in VIH-positive men who have sex with men. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1609–17.



42. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in VIH- infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2008;198(5):683–6. doi: 10.1086/590430.
43. Karmochkine M, Carrat F, Dos Santos O, Cacoub P, Raguin G. A case–control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection. *J Viral Hepat.* 2006;13(11):775–82.
44. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and VIH co-infection. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S6–9.
45. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):492–7.
46. Crespo J, Lozano JL, de la Cruz F, Rodrigo L, Rodriguez M, San Miguel G, et al. Prevalence and significance of hepatitis C viremia in chronic active hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):1147–51.
47. Pontisso P, Ruvoletto MG, Fattovich G, Chemello L, Gallorini A, Ruol A, et al. Clinical and virological profiles in patients with multiple hepatitis virus infections. *Gastroenterology.* 1993;105(5):1529–33.
48. Liu CJ, Liou JM, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of dual hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *J Formos Med Assoc.* 2005;104(11):783–91.
49. Di Marco V, Lo Iacono O, Camma C, Vaccaro A, Giunta M, Martorana G, et al. The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 1999;30(1):257– 64.
50. Kaur S, Rybicki L, Bacon BR, Gollan JL, Rustgi VK, Carey WD. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the National Hepatitis Screening Survey. National Hepatitis Surveillance Group. *Hepatology.* 1996;24(5):979–86.
51. Potthoff A, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment of VHB/VHC coinfection. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(6):919–28.



52. Getahun H, Gunneberg C, Sculier D, Verster A, Raviglione M. Tuberculosis and VIH in people who inject drugs: evidence for action for tuberculosis, VIH, prison and harm reduction services. *Curr Opin VIH AIDS*. 2012;7(4):345–53.
53. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):154–6.
54. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62.
55. Simmonds P, Smith DB, McOmish F, Yap PL, Kolberg J, Urdea MS, et al. Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. *J Gen Virol*. 1994;75 (Pt 5):1053–61.
56. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436(7053):933–8.
57. Simmonds P. Reconstructing the origins of human hepatitis viruses. *Phil Trans R Soc B*. 2001;356(1411):1013–26.
58. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of VIH-1-infected men. *Gut*. 2011;60(6):837–45.
59. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment- induced viral clearance. *Gastroenterology*. 2003;125(1):80–8.
60. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion- associated hepatitis C. *New Engl J Med*. 1995;332(22):1463–6.
61. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992;16(3):273–81.
62. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008;48(2):418–31.



63. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557–76.
64. Freeman AJ, Law MG, Kaldor JM, Dore GJ. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10:285–93.
65. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301–6.
66. Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol*. 2004;78(10):5170–83.
67. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054–8.
68. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001;34(6):1193–9.
69. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–9.
70. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. VIH coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(4):779–89.
71. Cohen MH, French AL, Benning L, Kovacs A, Anastos K, Young M, et al. Causes of death among women with human immunodeficiency virus infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2002;113(2):91–8.
72. Martin-Carbonero L, Sanchez-Somolinos M, Garcia-Samaniego J, Nunez MJ, Valencia ME, Gonzalez-Lahoz J, et al. Reduction in liver-related hospital admissions and deaths in VIH-infected patients since the year 2002. *J Viral Hepat*. 2006;13(12):851–7.
73. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al.



Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with VIH-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss VIH Cohort Study. *Lancet*. 2000;356(9244):1800–5.

74. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive VIH-infected subjects. *Arch Intern Med*. 2002; 162(18):2125–32.

75. Law WP, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, Lange JM, et al. Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and VIH disease progression in the VIH-NAT cohort. *AIDS*. 2004;18(8):1169–77.

76. Rancinan C, Neau D, Saves M, Lawson-Ayayi S, Bonnet F, Mercié P, et al. Is hepatitis C virus co-infection associated with survival in VIH-infected patients treated by combination antiretroviral therapy? *AIDS*. 2002; 16(10):1357–62.

77. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(3):363–7.

78. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in VIH-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA*. 1998;279(1):35–40.

79. Celentano DD, Vlahov D, Cohn S, Shadle VM, Obasanjo O, Moore RD. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. *JAMA*. 1998;280(6):544–6.

80. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in VIH-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):179–83.

81. Hepatitis C test kit evaluations. Geneva: World Health Organization; 2001. ([http://www.who.int/diagnostics\\_laboratory/evaluations/hepc/en/](http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/hepc/en/), accessed 21 January 2014).

82. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329–37.



83. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(6):509–16.
84. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364(25):2405–16.
85. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1195–206.
86. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology.* 2013;58(6):1918–29.
87. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres M, Lalezari JP, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart MC, et al., editors. All-oral therapy with sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of VHC genotype 1, 2, and 3 infection in patients co-infected with VIH (PHOTON-1) [Abstract]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) Washington, DC, USA: 1–5 November 2013. *Hepatology.* 2013;58 Suppl 1. doi: 10.1002/hep.26791. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142553>, accessed 28 January 2014).
88. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1867–77.
89. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013;368(20):1878–87.
90. Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis.* 2004;189(8):1397–400.
91. Fung J, Lai CL, Hung I, Young J, Cheng C, Wong D, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis.* 2008;198(6):808–12.



92. Nouredin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):649–58.
93. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S237–44.
94. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):212–23.
95. National Institute for Health and Clinical Excellence. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>, accessed 21 January 2014).
96. National Institute for Health and Clinical Excellence. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C [website]. 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>, accessed 25 January 2014).
97. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology.* 2012;55(1):49–57.
98. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of VHC among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137–44.
99. Durier N, Nguyen C, White LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PLoS One.* 2012;7(4):e34548.
100. Obach D, Deuffic-Burban S, Esmat G, Anwar WA, Dewedar S, Canva V, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of immediate vs. delayed treatment of VHC-infected patients in a country with limited resources: the case of Egypt. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb 7. [Epub ahead of print]
101. The Universal Declaration of Human Rights [website]. Geneva: United Nations; 2013. (<http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>, accessed 21 January 2014).



102. World Medical Association [website]. Declaration of Geneva. Geneva: 2006. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/index.html>, accessed 21 January 2014).
103. Handbook for guidelines development. Geneva: World Health Organization; 2012. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf), accessed 21 January 2014).
104. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.
105. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395–400.
106. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6.
107. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf), accessed 21 January 2014).
108. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hepatitis B and C: ways to promote and offer testing to people at increased risk of infection. London: NICE; 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14003/61863/61863.pdf>, accessed 21 January 2014).
109. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR.* 2012;61(4). (<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6104.pdf>, accessed 21 January 2014).
110. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;60(2):392–420.
111. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD, IDSA Alexandria; 2014. ([http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full\\_report.pdf](http://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full_report.pdf). Accessed 13 March 2014).



112. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011;54(4):1433–44.
113. Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gibble J, et al. A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis*. 2012;206(5):654–61.
114. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous VHC clearance in a US veteran population. *Hepatology*. 2004;40(4):892–9.
115. Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, et al. A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci*. 1995;40(2):465–71.
116. Rongey CA, Kanwal F, Hoang T, Gifford AL, Asch SM. Viral ARN testing in hepatitis C antibody-positive veterans. *Am J Prev Med*. 2009;36(3):235–8.
117. Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, et al. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus ARN after establishment of chronic infection in Alaska natives. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):945–52.
118. Sheth SD, Vera-Llonch M, Lynch J, Werther W, Rubin R. Characterization of a cohort of incident hepatitis c patients in the US (2005–2010): Comorbidities, use of medications and diagnostic tests. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:91.
119. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, Fallon MB, Krauskopf K, Massoud OI. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. *Hepatology*. 2012;56:1094A.
120. Yoshino I, Kasai M. Analysis of cases of negative VHC-ARN with positive anti-VHC. *Acta Hepatologica Japonica*. 1996; p. 412.
121. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting VIH-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(4):340–4.



122. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, et al. Hepatitis C virus viremia in VIH-infected individuals with negative VHC antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):154–62.
123. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000;38(2):575–7.
124. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-VHC antibody response in VIH-positive men acutely infected with VHC. *AIDS*. 2009;23(1):89–93.
125. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(11):1150–9.
126. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in VIH-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):663–70.
127. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284(4):450–6.
128. Mughal TI, Patel SB. Hepatocellular carcinoma: a review of 140 cases. *Ann Saudi Med*. 1996;16(1):53–5.
129. Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, et al. Socio-demographic and clinical characteristics of 3129 heroin users in the first methadone maintenance treatment clinic in China. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1–3):158–64.
130. Cepeda JA, Niccolai LM, Eritsyan K, Heimer R, Levina O. Moderate/heavy alcohol use and VHC infection among injection drug users in two Russian cities. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(3):571–9.
131. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav*. 2008;12(4 Suppl):S17–24.
132. Adoga MP, Banwat EB, Forbi JC, Nimzing L, Pam CR, Gyar SD, et al.



Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: sero-prevalence, co-infection and risk factors among prison inmates in Nasarawa State, Nigeria. *J Infect Dev Ctries.* 2009;3(7):539–47.

133. Rao HY, Sun DG, Yang RF, Liu F, Wang J, Feng B, et al. Outcome of hepatitis C virus infection in Chinese paid plasma donors: a 12–19-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):526–32.

134. Drumright LN, Hagan H, Thomas DL, Latka MH, Golub ET, Garfein RS, et al. Predictors and effects of alcohol use on liver function among young VHC-infected injection drug users in a behavioral intervention. *J Hepatol.* 2011;55(1):45–52.

135. Dieperink E, Fuller B, Thuras P, McMaken K, Lenox R, Isenhardt C. Randomized controlled trial of motivational enhancement therapy to reduce alcohol in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012;56:579A.

136. Dieperink E, Ho SB, Heit S, Durfee JM, Thuras P, Willenbring ML. Significant reductions in drinking following brief alcohol treatment provided in a hepatitis C clinic. *Psychosomatics.* 2010;51(2):149–56.

137. Proeschold-Bell RJ, Patkar AA, Naggie S, Coward L, Mannelli P, Yao J, et al. An integrated alcohol abuse and medical treatment model for patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2012;57(4):1083–91.

138. Watson B, Conigrave KM, Wallace C, Whitfield JB, Wurst F, Haber PS. Hazardous alcohol consumption and other barriers to antiviral treatment among hepatitis C positive people receiving opioid maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26(3):231–9.

139. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(3):301–23.

140. Klimas J, Field CA, Cullen W, O’Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic Reviews.* 2013;2:3. doi:10.1186/2046-4053-2-3.

141. The WHO ASSIST Package. Geneva: World Health Organization; 2011. ([http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/media\\_assist/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/index.html), accessed 30 January 2014).



142. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva: World Health Organization; 2010. ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241548069\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241548069_eng.pdf), accessed 21 January 2014).
143. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 1):15–20.
144. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol*. 1991;13(3):372–4.
145. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696–9.
146. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24(2):289–93.
147. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1409–17.
148. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431–5.
149. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(3):726–36.
150. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with VIH/VHC coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–25.
151. Malaguarnera M, Restuccia S, Trovato G, Siciliano R, Motta M, Trovato BA. Interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C: a meta-analytic evaluation. *Clin Drug Invest*. 1995;9(3):141–9.



152. Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003617.
153. Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PloS One.* 2010;5(7):e11542.
154. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003617.
155. Tine F, Attanasio M, Russo F, Pagliaro L. A decade of trials of interferon- alpha for chronic hepatitis C. A meta-regression analysis. *Contemp Clin Trials.* 2005;26(2):179–210.
156. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):S83–8.
157. Fabrizi F, Ganeshan SV, Lunghi G, Messa P, Martin P. Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials. *J Viral Hepat.* 2008;15(8):600–6.
158. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with VHC cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat.* 2008;15(10):699–709.
159. Kimer N, Dahl EK, Glud LL, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2012;2(5):10.1136/ bmjopen-2012-001313. Print 2012.
160. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Glud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004888. doi: 10.1002/14651858. CD004888.pub2.
161. Hartwell D, Shepherd J. Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(1):56–62.
162. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther.* 2010;32(13):2117–38.



163. Brok J, Gluud LL, Gluud C. Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD005527. doi: 10.1002/14651858. CD005527.pub2.
164. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 2:S80–9.
165. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;52(3):833–44.
166. MSF Access Campaign [website]. Diagnosis and treatment of hepatitis C: a technical landscape. MSF. Geneva: Medecins sans Frontieres; 2013. (<http://www.msfaccess.org/content/diagnosis-and-treatment-hepatitis-c-technical-landscape>, accessed 21 January 2014).
167. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in VIH-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292(23):2839–48.
168. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in VIH-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004;351(5):451–9.
169. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in VIH-infected patients. *N Engl J Med.* 2004;351(5):438–50.
170. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011;364(13):1207–17.
171. Hezode C, Dorival F, Zoulim T, Poynard P, Mathurin S, Pol D, et al. Real-life safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS C020-CUPIC). *J Hepatol.* 2012;56(S2):S4.
172. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Larrey D, Zoulim F, Canva V, et al.



Triple therapy in treatment-experienced patients with VHC-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20- CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013;59(3):434–41.

173. British VIH Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with VIH 2013. *VIH Med.* 2013;14 (Suppl 4):1–71. ([http:// www.bhiva.org/hepatitis-2013.aspx](http://www.bhiva.org/hepatitis-2013.aspx), accessed 27 January 2014).

174. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchison J, et al., editors. Sofosbuvir and peginterferon alfa-2a/ribavirin for treatment-naïve genotype 1–4 VHC-infected patients who are coinfecting with VIH [Abstract]. San Francisco, CA, USA: Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2–6 October 2013. ([http://www.natap.org/2013/IDSA/IDSA\\_24.htm](http://www.natap.org/2013/IDSA/IDSA_24.htm), accessed 28 January 2014).

175. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(8):804–11.

176. Zeuzem S, Dusheiko G, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland R. Sofosbuvir and ribavirin for 12 or 24 weeks for patients with VHC genotype 2 or 3: the VALENCE trial [Abstract]. 64th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013); Washington DC, USA; 1–5 November 2013. (<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2013/thelivermeeting/36038/undefined>, accessed 26 January 2014).

177. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Symonds WT, et al., editors. Sofosbuvir in combination with pegIFN and ribavirin for 12 weeks provides high RVS rates in VHC-infected genotype 2 or 3 treatment experienced patients with and without compensated cirrhosis: results from the LONESTAR-2 study [Abstract]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013); Washington, DC, USA; 1–5 November 2013. ([http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD\\_23.htm](http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_23.htm), accessed 27 January 2014).

178. U.S. Food and Drug Administration approves Gilead’s Sovaldi™ (Sofosbuvir) for the treatment of chronic hepatitis C. In: Gilead Sciences, Inc [website]. 2013. (<http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&ID=1882800&highlight=#sthash.vtTBKm1T.dpuf>, accessed 26 January 2014).

179. Jacobson I, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalskiy VV, et al.



Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic VHC genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1 a phase III trial. *J Hepatol.* 2013;58(S1):S574.

180. Manns M, Marcellin P, Poordad F, Affonso de Araujo S, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic VHC genotype 1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2 a phase III trial. *J Hepatol.* 2013;58(S1):S568.

181. Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with VHC genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology.* 2014;46(2):430–41.

182. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, Gutiérrez F, Klein MB, Reynes J, et al., editors. Simeprevir (TMC435) plus peginterferon/ribavirin in patients co-infected with VHC genotype-1 and VIH-1: primary analysis of the C212 study. 14th European AIDS Conference (EACS 2013); Brussels, Belgium, 16–19 October 2013. ([http://www.professionalabstracts.com/eacs2013/planner/index.php?go=abstract&action=abstract\\_show&absno=1083](http://www.professionalabstracts.com/eacs2013/planner/index.php?go=abstract&action=abstract_show&absno=1083)), accessed 27 January 2014).

183. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009;41(10):1105–9.

184. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O’Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461(7265):798–801.

185. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with VIH/VHC coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS.* 2004;18(13):F21–5.

186. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, Piroth L, Morand P, Lunel-Fabiani F, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with VIH and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;41(12):1806–9.

187. Roche Product information: Pegasys. (<http://www.roche.com.pk/fmfiles/re7259003/PI/Pegasys-PI.pdf>, accessed 27 January 2014).



188. Merck Canada. Product monograph: Pegatron. 2013. ([http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/Pegatron-PM\\_E.pdf](http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/Pegatron-PM_E.pdf), accessed 21 January 2014).
189. Ramos B, Nunez M, Rendon A, Berdun MA, Losada E, Santos I, et al. Critical role of ribavirin for the achievement of early virological response to VHC therapy in VHC/VIH-coinfected patients. *J Viral Hepat.* 2007;14(6):387–91.
190. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012. (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html>, accessed 21 January 2014).
191. Visconti AJ, Doyle JS, Weir A, Shiell AM, Hellard ME. Assessing the cost- effectiveness of treating chronic hepatitis C virus in people who inject drugs in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(4):707–16.
192. Hellard M, Sacks-Davis R, Gold J. Hepatitis C treatment for injection drug users: a review of the available evidence. *Clin Infect Dis.* 2009;49(4):561–73.
193. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in VIH-infected individuals and the impact of VIH in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS.* 2008;22(15):1979–91.
194. Avidan NU, Goldstein D, Rozenberg L, McLaughlin M, Ferenci P, Masur H, et al. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in VIH/VHC coinfecting patients as a function of baseline CD4 + T-cell counts. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(4):452–8.
195. Gilead Sciences. Sovaldi full prescribing information. 2013 ([http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/liver-disease/sovaldi/sovaldi_pi.pdf), accessed 25 January 2014).
196. Food and Drug Administration. Olysio (simeprevir) for the treatment of chronic hepatitis C in combination antiviral treatment. 2013. (<http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm377234.htm>, accessed 25 January 2014)
197. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing VIH infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf), accessed 25 January 2014).



198. Den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in VIH-1 infection. *AIDS*. 2000;14(18):2895–902.
199. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*. 2004;19(18):2277–84.
200. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35(1):182–189.
201. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*. 2010;52(3):1143–55.
202. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith BP, et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with VIH-1 disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:235–46.
203. Harvie P, Omar RF, Dusserre N, Lansac N, Désormeaux A, Gourde P, et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'- dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996;279:1009–17.
204. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *J Hepatol*. 2006;44(S1):S119–25.
205. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during VHC treatment in VIH-infected persons. *J Viral Hepat*. 2006;13:683–9.
206. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in VIH/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(6):1365–73.



207. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in VIH-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antiviral Ther.* 2008;13(3):429–37.
208. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in VIH-VHC-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antiviral Ther.* 2008;13(7):953–7.
209. El-Raziky MS, El-Hawary M, Esmat G, Abouzied AM, El-Koofy N, Mohsen N, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic hepatitis C virus infection in Egyptian children. *World J Gastroenterol.* 2007;13(12):1828–32.
210. Locasciulli A, Gornati G, Tagger A, Ribero ML, Cavalletto D, Cavalletto L, et al. Hepatitis C virus infection and chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. *Blood.* 1991;78(6):1619–22.
211. Rossetti F, Cesaro S, Pizzocchero P, Cadrobbi P, Guido M, Zanesco L. Chronic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis after treatment of malignancy. *J Pediatr.* 1992;121(1):39–43.
212. Jonas MM, Zilleruelo GE, LaRue SI, Abitbol C, Strauss J, Lu Y. Hepatitis C infection in a pediatric dialysis population. *Pediatrics.* 1992;89(4 Pt 2):707–9.
213. Greco M, Cristiano K, Leozappa G, Rapicetta M, Rizzoni G. Hepatitis C infection in children and adolescents on haemodialysis and after renal transplant. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(4):424–7.
214. Nelson SP, Jonas MM. Hepatitis C infection in children who received extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 1996;31(5):644–8.
215. Ni YH, Chang MH, Lue HC, Hsu HY, Wang MJ, Chen PJ, et al. Posttransfusion hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr.* 1994;124(5 Pt 1):709–13.
216. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284(4):450–6.
217. Potthoff A, Wedemeyer H, Boecher WO, Berg T, Zeuzem S, Arnold J, et al. The HEP-NET B/C co-infection trial: A prospective multicenter study to investigate the efficacy of pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with VHB/VHC co-infection. *J Hepatol.* 2008;49(5):688–94.



218. Pérez-Elías MJ, García-San Miguel L, González García J, Montes Ramírez ML, Muriel A, Machín-Lázaro JM, et al. Tuberculosis complicating hepatitis C treatment in VIH-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):e82–5. doi: 10.1086/597503.

219. Gilks CF, Crowley S, Ekpini R, Gove S, Perriens J, Souteyrand Y, et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against VIH in resource-limited settings. *Lancet*. 2006;368(9534):505–10.



## ANEXOS

### ANEXO 1. Declaración de conflictos de interés

Esta declaración fue realizada específicamente en el inicio de las actividades de la adopción de la guía y en las reuniones de consenso para la formulación de las recomendaciones. Se empleó el formato para la declaración de intereses sugerido por la Guía Metodológica, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales.

Adicional a estos requisitos, los participantes enviaron la hoja de vida actualizada, excepto los representantes de pacientes y cuidadores en quienes no aplica.

Las declaraciones de conflictos de intereses fueron analizadas por un comité conformado para tal fin el cual emitió una calificación sobre los potenciales conflictos estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados

Según el reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS -, la clasificación supone:

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica debido a la naturaleza de sus intereses.



El proceso de evaluación de conflictos de interés se llevó a cabalidad para todos los miembros del grupo de adopción y los participantes en el panel de expertos, quienes completaron su componente ético haciendo entrega del formato de declaración de conflicto de intereses acompañado de la hoja de vida respectiva.

### Grupo de adopción

#### Expertos metodológicos

Nombre	Entidad	Calificación
Ángela Viviana Pérez (AP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médica magister en epidemiología clínica, especialista en epidemiología general, especialista en gestión de salud pública y seguridad social	A
Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médico, magister en epidemiología clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud	A
Fabio Alexander Sierra Matamoros	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Psicólogo, magister en epidemiología clínica	A
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Médico, magister en Salud y seguridad del trabajo	A
Carolina Castillo Cañón (CC)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Enfermera, especialista en epidemiología general	A
Paola Avellaneda	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Economista	A

#### Expertos Temáticos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Carlos Álvarez	Médico Infectólogo, magister epidemiología clínica. Clínicas Colsanitas S.A, Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.	A



Juan Mauricio Pardo	Médico, especialista en medicina, especialista en medicina crítica y cuidado intensivo y especialista en filosofía, Hospital Universitario Mayor Mederi.	A
Mauricio Orrego Beltrán	Médico, especialista en medicina interna, fellowship en hepatología y trasplante de hígado, fellowship en gastroenterología y endoscopia, Salud Sura Industriales, Consultor Privado	A

#### Panel de expertos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Sandra Valderrama Beltrán	Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Infectología, Médico-Cirujano, Especialista en Infectología, Magister en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria.	A
Juan Carlos Restrepo	Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología, Médico-Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Maestría en Trasplante de Órganos y tejidos, PhD) Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas), Especialista en Hepatología Clínica.	A
Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, Médica Gastroenteróloga y Hepatóloga.	A
Mónica Tapias	Médico Cirujano, especialista en medicina interna, Fellow Ship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático. Asociación Colombiana de Hepatología	A
Luis Guillermo Toro	Médico cirujano, especialista en medicina interna, subespecialista en hepatología clínica y trasplante hepático.	A
Iván Zuluaga de León	Médico General, especialista en administración hospitalaria, especialista en medicina interna, especialista en infectología.	A
Álvaro Serrano Sepúlveda	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales-Paciente	A
Myriam Peraza Salazar	Paciente de la Asociación de Enfermedades Hepáticas	A



Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Manuel Gutiérrez	Paciente de la Asociación de Enfermedades Hepáticas	A
Víctor Hugo Forero	Director de Investigaciones de la Clínica Juan N Corpas, Médico Cirujano, Especialista en Medicina Familiar Integral, Especialista en Gerencia en Salud, Master en Epidemiología.	A
Mauricio Orrego	Médico Cirujano, especialista en medicina interna, fellowship posdoctoral Gastroenterología y Hepatología y Trasplante Hepático.	A
Nohora Villalobos	Enfermera, especialista en epidemiología.- Hospital de suba ESE II nivel Salud Pública.	A
Iván Cárdenas	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social	Observador
Carmen Elisa Ojeda	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social	Observador
Carolina Peralta	Consultora-Ministerio de salud y protección social y OPS	Observador
Cielo Yaneth Ríos Hincapié	Profesional especializado del Ministerio de Salud y Protección Social/SET	Observador
Milton Cardozo Cruz	Consultor-Ministerio de salud y protección social y OPS	Observador



## ANEXO 2. Fuentes para la búsqueda de guías de práctica clínica

### Fuentes de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
Organismos recopiladores de Guías	NGC, National Guideline Clearinghouse	<a href="http://www.guideline.gov/">http://www.guideline.gov/</a>
	GIN ( Guideline International	<a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a>
	CISMeF, Catalogageetl'IndexationdesSites M édicauX	<a href="http://www.chu-rouen.fr/cismef/">http://www.chu-rouen.fr/cismef/</a>
	GermanAgency for Quality in Medicine	<a href="http://www.aeqz.de/">www.aeqz.de/</a>
Organismos que producen GPC	NZGG (New Zeland Guidelines Group)	<a href="http://www.nzgg.org.nz">http://www.nzgg.org.nz</a>
	NICE (National Institute for Clinical Excell ence)	<a href="http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic">www.nice.org.uk/Guidance/Topic</a>
	SIGN (Scottish Intercollegiate Network)	<a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a>
Guías de práctica Clínica nacionales o iberoamericanas.	Guia Salud:	<a href="http://www.guiasalud.es/home.asp">http://www.guiasalud.es/home.asp</a>
	Redsalud	<a href="http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges_descargas.html">http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges_descargas.html</a>
	Cenetec	<a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html">www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html</a>
Bases de datos generales	PubMed:	<a href="http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi">http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi</a>
	Medline	<a href="http://WWW.NCBI.NIH.GOV">HTTP://WWW.NCBI.NIH.GOV</a>
	EMBASE	<a href="http://www.embase.com/">http://www.embase.com/</a>
	TripDatabase	<a href="http://www.tripdatabase.com/index.html">http://www.tripdatabase.com/index.html</a>



Fuentes opcionales para búsqueda complementaria de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
Organismos recopiladores de Guías	NeLH, National Electronic Library for Health:	<a href="http://www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.asp">http://www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.asp</a>
	CMA Infobase, Canadian Medical Association:	<a href="http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm">http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm</a>
Organismos que producen GPC	NHMRC, National Health and Medical Research Council:	<a href="http://nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm">http://nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm</a>
	ICSI, Institute for Clinical Systems Improvement:	<a href="http://www.icsi.org/guidelines_and_more/">http://www.icsi.org/guidelines_and_more/</a>
	AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality:	<a href="http://www.ahrq.gov/clinic/cpg_online.htm#Products">http://www.ahrq.gov/clinic/cpg_online.htm#Products</a>
	ACP, American College of Physicians:	<a href="http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/">http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/</a>
	ESC, European Society of Cardiology:	<a href="http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-">http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-</a>

ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 Guideline [Publication Type] #2 Guideline as Topic[MeSH] #3 Practice Guideline [Publication Type] #4 #1 OR #2 OR #3 149455 #5 Hepatitis C [MeSH] #6 Hepatitis C, Chronic [MeSH] #7 #5 OR #6 50751 #8 #4 AND #7 605 #9 limit published in the last 3 years
Referencias identificadas	157

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 guideline as topic #2 practice guideline/EXP #3 recommend* AND [embase]/lim AND [2009- 2011]/py #4 #1 OR #2 OR #3 #5 'hepatitis C #6 #4 AND #5

Referencias identificadas	21
---------------------------	----

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	"GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA" Hepatitis C
Referencias identificadas	1

ORGANISMO COMPILADOR	Hepatitis C
National Guideline Clearinghouse	1
National Electronic Library for Health	0
Catalogage et Indexation des Sites Médicaux	0
Infobase Canadian Medical Association	1
Guía Salud	1
German Agency for Quality in Medicine	1
CENETEC	1
ORGANISMO DESARROLLADOR	Hepatitis C
Guideline International Network	0
New Zealand Guidelines Group	2
National Institute for Clinical Excellence	0
Scottish Intercollegiate Network	1
Agency for Healthcare Research and Quality	0
American College of Physicians	2
WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	1
National Health and Medical Research Council	0
Institute for clinical Systems improvement	0
South African department of Health	0
Asociación española de gastroenterología	1*



Singapore Ministry of health Guidelines	0
TOTAL	19
* Es una GPC que aborda los dos temas	



#### ANEXO 4. Selección de guías de práctica clínica

Una vez realizada la búsqueda, se aplicó un filtro general mediante la herramienta 7 recomendada por la guía metodológica, excluyendo aquellas GPC que no cumplieran con uno o varios de los criterios definidos por la herramienta para una GPC, considerando además la relevancia del mismo; de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continúan en el proceso para la evaluación de calidad mediante el instrumento AGREEII.

Criterios definidos en la herramienta de tamización:

1. ¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?
2. ¿Es una GPC basada en la evidencia?  
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
3. ¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?
4. ¿Establece recomendaciones?
5. ¿Año de publicación  $\leq$  4 años?

La herramienta fue aplicada a 40 referencias identificadas en la búsqueda, posterior a la eliminación de duplicados. Los títulos de las 40 referencias (**R#**) se nombran a continuación. Las tablas siguientes muestran el resultado de la aplicación de la herramienta 7 de la guía metodológica.

**R2:** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015

**R6:** JSH guidelines for the management of hepatitis C virus infection (version 3)

**R7:** Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2014 in Japan

**R16:** Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts—2014

**R19:** Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era

**R21:** Recommendations for the use of hepatitis C virus protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C in VIH-infected persons. A position paper of the Italian Association for the Study of Infectious and Tropical Disease

**R31:** Argentine consensus on hepatitis C 2013



- R32:** Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C
- R37:** KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C
- R41:** Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection
- R52:** EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014
- R54:** Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy
- R64:** EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection
- R73:** Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF)
- R74:** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens
- R80:** Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch national guidelines
- R90:** Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement
- R97:** Updated recommendations for diagnosis and management of the US population for hepatitis C
- R101:** An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver
- R110:** Israeli guidelines for the treatment of chronic hepatitis C infection--2012 Israeli Association for the Study of the Liver
- R118:** Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection
- R120:** Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines
- R128:** SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection
- R137:** Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver
- R138:** Update of the Belgian Association for the Study of the Liver guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with protease inhibitors
- R141:** Japanese Society for Dialysis Therapy: clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C
- R144:** An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver
- R145:** Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts



**R147:** Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011

**R154:** Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office

**R157:** NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents

**R162:** Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis

**R165:** UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients

**R170:** 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines

**R179:** 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines

**R180:** Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

**R181:** Guía de práctica clínica Hepatitis B

**R182:** Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection

**R183:** JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1

**R184:** Management of hepatitis C A national clinical guideline

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R2: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R6: JSH guidelines for the management of hepatitis C virus infection (version 3)			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R7: Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2014 in Japan			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R16: Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts—2014			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R19: Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R21: Recommendations for the use of hepatitis C virus protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C in VIH-infected persons. A position paper of the Italian Association for the Study of Infectious and Tropical Disease			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R31: Argentine consensus on hepatitis C 2013			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?		No	Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R32: Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R37: KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R41: Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R52: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R54: Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R64: EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R73: Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF)			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R74: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R80: Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch national guidelines			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?		No	Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R90: Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Serviv+A91es Task Force recommendation statement			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R97: Updated recommendations for diagnosis and management of the US population for hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?		No	Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R101: An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R110: Israeli guidelines for the treatment of chronic hepatitis C infection--2012 Israeli Association for the Study of the Liver			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R118: Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R120: Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R128: SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R137: Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R138: Update of the Belgian Association for the Study of the Liver guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with protease inhibitors			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			El documento no pudo ser recuperado en texto completo	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R141: Japanese Society for Dialysis Therapy: clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?		No	Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R144: An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R145: Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			El documento no está publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R147: Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R154: Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisión sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R157: NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R162: Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?			Documento no publicado en inglés o español	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?				
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?				
¿Establece recomendaciones?				
Año de publicación > 2011				

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R165: UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R170: 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R179: 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines			<b>NO</b>
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R180: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C			<b>SI</b>
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

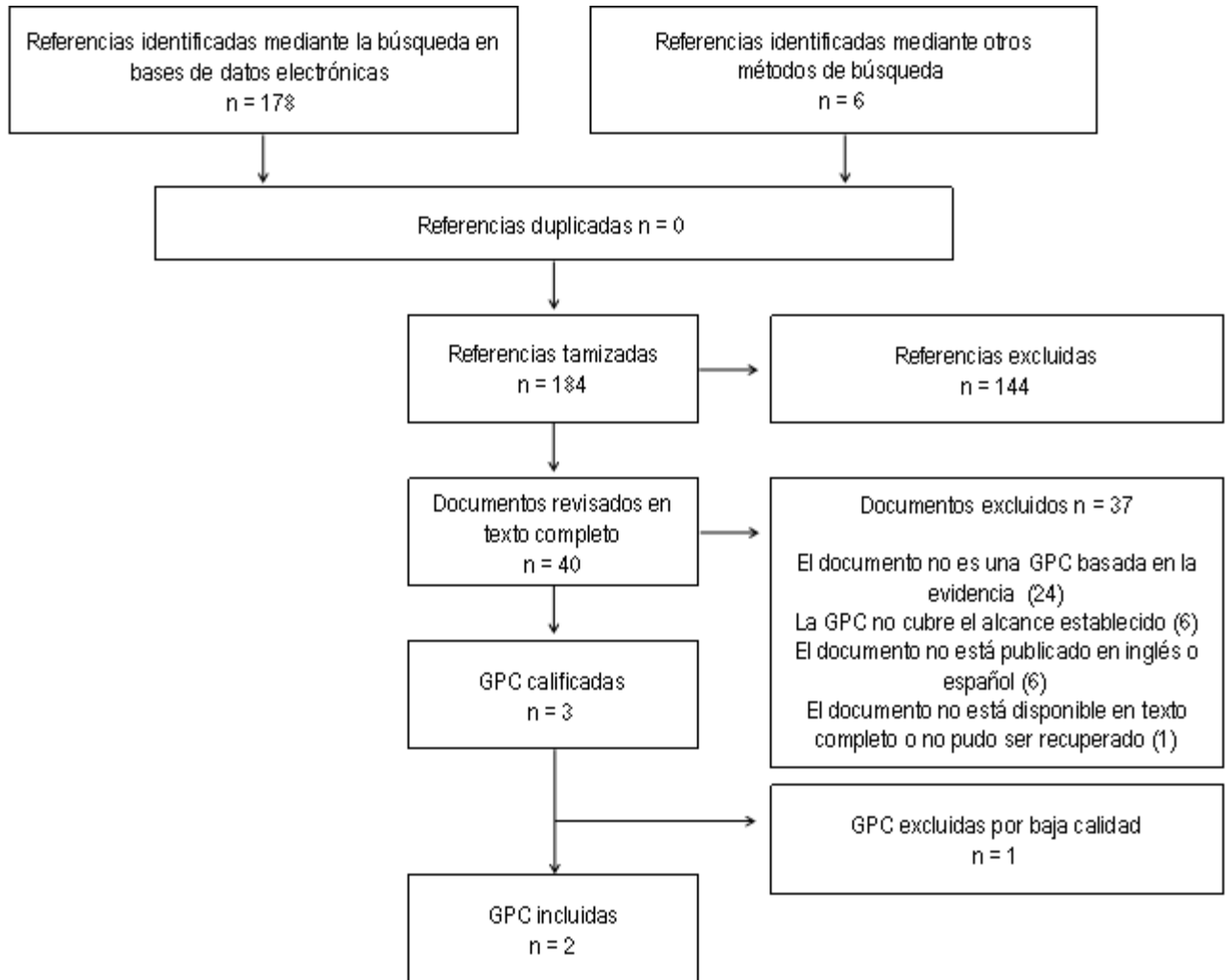
Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R181: Guía de práctica clínica Hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R182: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection			SI
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R183: JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1			<b>NO</b>
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?		No	Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R184: Management of hepatitis C A national clinical guideline			<b>SI</b>
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si		Convergencia entre los alcances (pertinencia).	
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	Si		¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas? Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	Si		Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).	
¿Establece recomendaciones?	Si		Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.	
Año de publicación > 2011	Si		Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.	

ANEXO 5. Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica





## ANEXO 6. Referencias excluidas en la selección de guías de práctica clínica

Se excluyeron 37 documentos revisados en texto completo, por los motivos que se presentan a continuación.

### El documento no es una GPC basada en la evidencia

1. Halota W, Flisiak R, Boron-Kaczmarek A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K, et al. Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts--2014. *Przegl Epidemiol.* 2014;68(3):469-6.
2. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. [Argentine consensus on hepatitis C 2013]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014 6/2014;44(2):154-73.
3. Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de MA, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2014 8/2014;13 Suppl 2:s4-66.:s4-66.
4. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin Mol Hepatol.* 2014 6/2014;20(2):89-136.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol.* 2014 8/2014;61(2):373-95.
6. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 6/2014;39(12):1363-75.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 2/2014;60(2):392-420.
8. Coco B, Caraceni P, Aghemo A, Bitetto D, Bruno R, Ciancio A, et al. Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF). *Dig Liver Dis.* 2014 1/2014;46(1):18-24.
9. Lamers MH, Broekman MM, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, van HB, et al. Treatment of hepatitis C monoinfection in adults--Dutch national guidelines. *Neth J Med.* 2013 9/2013;71(7):377-85.
10. Bragg J. Updated recommendations for diagnosis and management of the US population for hepatitis C. *J Am Osteopath Assoc.* 2013 6/2013;113(6):445-6.
11. Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de MA, Bessone F, Daruich J, Sanchez-Avila JF, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol.* 2013 3/2013;12 Suppl 2:s3-35.:s3-35.
12. Silva MO, Ridruejo E, Galdame O, Bessone F, Colombato L, Daruich J, et al. [Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012 9/2012;42(3):234-49.



13. Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol*. 2013 1/2013;48(1):1-12.
14. Alghamdi AS, Sanai FM, Ismail M, Alghamdi H, Alswat K, Alqutub A, et al. SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2012 9/2012;18 Suppl:S1-32.:S1-32.
15. Leroy V, Serfaty L, Bourliere M, Bronowicki JP, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int*. 2012 11/2012;32(10):1477-92.
16. Akiba T. Japanese Society for Dialysis Therapy: clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C. *Ther ApherDial*. 2012 8/2012;16(4):287-8.
17. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol*. 2012 6/2012;26(6):359-75.
18. Christensen PB, Clausen MR, Krarup H, Laursen AL, Schlichting P, Weis N. Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011. *DanMed J*. 2012 6/2012;59(6):C4465.
19. Yee HS, Chang MF, Pocha C, Lim J, Ross D, Morgan TR, et al. Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol*. 2012 5/2012;107(5):669-89.
20. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *AlimentPharmacol Ther*. 2012 3/2012;35(6):647-62.
21. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int*. 2012 2/2012;32 Suppl 1:2-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02703.x.:2-8.
22. Xunta de Galicia Consellería de Sanidad, Guía de práctica clínica Hepatitis C Actualización 2013, Santiago de Compostela, 2014.
23. JSH Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: A 2014 Update for Genotype 1. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2014 Jan;44 Suppl S1:59-70. PubMed PMID: 24397840. Epub 2014/01/09. eng.
24. Myers RP, Shah H, Burak KW, Cooper C, Feld JJ. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*. 2015 Jan-Feb;29(1):19-34. PubMed PMID: 25585348. Pubmed Central PMCID: PMC4334064. Epub 2015/01/15. eng.

#### **El documento no aborda el diagnóstico y el tratamiento de la hepatitis C en población general**

1. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR RecommRep*. 2015 6/5/2015;64(RR-03):1-137.



2. Berden FA, Kievit W, Baak LC, Bakker CM, Beuers U, Boucher CA, et al. Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. *NethJ Med.* 2014 10/2014;72(8):388-400.
3. Armignacco O, Andreoni M, Sagnelli E, Puoti M, Bruno R, Gaeta GB, et al. Recommendations for the use of hepatitis C virus protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C in VIH-infected persons. A position paper of the Italian Association for the Study of Infectious and Tropical Disease. *New Microbiol.* 2014 10/2014;37(4):423-38.
4. Muir AJ, Gong L, Johnson SG, Lee MT, Williams MS, Klein TE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 2/2014;95(2):141-6.
5. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013 9/3/2013;159(5):349-57.
6. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr GastroenterolNutr.* 2012 6/2012;54(6):838-55.

#### **El documento no está publicado en inglés o español**

1. Tanaka A. [JSH guidelines for the management of hepatitis C virus infection (version 3)]. *Nihon Rinsho.* 2015 2/2015;73(2):221-7.
2. Suzuki F. [Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2014 in Japan]. *Nihon Rinsho.* 2015 2/2015;73(2):215-20.
3. Vince A, Duvnjak M, Kurelac I. [Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection]. *Acta Med Croatica.* 2013 10/2013;67(4):329-38.
4. Zuckerman E, Safadi R, Oren R, Shibolet O, Baruch Y, Bruck R, et al. [Israeli guidelines for the treatment of chronic hepatitis C infection--2012 Israeli Association for the Study of the Liver]. *Harefuah.* 2012 12/2012;151(12):709-14, 19.
5. Halota W, Flisiak R, Boron-Kaczmarek A, Juszczak J, Cianciara J, Pawlowska M, et al. [Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts]. *Przegl Epidemiol.* 2012 2012;66(1):83-8.
6. Makara M, Horvath G, Gervain J, Par A, Szalay F, Telegdy L, et al. [Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis]. *Orv Hetil.* 2012 3/11/2012;153(10):375-94.

#### **El documento no está disponible en texto completo o no pudo ser recuperado**

1. Orlent H, Deltenre P, Francque S, Laleman W, Moreno C, Bourgeois S, et al. Update of the Belgian Association for the Study of the Liver guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with protease inhibitors. *Acta GastroenterolBelg.* 2012 6/2012;75(2):245-59.



ANEXO 7. Calificación de GPC AGREE II



# AGREE II

**Evaluación crítica de:  
180. Recommendations for Testing, Managing,  
and Treating Hepatitis C  
Utilizando el instrumento AGREE II**

Realizado con la herramienta online AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
40%	25%	26%	49%	12%	46%	25%	Sí - 0, Sí con modificaciones - 1, No - 3

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	7	5	7	3
Item 2	5	5	7	1
Item 3	7	6	7	1

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	5	2	1
Item 5	5	1	2	1
Item 6	7	6	7	1

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	4	1	2
Item 8	7	4	1	2
Item 9	6	2	1	3
Item 10	6	5	7	2
Item 11	5	6	6	2
Item 12	5	5	1	6
Item 13	7	1	4	1
Item 14	4	5	2	2

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	6	7	7	6
Item 16	6	6	7	6



Item 17	7	5	7	1
---------	---	---	---	---

*Dominio 5. Aplicabilidad*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	2	2	3
Item 19	5	1	2	2
Item 20	4	4	2	4
Item 21	2	1	1	1

*Dominio 6. Independencia editorial*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	7	4
Item 23	7	5	7	1

*Evaluación global*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	4	5	3	3

Realizado online en [www.agreertrust.org](http://www.agreertrust.org) 29 Diciembre de 2015



# AGREE II

**Evaluación crítica de:  
182. Guidelines for the screening, care and  
treatment of persons with hepatitis C infection  
Utilizando el instrumento AGREE II**

Realizado con la herramienta online AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG1	EG 2
85%	65%	88%	88%	64%	92%	83%	Sí - 3, Sí con modificaciones - 1, No - 0

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	5	7	5	7
Item 2	6	7	6	6
Item 3	7	7	3	7

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	6	3	3	6
Item 5	5	7	1	5
Item 6	7	7	3	6

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	7	6	7
Item 8	7	4	6	7
Item 9	7	5	6	6
Item 10	6	7	7	7
Item 11	7	7	6	6
Item 12	7	7	6	7
Item 13	7	7	7	7
Item 14	4	4	4	6

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	6	7
Item 16	6	7	6	7



Item 17	7	7	1	7
---------	---	---	---	---

*Dominio 5. Aplicabilidad*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	7	1	6
Item 19	5	6	1	6
Item 20	6	7	6	6
Item 21	5	3	3	4

*Dominio 6. Independencia editorial*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	4	7
Item 23	7	7	6	7

*Evaluación global*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	6	6	6

Realizado online en [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org) 29 Diciembre de 2015



# AGREE II

## Evaluación crítica de: 184. Management of hepatitis C Utilizando el instrumento AGREE II

Realizado con la herramienta online AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
82%	88%	81%	94%	57%	85%	79%	Sí - 2, Sí con modificaciones- 2, No - 0

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	6	7	4	7
Item 2	6	7	6	6
Item 3	6	7	3	6

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	7	6	7
Item 5	5	7	4	6
Item 6	7	7	5	7

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	5	7	2	7
Item 8	5	7	1	7
Item 9	5	7	6	6
Item 10	7	7	1	7
Item 11	6	7	6	6
Item 12	7	6	6	7
Item 13	7	7	7	7
Item 14	5	6	6	5

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	6	7
Item 16	6	7	6	6



Item 17	7	7	7	7
---------	---	---	---	---

*Dominio 5. Aplicabilidad*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	7	3	1
Item 19	6	4	5	5
Item 20	6	3	5	5
Item 21	5	2	4	5

*Dominio 6. Independencia editorial*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	1	7
Item 23	6	7	7	7

*Evaluación global*

	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	6	5	6

Realizado online en [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org) 29 Diciembre de 2015



## ANEXO 8. Resultados del consenso de expertos para la adopción

### 1. Recomendación

#### Tamización para identificar personas con infección por VHC

Se recomienda que una prueba serológica sea ofrecida a los individuos que hacen parte de poblaciones con alta prevalencia de VHC o a quienes han tenido historia de comportamientos o exposiciones de riesgo.

Calidad de la evidencia moderada

#### 1.1. Discusión del panel

El panel de expertos consideró que es pertinente adicionar a la recomendación de tamización para infección por el VHC, una nota aclaratoria que liste los comportamientos o exposiciones de riesgo, que configuran las indicaciones para realizar una prueba serológica. Para este efecto los miembros del panel consideraron apropiado complementar los factores de riesgo considerados por la OMS en la presente guía, con los publicados por el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), que son los siguientes:

- Cualquier persona que consuma drogas inyectables, incluso si solo lo hizo una vez o muchos años atrás
- Cualquier persona que tenga ciertas afecciones médicas, tales como enfermedad hepática crónica y VIH o SIDA
- Cualquier persona que haya recibido una donación de sangre o de órganos antes de 1992
- Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965
- Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática
- Trabajadores de la salud o seguridad que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante
- Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis
- Cualquier persona que haya nacido de una madre con hepatitis C



El panel propuso modificar en la indicación de tamización de pacientes trasplantados o transfundidos, la fecha límite de 1992 a 1996, teniendo en cuenta que fue a partir de 1996 que se implementó ampliamente en Colombia la prueba para detección de VHC en donantes.

## 1.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	1	8
0%	0%	0%	11%	89%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

## 1.3. Recomendación ajustada

Se recomienda que una prueba serológica sea ofrecida a los individuos que hacen parte de poblaciones con alta prevalencia de VHC o a quienes han tenido historia de comportamientos o exposiciones de riesgo.

Calidad de la evidencia moderada

*Se consideran comportamientos y exposiciones de riesgo:*

- *Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.*
- *Personas que se inyectan drogas.*
- *Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Niños nacidos de madres infectadas con VHC.*
- *Personas con infección VIH.*



- *Personas que han utilizado drogas intranasales.*
- *Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.*
- *Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965*
- *Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática*
- *Trabajadores de la salud o seguridad que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante*
- *Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis*

## 2. Recomendación

### Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC.

Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (TAN) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC sea realizada luego de una prueba serológica positiva para VHC, para establecer el diagnóstico de infección crónica por VHC.

Se sugiere realizar el TAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.

Calidad de la evidencia muy baja

#### 2.1. Discusión del panel

El panel de expertos no consideró que se requirieran ajustes de la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

El panel de expertos consideró pertinente incluir un diagrama de flujo que aclare la interpretación de las pruebas serológicas y las conductas a seguir ante los resultados, a los diversos usuarios de la guía, que incluyen personas no expertas en el diagnóstico y manejo de la infección por VHC.

## 3. Recomendación

Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.



Se recomienda la evaluación de la ingesta de alcohol para todas las personas con infección por VHC, seguida de la oferta de una intervención comportamental para la reducción de consumo de alcohol en personas con una ingesta de alcohol de moderada a alta.

Calidad de la evidencia moderada

### 3.1. Discusión del panel

El panel de expertos no consideró que se requirieran ajustes de la recomendación para su implementación en el contexto colombiano.

## 4. Recomendación

En contextos de recursos limitados, se sugiere que el índice de relación aminotransferasa / plaquetas (APRI) y FIB 4 sean utilizados para la evaluación de la fibrosis hepática, en lugar de otras pruebas no invasivas que requieren más recursos, tales como la elastografía o el FibroTest.

Calidad de la evidencia baja

### 4.1. Discusión del panel

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia de implementar en el contexto colombiano cada una de las pruebas diagnósticas recomendadas para la evaluación para el tratamiento, de las personas con HBC.

Los expertos del panel expusieron evidencia actual, consistente con la presentada por esta guía, que muestra que las características operativas de la elastografía transitoria (FibroScan) y del FibroTest, son mejores que las del índice APRI y del FIB4 para la evaluación de la fibrosis hepática en personas con HBC.

El panel consideró que en el contexto nacional es viable la implementación de estas tecnologías, y que es pertinente, dados los beneficios que representan para los pacientes, recomendarlas como la primera alternativa en este escenario clínico, y desarrollar estrategias para su implementación.

Se consideró que dadas las condiciones actuales de limitada disponibilidad de estas pruebas en muchas regiones del país, se debe recomendar como segunda opción la utilización del índice



APRI o el FIB 4 en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso a la elastografía transitoria o al FibroTest.

Los miembros del panel consideraron pertinente hacer explícitas las indicaciones de biopsia hepática e incluir en la recomendación la posibilidad de realizar pruebas complementarias invasivas, en caso de ser requeridas como resultado de la valoración por un experto, teniendo en cuenta que en el contexto colombiano es viable la implementación de la biopsia hepática dado la disponibilidad de la infraestructura, dispositivos médicos y personal médico entrenado requeridos.

#### 4.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	2	7
0%	0%	0%	22%	78%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

#### 4.3. Recomendación ajustada

Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) o el fibroTest para la evaluación de fibrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), con puntuación >2 en adultos, o pruebas FIB4. \*\*

Calidad de la evidencia baja

*\*\*Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas diagnósticas invasivas complementarias y así definir el inicio de la terapia farmacológica.*

*\*\* Las indicaciones para realizar biopsia hepática son:*

- Se debe considerar biopsia hepática en pacientes con resultados de elastografía transitoria y marcadores séricos directos discordantes, o puntaje intermedio de APRI; en quienes esta situación afecte la decisión clínica.*

- *La biopsia hepática debe ser considerada en pacientes en quienes una estadificación de la fibrosis más exacta pueda impactar decisiones de tratamiento.*
- *Los niños con anomalías clínicas o de ultrasonido, o con la ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) se debe considerar realizar biopsia hepática.*
- *La biopsia hepática debe realizarse si existe preocupación por causas adicionales de enfermedad hepática.*
- *La repetición de biopsia hepática debe considerarse en pacientes con enfermedad leve que permanecen sin tratamiento, si la progresión de la fibrosis hepática podría influir en la decisión de optar por la terapia antiviral.*
- *Se puede considerar la realización de biopsia en pacientes en quienes se requiera información adicional específica.*

*\*\*\* Se definen niveles de ALT persistentemente normales o anormales como tres determinaciones de ALT por encima o por debajo del límite superior de la normalidad, realizadas a intervalos no especificados durante un período de 6 a 12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses. Se consideran niveles intermitentes los que no son persistentemente normales o anormales.*

## 5. Recomendación

### Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.

Se recomienda evaluar a todos los adultos y niños con infección crónica por VHC, incluyendo personas que se inyectan drogas, para el tratamiento antiviral.

Calidad de la evidencia alta

#### 5.1. Discusión del panel

Los expertos del panel consideraron adecuado modificar la redacción de la recomendación sin cambiar su contenido, con el propósito de mejorar su comprensión por parte de los diversos usuarios de la guía.



El panel consideró pertinente incluir un cuadro aclaratorio que explique cuáles pruebas complementarias deben ser realizadas en el momento de hacer el diagnóstico de infección por VHC, teniendo en cuenta los requerimientos para implementar las recomendaciones de la guía respecto a la evaluación previa al inicio del tratamiento y respecto al tratamiento (evaluar el grado de la enfermedad hepática y conocer el genotipo viral), así como las consideraciones de la guía respecto a la asociación entre la infección por VHC y las infecciones por VHB y VIH.

### 5.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	1	8
0%	0%	0%	11%	89%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

### 5.3. Recomendación ajustada

Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.

Todos los pacientes con infección por VHC crónica, adultos y niños, incluyendo personas que se inyectan drogas, deben ser evaluados para definir el inicio del tratamiento antiviral \*\*.

Calidad de la evidencia moderada

*\*\* Se debe realizar estudio de carga de viral, genotipo, la presencia o no de fibrosis, definir si hay cirrosis compensada o descompensada, manifestaciones extrahepáticas de Hepatitis C y coinfecciones (VIH - VHB).*

## 6. Recomendaciones de esquemas de tratamiento

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia para el contexto colombiano, de incluir las recomendaciones de tratamiento, teniendo en cuenta que en el periodo posterior a la búsqueda de evidencia de la guía, se han reportado resultados de estudios que evalúan la efectividad y seguridad de nuevas alternativas terapéuticas, y que han mostrado beneficios que no han sido considerados por el GDG, dado que no estaban disponibles en el momento en el que se emitieron estas recomendaciones.



El panel consideró que es pertinente emitir recomendaciones *de novo*, con base en una revisión de efectividad y seguridad actualizada, de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la infección por VHC.

ANEXO 9. Resultados de la priorización de desenlaces

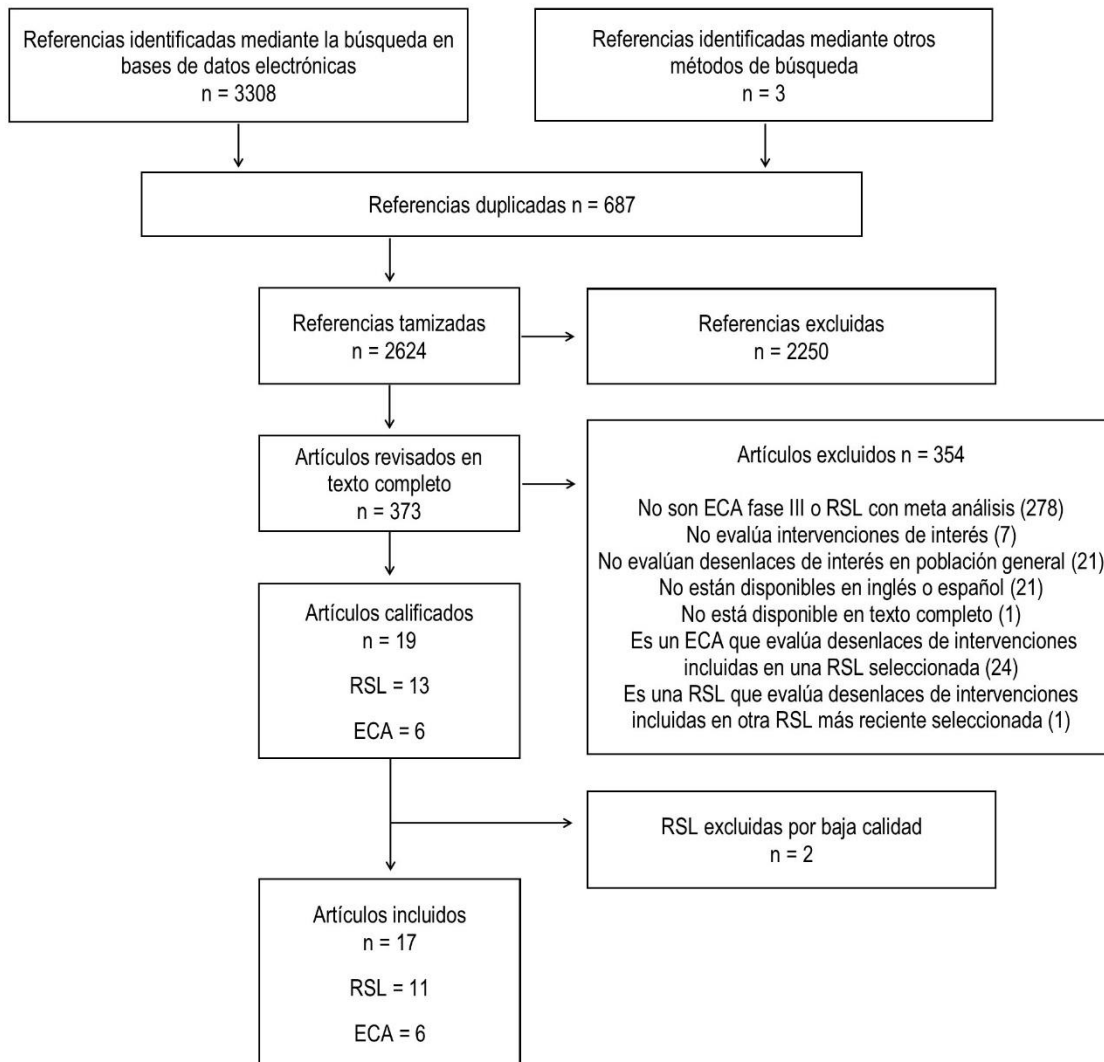
Desenlace	Evaluador 1	Evaluador 2	Mediana	Prioridad
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas	9	9	9	Crítico
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas	9	9	9	Crítico
Falla de la respuesta viral sostenida	8	9	8,5	Crítico
Respuesta viral temprana completa	8	4	6	Importante
Respuesta viral rápida	5	4	4,5	Importante
Todos los eventos adversos	6	7	6,5	Importante
Eventos adversos serios	9	9	9	Crítico
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento	7	9	8	Crítico
Mortalidad por todas las causas	8	9	8,5	Crítico
Mortalidad por causas relacionadas con el hígado	8	9	8,5	Crítico
Carcinoma hepatocelular	7	9	8	Crítico
Progresión a cirrosis	7	9	8	Crítico
Recaída	7	9	8	Crítico



ANEXO 10. Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento

Pendiente

ANEXO 11. Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento



ECA: Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria; RSL: Revisión sistemática de la literatura:



## ANEXO 12. Características de los estudios incluidos

### 1. Revisiones sistemáticas con meta análisis

Autor / año	País	No <sup>1</sup>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	AMSTAR
Manzano 2015 (21)	México	33	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TLV + PR</li> <li>BCV + PR</li> <li>TLV o BCV + PR</li> <li>PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> <li>Recaída</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	10/11
Park 2014 (22)	Estados Unidos	10	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TLV + PR</li> <li>BCV + PR</li> <li>PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	8/11
Hauser 2014 (24)	Croacia	27	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN alfa 2</li> <li>Peg-IFN alfa 2b</li> <li>Peg-IFN alfa 2a</li> <li>RBV</li> <li>IFN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> </ul>	10/11
Coppola 2014 (25)	Italia	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN alfa 2</li> <li>RBV</li> <li>BCV</li> <li>TLV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> </ul>	10/11
Chou 2013 (26)	Estados Unidos	90	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica previamente no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Peg-IFN alfa 2b</li> <li>Peg-IFN alfa 2a</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> </ul>	9/11

Autor / año	País	No <sup>1</sup>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	AMSTAR
Cooper 2012 (18)	Canadá	13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDV</li> <li>• SOF</li> <li>• PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS 12</li> </ul>	10/11
Koretz 2013 (27)	Estados Unidos	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica quienes no han respondido al tratamiento con IFN o han recaído</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas</li> <li>• Mortalidad por causas relacionadas con el hígado</li> <li>• Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>• Eventos adversos serios</li> <li>• Carcinoma hepatocelular</li> <li>• RVS 12</li> <li>• Progresión a cirrosis</li> </ul>	11/11
Yang 2013 (28)	China	22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TLV</li> <li>• PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS 24</li> <li>• Recaída</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>	9/11
Zhu 2016 (17)	China	22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FVD</li> <li>• TLV</li> <li>• SOF</li> <li>• LDV</li> <li>• SMV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS 24</li> <li>• RVS 12</li> </ul>	9/11



Autor / año	País	No <sup>1</sup>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	AMSTAR
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEC</li> <li>• DCV</li> <li>• BCV</li> <li>• PR</li> </ul>		
Suwanthawornkul 2015 (29)	Tailandia	16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMV</li> <li>• PR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RVS 24</li> <li>• RVS 12</li> </ul>	9/11
Chandar 2014 (23)	Estados Unidos	12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SOF</li> <li>• PR</li> <li>• RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla de la RVS 24</li> </ul>	10/11

RVS 24: Respuesta viral sostenida a las 24 semanas; RVS 12: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas; BCV: Boceprevir; TLV: Telaprevir; PR: Interferón pegilado + ribavirina; Peg-IFN: Interferón pegilado; RBV: Ribavirina; IFN: Interferón; SMV: Simeprevir; FVD: Faldaprevir; LDV: Ledipasvir; BEC: Beclabuvir; DCV: Daclatasvir

1. Número de estudios incluidos en la revisión
2. Desenlaces evaluados en la revisión que fueron priorizados como importantes o críticos



## 2. Ensayos clínicos controlados fase III

Autor / año	País	No <sup>1</sup>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	Riesgo de sesgo <sup>3</sup>
Ferenci, 2014 (14)	Austria	419	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OBV</li> <li>PTV</li> <li>r</li> <li>Dasabuvir</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 12</li> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	Bajo
Poordad, 2014 (16)	Estados Unidos	380	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 con cirrosis, previamente no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OBV</li> <li>PTV</li> <li>r</li> <li>Dasabuvir</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 12</li> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	Bajo
Kumada, 2015 (13)	Japón	321	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes japoneses con hepatitis C crónica de genotipo 1b, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OBV</li> <li>PTV</li> <li>r</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 12</li> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos serios</li> <li>Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento</li> </ul>	Bajo
Sulkowski, 2014 (19)	Estados Unidos	211	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SOF</li> <li>DCV</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 24</li> <li>RVS 12</li> </ul>	Bajo



Autor / año	País	No <sup>1</sup>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	Riesgo de sesgo <sup>3</sup>
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	
Lawitz, 2014 (20)	Estados Unidos	167	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SMV</li> <li>SOF</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 12</li> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	Bajo
Feld, 2014 (15)	Canadá	631	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OBV</li> <li>PTV</li> <li>r</li> <li>Dasabuvir</li> <li>RBV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RVS 12</li> <li>Recaída</li> <li>Eventos adversos de cualquier tipo</li> <li>Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento</li> <li>Eventos adversos serios</li> </ul>	Bajo

**RVS 24:** Respuesta viral sostenida a las 24 semanas; **RVS 12:** Respuesta viral sostenida a las 12 semanas; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina; **SOF:** Sofosbuvir; **SMV:** Simeprevir; **DCV:** Daclatasvir

- Número de pacientes incluidos en el ensayo
- Desenlaces evaluados en el ensayo que fueron priorizados como importantes o críticos
- Riesgo de sesgo para los desenlaces que fueron priorizados como críticos



### ANEXO 13. Listado de referencias excluidas

No es un ensayo clínico controlado de fase III o una revisión sistemática de la literatura con meta análisis

1. Cadth. Clinical review report. Sofosbuvir (Sovaldi -- Gilead Sciences Canada, Inc.) indication: chronic hepatitis C infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
2. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Mira JA, Tellez F, Marquez M, et al. A 24-week treatment strategy with pegylated interferon/ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 3-coinfected patients who achieved a rapid virologic response results in a high sustained virologic response rate. Clinical Infectious Diseases. 2014;58(1):130-3.
3. Cadth. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
4. Anonymous. A combination of ledipasvir and sofosbuvir (Harvoni) for hepatitis C. Medical Letter on Drugs & Therapeutics. 2014;56(1455):111-2.
5. Cadth. Interferon-free regimens for chronic hepatitis C genotype 1 (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
6. Cadth. Interferon-free regimens for genotype 1 chronic hepatitis C: a review of the clinical evidence and cost-effectiveness (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
7. Cadth. Pharmacoeconomic review report. Sofosbuvir (Sovaldi -- Gilead Sciences Canada, Inc.) indication: chronic hepatitis C infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
8. Cadth. Re-treatment with direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
9. Cadth. Retreatment, switching and extended therapy with boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C infection: a review of the clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).



10. Cadth. Simeprevir (Galexos -- Janssen Inc.) indication: chronic hepatitis C genotype 1 infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
11. Cadth. Treatments for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a review of evidence-based guidelines (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
12. El Sabaawy D, El-Haggar S, El-Bahrawy H, Waked I, El-Said H. A comparative study of variants of pegylated interferon alpha in treatment of chronic HCV patients. *APMIS*. 2015;123(6):482-9.
13. Haley SJ, Kreek MJ. A window of opportunity: maximizing the effectiveness of new HCV regimens in the United States with the expansion of the Affordable Care Act. *American Journal of Public Health*. 2015;105(3):457-63.
14. Martel-Laferriere V. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. *Evidence Based Medicine*. 2015;20(1):6.
15. Beste LA, Green PK, Ioannou GN. Boceprevir and telaprevir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(2):123-9.
16. Neukam K, Munteanu DI, Rivero-Juarez A, Lutz T, Fehr J, Mandorfer M, et al. Boceprevir or Telaprevir Based Triple Therapy against Chronic Hepatitis C in HIV Coinfection: Real-Life Safety and Efficacy. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2015;10(4):e0125080.
17. Ahmad T, Yin P, Saffitz J, Pockros PJ, Lalezari J, Shiffman M, et al. Cardiac dysfunction associated with a nucleotide polymerase inhibitor for treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2015;62(2):409-16.
18. Noell BC, Besur SV, deLemos AS. Changing the face of hepatitis C management - the design and development of sofosbuvir. *Drug design, development & therapy*. 2015;9:2367-74.
19. Vaisberg VV, Kim V, Ono SK, Mendes LC, Carrilho FJ. Comparison of chronic hepatitis C treatment efficacy in randomized controlled trials and real-life studies - Influence of study design in the sustained virological response: A systematic review of published literature. *Value in Health*. 2015;Conference:ISPOR 5th Latin America Conference Santiago Chile. Conference Start: 20150906 Conference End: 8. Conference Publication: (var.pagings). 18 (7) (pp A815).



20. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;61(1):41-5.
21. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM, Cure S, Negro F, Mullhaupt B, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in Swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2015;10(5):e0126984.
22. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64(8):1277-88.
23. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(6):397-406.
24. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(6):544-63.
25. Dan YY, Ferrante SA, Elbasha EH, Hsu TY. Cost-effectiveness of boceprevir co-administration versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin only for patients with hepatitis C genotype 1 in Singapore. *Antiviral Therapy*. 2015;20(2):209-16.
26. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(6):407-19.
27. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(4):376-83.
28. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA*. 2015;313(17):1736-44.
29. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2015;64(6):948-56.
30. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the



duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015;148(2):355-66.e1.

31. McCormack PL. Daclatasvir: a review of its use in adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs*. 2015;75(5):515-24.
32. Aghemo A, De Francesco R. Daclatasvir: a team player rather than a prima donna in the treatment of hepatitis C. *Gut*. 2015;64(6):860-2.
33. Nookathota M, Mukherjee S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in 2014. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014;7(4):499-505.
34. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Gane EJ, Bronowicki JP, Angus P, et al. Efficacy and safety of faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis or cirrhosis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2015;59(2):1282-91.
35. Kumar S, Jacobson IM. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatol*.61(1 Suppl):S91-7.
36. Gogela NA, Lin MV, Wisocky JL, Chung RT. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(1):68-78.
37. Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Brau N, et al. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection. *JAMA*. 2015;313(17):1728-35.
38. Cloherty G, Cohen D, Sarrazin C, Wedemeyer H, Chevaliez S, Herman C, et al. HCV RNA assay sensitivity impacts the management of patients treated with direct-acting antivirals. *Antiviral Therapy*. 2015;20(2):177-83.
39. Au TH, Destache CJ, Vivekanandan R. Hepatitis C therapy: Looking toward interferon-sparing regimens. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2015;55(2):e72-84; quiz e5-6.
40. Cento V, Di Paolo D, Di Carlo D, Micheli V, Tontodonati M, De Leonardis F, et al. Hepatitis C virus RNA levels at week-2 of telaprevir/boceprevir administration are predictive of virological outcome. *Digestive & Liver Disease*. 2015;47(2):157-63.



41. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *Journal of Hepatology*. 2014;60(4):748-56.
42. Brailion A. Interferon-free treatments against HCV are far from free. *Lancet*. 2015;386(9996):856.
43. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):705-13.
44. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis.[Erratum appears in *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1646; PMID: 26485330]. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86.
45. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
46. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-7.
47. Smith MA, Chan J, Mohammad RA. Ledipasvir-sofosbuvir: interferon-/ribavirin-free regimen for chronic hepatitis C virus infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(3):343-50.
48. Watanabe S, Kobayashi Y, Kawata K, Noritake H, Chida T, Nagasawa M, et al. Long-term pegylated interferon monotherapy following 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C virus genotype-1-infected slow responders. *Internal Medicine*. 2015;54(3):273-9.
49. Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Barreiro P, Soriano V. Long-term survival and liver-related events after pegylated interferon/ribavirin therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2015;20(1):65-72.
50. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at 24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(4):608-10.



51. Dubin PH, Sclair SN, Rico R, Boehme AK, Chen EY, Martin P, et al. Low SVR rates in clinical practice for treating genotype 1 chronic hepatitis C with protease inhibitors boceprevir and telaprevir. *Digestive Diseases & Sciences*. 2015;60(1):272-4.
52. Carvalho-Filho RJ, Feldner AC, Silva AE, Ferraz ML. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(2):408-22.
53. Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, Lim JK, De Salvia S, Okolicsanyi S, et al. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(2):175-83.
54. Anonymous. Chronic viral hepatitis. Treatment progress, hopes for cures. *Mayo Clinic Health Letter*. 2014;32(3):4-5.
55. Joshita S, Tanaka E. [Natural human IFNbeta and ribavirin combination therapy]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):273-9.
56. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(5):566-81.
57. Peter J, Nelson DR. Optimal interferon-free therapy in treatment-experienced chronic hepatitis C patients. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:65-70.
58. Boccaccio V, Bruno S. Optimal management of patients with chronic hepatitis C and comorbidities. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:35-43.
59. Bourliere M, Benali S, Ansaldi C, Le Folgoc G, Riso A, Lecomte L. Optimal therapy of genotype-2 chronic hepatitis C: what's new? *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:21-6.
60. Asselah T. Optimism for patients with genotype 4 HCV infection: clinical trials with direct-acting antivirals finally available. *Journal of Hepatology*. 2015;62(5):996-9.
61. Bari K, Sharma P. Combination of daclatasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotypes 1, 2, and 3. *Gastroenterology*. 2014;147(2):534-6.
62. Welch NM, Jensen DM. Pegylated interferon based therapy with second-wave direct-acting antivirals in genotype 1 chronic hepatitis C. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:11-7.
63. Floreani A. Perspectives of fixed daily dose of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(6):801-4.



64. Al-Bawardy B, Kim WR, Poterucha JJ, Gross JB, Charlton MR, Larson JJ, et al. Comparative effectiveness of telaprevir-based triple therapy in patients with chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc.* 89(5):595-601.
65. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt LA, et al. Prevalence of drug-drug interactions upon addition of simeprevir- or sofosbuvir-containing treatment to medication profiles of patients with HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS Research & Human Retroviruses.* 2015;31(2):189-97.
66. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L, Jr., Setze C, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology.* 2015;61(5):1523-32.
67. Iwasaki Y, Araki Y, Taniguchi H, Okamoto R, Kobashi H, Ikeda F, et al. Randomized trial of peginterferon alpha-2b plus low and escalating dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C with high viral load genotype 1. *Journal of Medical Virology.* 2015;87(4):625-33.
68. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology.* 60(1):37-45.
69. Vellopoulou A, van Agthoven M, van der Kolk A, de Knegt RJ, Berdeaux G, Cure S, et al. Cost utility of telaprevir-PR (peginterferon-ribavirin) versus boceprevir-PR and versus PR alone in chronic hepatitis C in The Netherlands. *Applied Health Economics & Health Policy.* 2014;12(6):647-59.
70. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for Medicaid Reimbursement of Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(3):215-23.
71. Jo YM, Lee SW, Han SY, Baek YH, Kim SY, Kim WJ, et al. Retreatment with peginterferon and ribavirin in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology.* 2015;21(6):1994-9.
72. Saab S, Gordon SC, Park H, Sulkowski M, Ahmed A, Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 40(6):657-75.
73. Akamatsu S, Hayes CN, Tsuge M, Murakami E, Hiraga N, Abe H, et al. Ribavirin dose reduction during telaprevir/ribavirin/peg-interferon therapy overcomes the effect of the ITPA gene polymorphism. *Journal of Viral Hepatitis.* 2015;22(2):166-74.



74. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):286-93.
75. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*.14(3):387-402.
76. Childs-Kean LM, Hand EO. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C infection. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(2):243-67.
77. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*.59(5):1692-705.
78. Manns MP, Fried MW, Zeuzem S, Jacobson IM, Forns X, Poordad F, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(4):366-75.
79. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(3):e90295.
80. Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs*. 2015;75(2):183-96.
81. Warren E, Wright A, Jones B. Cost-effectiveness of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C in Australia. *Value Health*.17(8):792-800.
82. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2015;68(5):543-9.
83. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology*. 2015;62(1):129-34.
84. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385(9973):1098-106.



85. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769-75.
86. Flamm SL, Muir AJ, Fried MW, Reddy KR, Nelson DR, Bzowej NH, et al. Sustained virologic response rates with telaprevir-based therapy in treatment-naïve patients evaluated by race or ethnicity. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(4):336-44.
87. Duan Z, Jia JD, Hou J, Lou L, Tobias H, Xu XY, et al. Current challenges and the management of chronic hepatitis C in mainland China. *J Clin Gastroenterol*.48(8):679-86.
88. Poole RM. Daclatasvir + asunaprevir: first global approval. *Drugs*.74(13):1559-71.
89. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther*.19(5):501-10.
90. Ferreira PR, Silva MH, Brandao-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(1):15-22.
91. Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]*. 2014; (2):[118 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014028643/frame.html>.
92. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*.59(6):2083-91.
93. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(9):619-29.
94. Eley T, He B, Chang I, Colston E, Child M, Bedford W, et al. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of asunaprevir, an HCV NS3 protease inhibitor. *Antiviral Therapy*. 2015;20(1):29-37.
95. Dhaliwal HS, Nampoothiri RV. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med*.370(16):1560-



96. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol.*61(2):435-8.
97. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, et al. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis.* 2015;22(3):254-62.
98. Shiffman ML, James AM, Long AG, Alexander PC. Treatment of chronic HCV with sofosbuvir and simeprevir in patients with cirrhosis and contraindications to interferon and/or ribavirin. *American Journal of Gastroenterology.* 2015;110(8):1179-85.
99. Almeida PR, Fonseca CB, Koch VW, Souza AM, Feltrin AA, Tovo CV. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2015;52(1):14-7.
100. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA.* 2015;313(12):1232-9.
101. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis.*27(1):36-45.
102. Virlogeux V, Pradat P, Bailly F, Funingana G, Goncalves F, Maynard M, et al. Boceprevir and telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C: virological efficacy and impact on kidney function and model for end-stage liver disease score. *Journal of Viral Hepatitis.* 2014;21(9):e98-e107.
103. Durante-Mangoni E, Parrella A, Iossa D, Andini R, Molaro R, Battimelli C, et al. Differential antiviral effects of pegylated interferon-alpha2a and pegylated interferon-alpha2b in chronic hepatitis C. *Clinical Drug Investigation.* 2014;34(12):871-8.
104. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. *Dig Dis Sci.*59(12):3043-52.
105. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;147(1):132-42.e4.



106. Quiles-Perez R, Munoz-de-Rueda P, Maldonado AM, Martin-Alvarez A, Quer J, Salmeron J. Effects of ribavirin monotherapy on the viral population in patients with chronic hepatitis C genotype 1: direct sequencing and pyrosequencing of the HCV regions. *Journal of Medical Virology*. 2014;86(11):1886-97.
107. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hezode C, Lawitz E, Bourliere M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology*. 2014;146(2):420-9.
108. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*.12(8):1349-59.e13.
109. Ceylan B, Arslan F, Aslan F, Yardimci C, Fincanci M, Özgünes N. Efficiency of second pegylated interferon and ribavirin combination treatment for the relapsed hepatitis C virus infection in low-income countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol*.26(4):493-4.
110. Frei P, Leucht AK, Held U, Kofmehl R, Manser CN, Schmitt J, et al. Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients. *Liver International*. 2014;34(4):551-7.
111. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1196-200.
112. Takita M, Hagiwara S, Kudo M, Kouno M, Chishina H, Arizumi T, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based antiviral treatment for elderly patients with hepatitis C virus. *Oncology*.87 Suppl 1:110-7.
113. Amador-Canizares Y, Martinez-Donato G, Alvarez-Lajonchere L, Vasallo C, Dausa M, Aguilar-Noriega D, et al. HCV-specific immune responses induced by C1GB-230 in combination with IFN-alpha plus ribavirin. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(1):148-62.
114. Aherfi S, Solas C, Motte A, Moreau J, Borentain P, Mokhtari S, et al. Hepatitis C virus NS3 protease genotyping and drug concentration determination during triple therapy with telaprevir or boceprevir for chronic infection with genotype 1 viruses, southeastern France. *Journal of Medical Virology*. 2014;86(11):1868-76.



115. Nishimata S, Tsutsumi N, Suzuki S, Nagao R, Kashiwagi Y, Kawashima H. Efficacy of re-treatment by peginterferon alpha-2a and ribavirin in a child with hepatitis C. *J Infect Chemother.*20(7):443-5.
116. Lim TR, Tan BH, Mutimer DJ. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. *Int J Antimicrob Agents.*43(1):17-25.
117. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, Bargery C, Moreea S, Alam S, et al. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: final results from the STEPS trial. *J Hepatol.*60(4):699-705.
118. Mangia A, Piazzolla V. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in phase II and III studies. *Digestive & Liver Disease.* 2014;46 Suppl 5:S179-85.
119. Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CE, Soares EC, Coelho HS, Ferreira PR, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2014;18(1):48-52.
120. Rosina F, Tosti ME, Borghesio E, Masocco M, Mele A, Coppola C, et al. Pegylated interferon alpha plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. *Digestive & Liver Disease.* 2014;46(9):826-32.
121. Thompson A, Devine S, Kattan M, Muir A. Prediction of treatment week eight response & sustained virologic response in patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin. *PLoS ONE [Electronic Resource].* 2014;9(8):e103370.
122. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, Lawitz EJ, Bourliere M, Everson GT, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *Journal of Hepatology.* 2014;60(3):490-9.
123. Koretz RLMD. Review: Telaprevir, boceprevir, simeprevir, or sofosbuvir improves response in HCV type 1 [Therapeutics]. *ACP Journal Club November.* 2014;161(10).
124. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut.* 2014;63(7):1150-8.
125. Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (CHC) infection in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis (Provisional



abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2014; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014069041/frame.html>.

126. Njei B. Sofosbuvir-ribavirin duo for chronic hepatitis C. *Connecticut Medicine*. 2014;78(6):355-6.
127. Rehan HS, Manak S, Yadav M. Supervised conventional interferon alpha2a in combination with ribavirin therapy is the preferred alternative for treatment of chronic hepatitis C. *Indian Journal of Pharmacology*. 2014;46(5):490-2.
128. Sefcik RK, Bichoupan K, Martel-Laferriere V, Odin JA, Liu LU, Perumalswami P, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected with hepatitis C virus genotype 4. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(11):1855-6.
129. Alberti A, Piovesan S. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: features of sofosbuvir and indications. *Digestive & Liver Disease*. 2014;46 Suppl 5:S174-8.
130. Mandorfer M, Payer BA, Niederecker A, Lang G, Aichelburg MC, Strassl R, et al. Therapeutic potential of and treatment with boceprevir/telaprevir-based triple-therapy in HIV/chronic hepatitis C co-infected patients in a real-world setting. *AIDS Patient Care & Stds*. 2014;28(5):221-7.
131. Huang CI, Huang CF, Huang JF, Dai CY, Yeh ML, Hsieh MY, et al. Treatment efficacy of pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with mixed genotype 1/2 infection. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;29(5):1012-8.
132. Heidrich B, Wiegand SB, Buggisch P, Hinrichsen H, Link R, Moller B, et al. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 with pegylated interferon alpha and ribavirin in a real world setting: relevance for the new era of DAA. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(10):e108751.
133. Pho MT, Linas BP. Valuing cure: bridging cost-effectiveness and coverage decisions for hepatitis C therapy. *Hepatology*. 2014;60(1):12-4.
134. Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 28(8):445-51.
135. Aghemo A, Colombo M. Hepatitis C genotype 3: a tough match for interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1125-7.



136. Asselah T. ABT-450 combined with ritonavir, in addition to ABT-333 and ribavirin: a race for an interferon-free regimen to cure HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2013;59(4):885-8.
137. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(1):16-27.
138. Feng B, Yang RF, Xie Q, Shang J, Kong FY, Zhang HY, et al. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:47.
139. Centre for R, Dissemination. All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: cost-effectiveness analyses (Provisional abstract). *NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)*. 2013;Other economic studies:bibliographic details. 2015 Issue 2.
140. Silva MO, Treitel M, Graham DJ, Curry S, Frontera MJ, McMonagle P, et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naïve subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):31-7.
141. Kwo PY. Boceprevir and treatment of chronic hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17(1):63-72.
142. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, El Khoury AC, Poordad F, Bronowicki JP, et al. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:190.
143. Tural C, Planas R. [Clinical use of telaprevir: stopping rules, predicting response, treatment length, and management of adverse effects]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31 Suppl 3:19-25.
144. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(2):86-96.
145. Aghemo A, Lampertico P. Commentary: absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(5):553-4.



146. Ferenci P, Rutter K. Commentary: durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-a2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral--authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(5):558.
147. Hu CC, Chien RN. Commentary: efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon-alpha in geriatric patients with chronic hepatitis C - authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(4):492.
148. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, Hanchate AD, Wong JB, Clark JA, et al. Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naive patients with chronic HCV genotype 1 infection in the veterans health administration. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(11):1503-10.
149. Lalezari J, Box T, O'Riordan W, Mehra P, Nguyen T, Poordad F, et al. IDX184 in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin for 2 weeks in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2013;18(6):755-64.
150. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Applied Health Economics & Health Policy*. 2013;11(1):65-78.
151. Franco S, Aparicio E, Parera M, Clotet B, Tural C, Martinez MA. IFNL4 ss469415590 variant is a better predictor than rs12979860 of pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy failure in hepatitis C virus/HIV-1 coinfecting patients. *AIDS*. 28(1):133-6.
152. Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, et al. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value in Health*. 2013;16(6):973-86.
153. Camma C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M, Enea M, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013;59(4):658-66.
154. Doyle JS, Aspinall E, Liew D, Thompson AJ, Hellard ME. Current and emerging antiviral treatments for hepatitis C infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):931-43.
155. Alisi A, Della Corte C, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Daclatasvir: a promising triple therapy for children with chronic hepatitis C. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(1):17-8.



156. Lee C. Daclatasvir: potential role in hepatitis C. Drug design, development & therapy. 2013;7:1223-33.
157. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. Journal of Hepatology. 2013;58(4):655-62.
158. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, Dulic M, Gschwantler M, Maieron A, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;38(2):118-23.
159. Firdaus R, Biswas A, Saha K, Mukherjee A, Chaudhuri S, Chandra A, et al. Impact of host IL28B rs12979860, rs8099917 in interferon responsiveness and advanced liver disease in chronic genotype 3 hepatitis C patients. PLoS One.9(6):e99126-e.
160. Hu CC, Lin CL, Kuo YL, Chien CH, Chen SW, Yen CL, et al. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;37(1):81-90.
161. Wisniewska-Ligier M, Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, Wozniakowska-Gesicka T. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2013;57(6):694-9.
162. Amir M, Rahman AS, Jamal Q, Siddiqui MA. End treatment response and sustained viral response in hepatitis C virus genotype 3 among Pakistani population. Annals of Saudi Medicine. 2013;33(6):555-8.
163. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang EZ, Spanks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(2):221-9.
164. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. New England Journal of Medicine. 2013;368(1):45-53.
165. Conti F, Vukotic R, Lorenzini S, Riili A, Cursaro C, Scuteri A, et al. Increase of ribavirin dose improves sustained virological response in HCV-genotype 1 patients with a partial response to peg-interferon and ribavirin. Ann Hepatol.13(2):196-203.



166. Sugimoto K, Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Ando K, Kim KI, et al. Factors of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy and mechanism of viral clearance. *Digestive Diseases*. 2013;31(5-6):421-5.
167. Adda N, Bartels DJ, Gritz L, Kieffer TL, Tomaka F, Bengtsson L, et al. Futility rules for telaprevir combination treatment for patients with hepatitis C virus infection. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(2):193-5.
168. Anonymous. Hepatitis C treatment options improving. *Mayo Clinic Health Letter*. 2013;31(1):4.
169. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N. Interferon-beta plus ribavirin therapy can be safely and effectively administered to elderly patients with chronic hepatitis C. *J Infect Chemother*.20(8):489-92.
170. Aronsohn A, Jensen D. Interferon-combination strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*. 2014;34(1):30-6.
171. Bourliere M, Wendt A, Fontaine H, Hezode C, Pol S, Bronowicki JP. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:46-55.
172. Grassi E, Aghemo A. How to optimize HCV therapy in genotype 2 patients. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:35-40.
173. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
174. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Haussinger D, et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(8):524-9.
175. Jin YJ, Lee JW, Lee JI, Park SH, Park CK, Kim YS, et al. Multicenter comparison of PEG-IFN alpha2a or alpha2b plus ribavirin for treatment-naïve HCV patient in Korean population. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:74.
176. Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, et al. New proposal for response-guided peg-interferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2013;85(9):1523-33.
177. Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SM, Hong LK, Huddleston L, et al. New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawai'i*



Journal of Medicine & Public Health : A Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health.  
2013;72(9 Suppl 4):6-13.

178. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918-29.

179. Jesudian AB, Jacobson IM. Optimal treatment with telaprevir for chronic HCV infection. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:3-13.

180. Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(7):1098-103.

181. Turnes J, Romero-Gomez M, Planas R, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, et al. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2013;36(9):555-64.

182. Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Sugimoto K, Kim SK, et al. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotypes 2a and 2b and high viral load. *Digestive Diseases*. 2013;31(5-6):426-33.

183. Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Prediction of treatment efficacy and telaprevir-resistant variants after triple therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):2862-8.

184. Turner SJ, Brown J, Paladino JA. Protease inhibitors for hepatitis C: economic implications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(9):739-51.

185. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2013;18(7):885-93.

186. Colson P, Bregigeon S, Tourres C, Solas C, Poizot-Martin I, Tamalet C. Relapse of hepatitis C virus after 14 months of sustained virological response following pegylated-interferon alpha plus ribavirin therapy in a human immunodeficiency virus type 1 infected patient. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(1):309-14.



187. McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology*. 2013;58(3):902-11.
188. Macias J, Rivero A. [Safety and efficacy of telaprevir in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31 Suppl 3:33-6.
189. Teixeira R, Nascimento Yde A, Crespo D. Safety aspects of protease inhibitors for chronic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(2):194-204.
190. Aghemo A, Colombo M. Selection of resistant-associated variants to the NS5A inhibitor daclatasvir: revenge of the hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2013;145(1):247-9.
191. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1867-77.
192. Hsu CS. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(7):678.
193. Sharma P. Sofosbuvir-based antiviral therapy for treatment naive hepatitis C genotypes 1, 2, and 3. *Gastroenterology*. 2013;145(1):245-7.
194. Asselah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2013;59(6):1342-5.
195. Jimenez Galan R, Albacete Ramirez A, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(3):231-47.
196. Dutilh JC, Arends JE. Successful treatment after short course of telaprevir-based therapy in chronic hepatitis C infected patient. *Netherlands Journal of Medicine*. 2013;71(7):391-2.
197. Dogan UB, Akin MS, Yalaki S. Sustained virological response based on the week 4 response in hepatitis C virus genotype 1 patients treated with peginterferons alpha-2a and alpha-2b, plus ribavirin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(11):1317-20.
198. Serranti D, Indolfi G, Resti M. New treatments for chronic hepatitis C: an overview for paediatricians. *World J Gastroenterol*. 20(43):15965-74.



199. Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(6):1000-7.
200. Dolton MJ, Ray JE, McLachlan AJ. Telaprevir and boceprevir: a potential role for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013;35(3):414-5.
201. Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013;59(2):205-12.
202. Jesudian AB, Jacobson IM. Telaprevir for chronic hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17(1):47-62.
203. Cabezas J, Crespo J, Selmo J, Luis Calleja J. [Telaprevir in treatment-naive patients with HCV mono-infection]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31 Suppl 3:7-13.
204. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(2):190-7.
205. Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis: a prospective clinical study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(9):1076-85.
206. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 95(1):78-88.
207. Bojovic K, Simonovic J, Katanic N, Milosevic I, Pesic I, Delic D, et al. The comparison of chronic hepatitis C treatment outcome between intravenous drug users and non-intravenous drug users. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2013;67(6):517-20.
208. Maekawa S, Enomoto N. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin: a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 49(1):163-4.
209. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(11):745-60.



210. Manns MP, McCone J, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, et al. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int.*34(5):707-19.

211. Brown K, LaBrie M, Coffin CS. Treatment of genotype 2 and genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection in human immunodeficiency virus positive patients. *Current HIV/AIDS Reports.* 2013;10(4):420-7.

212. Benito JM, Sanchez-Parra C, Maida I, Aguilera A, Rallon NI, Rick F, et al. Triple combination therapy for hepatitis C with telaprevir exhibits greater early antiviral activity than with boceprevir. *Antiviral Therapy.* 2013;18(5):709-15.

213. Pisabarro Blanco C, Alvarez Cuenllas B, Gutierrez Torices C, Linares Torres P, Vivas Alegre S. [Uncommon adverse effects after interferon therapy in patients with hepatitis C]. *Gastroenterología y Hepatología.* 2013;36(10):624-5.

214. Sroczyński G, Siebert U. Viral hepatitis: Cost-effectiveness of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2013;10(10):572-4.

215. Lin CC, Wu CH, Chen HL, Lin IT, Wang SY, Wang TE, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus mixed genotype infection. *Ann Hepatol.*13(4):350-5.

216. Terrault N, Reddy KR, Poordad F, Curry M, Schiano T, Juhl J, et al. Peginterferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C disease in HCV-HIV coinfecting liver transplant recipients. *Am J Transplant.*14(5):1129-35.

217. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Personalized cost-effectiveness of boceprevir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Digestive & Liver Disease.* 2014;46(10):936-42.

218. López-Sepúlveda R, García Collado C, Jiménez Morales A, Valencia Soto C, Calleja Hernández MÁ, Fernández-López C. Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual

Boceprevir and telaprevir safety in routine clinical practice. *Farm Hosp.*38(1):44-9.

219. Gordon SC, Reddy KR, Jacobson IM, Poordad F, Bronowicki JP, Bacon B, et al. Boceprevir plus peginterferon &#945;-2b/ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1: impact of baseline viral load on sustained virologic response. *J Clin Gastroenterol.*48(5):435-43.



220. Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann Hepatol.*13(5):525-32.
221. Bronowicki JP, Ratzu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2014;61(6):1220-7.
222. Adler H, Lambert JS. Daclatasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*8(7):725-38.
223. Iqbal S, Khalil Ur R, Sheikh MA, Arshad M. Response of different HCV genotypes to interferon therapy in different age groups of chronic hepatitis-C patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC.* 2014;26(3):310-5.
224. Traynor K. Effectiveness, costs weigh on HCV treatment decisions. *Am J Health Syst Pharm.*71(14):1156-7.
225. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.*39(5):478-87.
226. Colombo M, Peck-Radosavljevic M. Entering a new era in the treatment of hepatitis C. *Dig Liver Dis.*46 Suppl 5:S157-S.
227. El Naghi S, Abdel-Ghaffar TY, El-Karaksy H, Abdel-Aty EF, El-Raziky MS, Allam AA, et al. Safety and efficacy of Hansenula-derived PEGylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C Egyptian children. *World J Gastroenterol.*20(16):4681-91.
228. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol.*34(12):882-91.
229. Andronescu D, Diaconu S, Tiuca N, Purcarea RM, Andronescu CI. Hepatitis C treatment & management. *J Med Life.*7(1):31-6.
230. Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Expert Review of Antiinfective Therapy.* 2014;12(8):909-17.
231. Ioannou GN, Beste LA, Green PK. Similar effectiveness of boceprevir and telaprevir treatment regimens for hepatitis C virus infection on the basis of a nationwide study of veterans. *Clinical Gastroenterology & Hepatology.* 2014;12(8):1371-80.



232. Fernández Rodríguez CM, Gutierrez Garcia ML. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C

Impact of antiviral therapy on the natural history of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.*37(10):583-92.

233. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier AM, Cannesson A, Mourad A, et al. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: a modelling approach. *Dig Liver Dis.*46(2):157-63.

234. Anonymous. Sofosbuvir (Sovaldi) for chronic hepatitis C. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics.* 2014;56(1434):5-6.

235. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.*370(21):1993-2001.

236. Traynor K. Sofosbuvir approved for chronic hepatitis C infection. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2014;71(2):90.

237. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.*21(11):762-8.

238. Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs.* 2014;74(10):1127-46.

239. Keating GM, Vaidya A. Sofosbuvir: first global approval. *Drugs.* 2014;74(2):273-82.

240. Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine.* 2014;161(8):546-53.

241. Anonymous. Sovaldi ushers in wave of costly hepatitis C drugs. *Managed Care.* 2014;23(1):51.

242. Suzuki K, Tamano M, Katayama Y, Kuniyoshi T, Kagawa K, Takada H, et al. Study of pruritus in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.*20(47):17877-82.

243. Deneke MG, Dranoff JA, Duarte-Rojo A. [Successful eradication of genotype 4 HCV with telaprevir-based triple antiviral therapy]. *Revista de Gastroenterología de México.* 2014;79(1):64-6.



244. Tamai H, Mori Y, Shingaki N, Kawashima A, Tsukuda H, Higashi K, et al. Low-dose pegylated interferon- $\alpha$  plus ribavirin therapy for elderly and/or cirrhotic patients with HCV genotype-1b and high viral load. *Antivir Ther.*19(1):107-15.
245. Brulotte N, Hahn H, Lee M. Sustained virological response after 4 weeks of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in an Asian patient with genotype 1 chronic hepatitis C and IL28B genotype CC. *Dig Dis Sci.*59(4):737-9.
246. Zimmer-Rapuch S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. New therapies for hepatitis C: considerations in patients with renal impairment. *Drugs.*74(12):1307-13.
247. Saxena V, Manos MM, Yee HS, Catalli L, Wayne E, Murphy RC, et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.*39(10):1213-24.
248. Talal AH, Dimova RB, Zhang EZ, Jiang M, Penney MS, Sullivan JC, et al. Telaprevir-based treatment effects on hepatitis C virus in liver and blood. *Hepatology.*60(6):1826-37.
249. Sugawara K, Inao M, Nakayama N, Mochida S. Telaprevir-induced, but not pegylated interferon-associated, retinopathy as a noteworthy adverse effect during triple antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.*49(2):363-8.
250. Carosi G, Bruno R, Cariti G, Nasta P, Gulminetti R, Galli M, et al. OPERA: use of pegylated interferon plus ribavirin for treating HCV-HIV coinfection in interferon-naive patients. *Antivir Ther.*19(8):735-45.
251. Feld JJ. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C? *Antiviral Res.*105:32-8.
252. Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Intern Med.*174(7):1170-1.
253. Rosina F, Tosti ME, Borghesio E, Masocco M, Mele A, Coppola C, et al. Pegylated interferon  $\alpha$  plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. *Dig Liver Dis.*46(9):826-32.
254. Younossi Z, Henry L. The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.*46 Suppl 5:S186-96.



255. Labarga P, Fernández-Montero JV, López M, Barreiro P, de Mendoza C, Sierra-Enguita R, et al. Progression to advanced liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients and prioritization of new hepatitis C therapies. *Antivir Ther.*19(8):799-803.
256. Covolo L, Bibert S, Donato F, Bochud PY, Lagging M, Negro F, et al. The novel ss469415590 variant predicts virological response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther.*39(3):322-30.
257. Eley T, Sevinsky H, Huang SP, He B, Zhu K, Kandoussi H, et al. The pharmacokinetics of daclatasvir and asunaprevir administered in combination in studies in healthy subjects and patients infected with hepatitis C virus. *Clin Drug Investig.*34(9):661-71.
258. van der Meer AJ, Feld JJ, Zeuzem S, Janssen HL. Reply to: Evidence recommending antiviral therapy in hepatitis C. *J Hepatol.*60(5):1102-3.
259. Furusyo N, Ogawa E, Murata M, Toyoda K, Ohnishi H, Eiraku K, et al. Therapeutic drug monitoring of telaprevir in chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother.*69(2):483-90.
260. Toussaint-Miller KA, Andres J. Treatment Considerations for Unique Patient Populations With HCV Genotype 1 Infection. *Annals of Pharmacotherapy.* 1015;49(9):1015-30.
261. Simeprevir (Olysio) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther.*56(1433):1-3.
262. Traynor K. Simeprevir approved for hepatitis C virus infection. *Am J Health Syst Pharm.*71(1):6-.
263. Lam B, Henry L, Younossi Z. Sofosbuvir (Sovaldi) for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Clin Pharmacol.*7(5):555-66.
264. Bourlière M, Oules V, Ansaldo C, Adhoute X, Castellani P. Sofosbuvir as backbone of interferon free treatments. *Dig Liver Dis.*46 Suppl 5:S212-20.
265. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother.*15(1):121-30.
266. Jadoon SA, Jadoon HA, Nazar HS. Treatment of chronic hepatitis-C with standard interferon and ribavirin. *J Ayub Med Coll Abbottabad.*26(2):212-5.
267. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, Tizzard SA, Mulla S, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child.*99(6):505-10.



268. Rehan HS, Manak S, Yadav M. Supervised conventional interferon &#945;2a in combination with ribavirin therapy is the preferred alternative for treatment of chronic hepatitis C. *Indian J Pharmacol.*46(5):490-2.
269. Smith ZM, Brussman K, Nadir A. Treatment of hepatitis C with the earliest protease inhibitor-based therapy. *Mayo Clin Proc.*89(9):1319-20.
270. Kyvernitakis A, Jabbour E, Torres HA. Sustained virologic response after 6 weeks of therapy with a first-generation hepatitis C virus protease inhibitor. *Clin Infect Dis.*58(9):1342-4.
271. Deng Y, Wang CC, Choy KW, Du Q, Chen J, Wang Q, et al. Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene.*538(2):217-27.
272. Sood A, Midha V, Goyal O, Hissar S, Sharma SK, Khanna P. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin in treatment-naïve &#039;real-life&#039; patients in India. *Indian J Gastroenterol.*33(4):343-9.
273. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, et al. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antivir Ther.*19(5):479-90.
274. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.*61(6):1247-52.
275. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, Jacobson IM, Nelson D, DeSouza C, et al. VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*26(7):761-73.
276. Centre for R, Dissemination. Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (CHC) infection in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects.* 2015;2:2.
277. Ceylan B, Arslan F, Yardimci C, Fincanci M, Ozgunes N. Efficiency of second pegylated interferon and ribavirin combination treatment for the relapsed hepatitis C virus infection in low-income countries.[Erratum appears in *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Feb;27(2):191 Note: Arslan, Ferhat [corrected to Arslan, Ferhat]]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2014;26(4):493-4.



278. Buti M, Gros B, Oyagüez I, Casado MA, Andrade RJ, Serra MA, et al. Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente

Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients. *Farm Hosp.*38(5):418-29.

### No evalúa intervenciones de interés

1. Lamers MH, Broekman M, Drenth PHJ, Gluud C. Aminoadamantanes versus other antiviral drugs for chronic hepatitis C [Systematic Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;11:11.
2. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(27):2599-607.
3. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(27):2608-17.
4. Wyles DL, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Shiffman ML, Pol S, Herring RW, et al. All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 HCV infection. *Hepatology.* 2014;60(1):56-64.
5. Hauser G, Awad T, Thorlund K, timac D, Mabrouk M, Gluud C. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2014; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005642.pub3/abstract>.
6. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Mullhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(7):630-9.
7. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, et al. Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2013;37(11):1065-73.



## No evalúa los desenlaces de interés en el tratamiento de la hepatitis C en población general

1. Dieterich D, Nelson M, Soriano V, Arasteh K, Guardiola JM, Rockstroh JK, et al. Faldaprevir and pegylated interferon alpha-2a/ribavirin in individuals co-infected with hepatitis C virus genotype-1 and HIV. *AIDS*. 2015;29(5):571-81.
2. Nguyen NH, McCormack SA, Vutien P, Yee BE, Devaki P, Jencks D, et al. Meta-analysis: superior treatment response in Asian patients with hepatitis C virus genotype 6 versus genotype 1 with pegylated interferon and ribavirin. *Intervirolgy*. 2015;58(1):27-34.
3. Feld JJ, Jacobson IM, Jensen DM, Foster GR, Pol S, Tam E, et al. Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):294-302.
4. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E. Systematic review with meta-analysis: Comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;42(1):12-9.
5. Centre for R, Dissemination. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2015;2:2.
6. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):762-70.e2; quiz e11-2.
7. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, et al. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(3):313-22.
8. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015;61(6):1798-808.
9. Gane EJ, Rouzier R, Wiercinska-Drapalo A, Larrey DG, Morcos PN, Brennan BJ, et al. Efficacy and safety of danoprevir-ritonavir plus peginterferon alfa-2a-ribavirin in hepatitis C virus genotype 1 prior null responders. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2014;58(2):1136-45.



10. Yang Z, Zhuang L, Yang L, Liu C, Lu Y, Xu Q, et al. Efficacy and safety of peginterferon plus ribavirin for patients aged > 65 years with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clinics & Research in Hepatology & Gastroenterology*. 2014;38(4):440-50.
11. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
12. Fernandez-Rodriguez CM, Morillas RM, Masnou H, Navarro JM, Barcena R, Gonzalez JM, et al. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2014;37(1):1-8.
13. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1579-87.
14. Brew IF, Butt C, Wright N. Can antiviral treatment for hepatitis C be safely and effectively delivered in primary care?: a narrative systematic review of the evidence base. *British Journal of General Practice*. 2013;63(617):e842-51.
15. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *Journal of Hepatology*. 2013;58(4):646-54.
16. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1035-44.e5.
17. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, et al. Lead-in treatment with interferon-beta/ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;28(3):443-9.
18. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Christophorou D, et al. Pegylated interferon-alpha2a and ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(3):263-77.



19. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(7):961-7.
20. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology*.146(5):1240-8.
21. Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L, Loveman E. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2014;18(65):i-xxii, 1-202.

**Es un ensayo clínico controlado que evalúa desenlaces de intervenciones incluidas en una RSL seleccionada**

1. Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N, et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *Antiviral Therapy*. 2014;19(5):491-9.
2. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):714-25.
3. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(6):645-53.
4. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015;62(1):25-30.
5. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(1):27-35.



6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-98.
7. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):200-9.
8. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoué T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):219-27.
9. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014;146(3):744-53.e3.
10. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(1):81-7.e4; quiz e5.
11. Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *Journal of Dermatology*. 2013;40(8):587-95.
12. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1879-88.
13. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-93.
14. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):34-44.
15. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *Journal of Hepatology*. 2014;60(4):741-7.



16. Lagging M, Rembeck K, Rauning Buhl M, Christensen P, Dalgard O, Farkkila M, et al. Retreatment with peg-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection with prior relapse. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013;48(7):839-47.
17. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *Journal of Hepatology*. 2013;58(4):663-8.
18. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, Yalaki S. The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(9):1082-5.
19. Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(5):941-53.
20. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.
21. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
22. Cheng J, Wang Y, Hou J, Luo D, Xie Q, Ning Q, et al. Peginterferon alfa-2b in the treatment of Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *J Clin Virol*. 61(4):509-16.
23. Sood A, Midha V, Goyal O. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Annals of Hepatology*. 2014;13(5):503-9.
24. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology*. 147(2):366-76.e6.



Es una revisión sistemática que evalúa desenlaces de intervenciones incluidas en otra revisión sistemática más reciente seleccionada

1. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *Qjm*. 2015;108(4):299-306.

No está disponible en texto completo

1. Ilyas JA, Vierling JM. An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(1):17-38.

No está publicado en inglés o español

1. Suzuki S, Izumi N. [A triple combination therapy of simeprevir, pegylated-interferon and ribavirin with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):266-72.
2. Pyadushkina EV, Avxentyeva MV, Omelyanovsky VV, Khachatryan GR. [Clinical and Economic Analysis of Alternative Schemes of Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Patients Who Did Not Answer to the Prior Therapy, in the Russian Federation]. *Ekspierimental'Naia i Klinicheskaia Gastroenterologija*. 2015(3):55-65.
3. Mochida S. [Combined telaprevir plus ribavirin and pegylated interferon therapy for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):259-65.
4. Zhdanov KV, Gusev DA, Kozlov KV, Shishkin MK, Sukachev VS, Shakhmanov DM, et al. [Effectiveness and safety of antiviral therapy of military personnel suffering from chronic hepatitis C]. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 2015;336(4):44-9.
5. Suzuki F. [Interferon-free treatment for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):285-91.
6. Anonymous. [Chronic hepatitis C. Interferon free therapy also in patients with liver cirrhosis]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2014;156(21-22):97.



7. Horvath G, Halasz T, Makara M, Hunyady B. [New era in the treatment of chronic hepatitis C - novel direct acting antivirals]. *Orvosi Hetilap*. 2015;156(21):841-8.
8. Oze T, Hiramatsu N, Takehara T. [Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):249-58.
9. Amano M, Ishikawa H. [Pharmacological properties and clinical efficacy of daclatasvir (Daklinza) and asunaprevir (Sunvepra)]. *Nippon Yakurigaku Zasshi - Folia Pharmacologica Japonica*. 2015;145(3):152-62.
10. Duh D, Van Genechten D. [Sofosbuvir (Sovaldi), oral administration]. *Journal de Pharmacie de Belgique*. 2015(1):61-3.
11. Rao H, Yang R, Shang J, Xu X, Chen X, Dou X, et al. [The efficacy and prognostic predictors of different treatment courses with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination in recurrent chronic hepatitis C patients]. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine*. 2015;54(8):699-704.
12. Rodrigues MP, Vianna CM, Mosegui GB, Costa e Silva FV, Peregrino AA, Jardim FN. [Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in slow virologic responders coinfecting with HIV]. *Cadernos de Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S146-58.
13. Liu B, Cai WP, Hu FY, Xu M, Lan Y, Tang XP. [Differential response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C and HIV/HCV co-infected patients]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2013;21(11):829-33.
14. Yan SS, Xu DH, Zhang PJ, Yin J, Wang P, Wang X. [Meta-analysis of the efficacy and safety of telaprevir combined with peginterferon alfa plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2013;21(7):506-9.
15. Kekez AJ. [Treatment of viral hepatitis in children]. *Acta Medica Croatica*. 2013;67(4):303-9.
16. Bakulin IG, Kiseleva AV. [Triple therapy for chronic hepatitis C: practical aspects]. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(11):91-9.
17. Tusnadi A, Szabo A. [What is expected from the novel triple combination antiviral treatment of patients infected with hepatitis C virus genotype 1?]. *Orvosi Hetilap*. 2013;154(7):257-61.



18. Wang M, Zheng W, Zhang H, Li Z, Jiang D, Liu Y, et al. [Short-term curative effect of ribavirin combination therapy with pegylated interferon alfa-2a vs. interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih.* 2014;22(4):255-9.
19. Anonymous. [Therapy spectrum in hepatitis C extended. Newer NS3/4A protease inhibitor in chronic hepatitis C-GT1/4 infection]. *MMW Fortschritte der Medizin.* 2014;156 Suppl 1:53.
20. Burnevich EZ. [Simeprevir in combination with pegylated interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin in the treatment of naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C]. *Ter Arkh.*86(11):105-14.
21. Zimmermann HW, Tacke F. [The beginning of the end for interferon therapy? - novel interferon-free treatment options for hepatitis C]. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2014;52(5):450-2.

#### **Es una revisión sistemática que no cumplió criterios de calidad**

1. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2014;44(2):145-51. PubMed PMID: 25034873.
2. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology.* 2013;48(2):254-68. PubMed PMID: 22790350.







CRITERIO	Suwanthawornkul 2015 (21)	Coppola 2014 (25)	Yang 2013 (28)	Cooper 2012 (18)	Park 2014 (22)	Minami 2013 (30)	Manzano 2015 (21)	Zhu 2016 (17)	Hauser 2014 (24)	Chou 2013 (26)	Koretz 2013 (27)	Chandar 2014 (23)	Liu 2014 (31)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades</li> </ul>													
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión).</li> <li>Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios</li> </ul>	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.</li> </ul>	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO

CRITERIO	Suwanthawornkul 2015 (21)	Coppola 2014 (25)	Yang 2013 (28)	Cooper 2012 (18)	Park 2014 (22)	Minami 2013 (30)	Manzano 2015 (21)	Zhu 2016 (17)	Hauser 2014 (24)	Chou 2013 (26)	Koretz 2013 (27)	Chandar 2014 (23)	Liu 2014 (31)
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I<sup>2</sup>).</li> <li>Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).</li> </ul>	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</li> </ul>	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</li> </ul>	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Calificación global</b>	<b>9/11</b>	<b>10/11</b>	<b>9/11</b>	<b>10/11</b>	<b>8/11</b>	<b>6/11</b>	<b>10/11</b>	<b>9/11</b>	<b>10/11</b>	<b>9/11</b>	<b>11/11</b>	<b>10/11</b>	<b>7/11</b>

■ Revisiones incluidas    
 ■ Revisiones no incluidas por baja calidad



Dominio	Ferenci, 2014 (14)	Poordad, 2014 (16)	Kumada, 2015 (13)	Sulkowski, 2014 (19)	Lawitz, 2014 (20)	Feld, 2014 (15)
<b>Sesgo de selección</b>						
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Sesgo de realización</b>						
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
<b>Sesgo de detección</b>						
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
<b>Sesgo de desgaste</b>						
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Sesgo de notificación</b>						
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
<b>Otros sesgos</b>						
Ninguno identificado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

DO: Para desenlaces objetivos; DS: Para desenlaces subjetivos



ANEXO 15. Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica

GENOTIPO 1

### Faldaprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** FVD + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FVD + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	muy serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.61</b> (1.74 a 7.51)	<b>4 menos por 1000</b> (de 2 menos a 8 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FVD + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>3</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 1.40</b> (0.14 a 13.57)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 14 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.72</b> (1.21 a 10.63)	<b>4 menos por 1000</b> (de 1 menos a 11 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 1.43</b> (0.08 a 22.74)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 23 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **FVD:** Faldaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable



## Telaprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** TLV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.77</b> (1.61 a 1.95)	<b>2 menos por 1000</b> (de 2 menos a 2 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad muy importante



**Pregunta:** TLV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. Internal Medicine. 2013;52(6):653-60. PubMed PMID: 23503406.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 3.81</b> (2.43 a 5.96)	<b>4 menos por 1000</b> (de 2 menos a 6 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes no tratados previamente (seguimiento: mediana 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 2.90</b> (2.36 a 3.56)	<b>3 menos por 1000</b> (de 2 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 8.17</b> (5.61 a 11.91)	<b>8 menos por 1000</b> (de 6 menos a 12 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recaída en pacientes previamente tratados y no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 0.40</b> (0.24 a 0.66)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 1 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Recaída en pacientes no tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 0.48</b> (0.22 a 1.04)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 1 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída en pacientes tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>3</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 0.33</b> (0.12 a 0.94)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes tratados y no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.45</b> (1.12 a 1.87)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes no tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>4</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.21</b> (0.89 a 1.66)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.98</b> (1.25 a 3.14)	<b>2 menos por 1000</b> (de 1 menos a 3 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad muy importante
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable
3. Se evidencia heterogeneidad importante
4. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere daño apreciable



**Pregunta:** TLV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics. 2014;39(1):14-24. PubMed PMID: 24237070.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.62</b> (1.47 a 1.78)	<b>2 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 3.85</b> (3.03 a 4.90)	<b>4 menos por 1000</b> (de 3 menos a 5 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.31</b> (0.83 a 1.94)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 3.00</b> (2.08 a 4.33)	<b>3 menos por 1000</b> (de 2 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable



**Pregunta:** TLV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.42</b> (2.03 a 5.75)	<b>3 menos por 1000</b> (de 2 menos a 6 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	muy serio <sup>2</sup>	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 2.22</b> (0.99 a 4.96)	<b>2 menos por 1000</b> (de 1 menos a 5 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia de meta análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.49</b> (0.72 a 18.16)	<b>3 menos por 1000</b> (de 1 menos a 18 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia de meta análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 2.33</b> (0.86 a 5.65)	<b>2 menos por 1000</b> (de 1 menos a 6 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable



## Sofosbuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** SOF + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía (revisiones sistemáticas) :** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.41</b> (1.61 a 12.04)	<b>4 menos por 1000</b> (de 2 menos a 12 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.48</b> (2.07 a 9.68)	<b>4 menos por 1000</b> (de 2 menos a 10 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
n/r	ensayos aleatorios	muy serio <sup>1</sup>	serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.69</b> (1.20 a 17.05)	<b>5 menos por 1000</b> (de 1 menos a 17 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	muy serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.51</b> (1.40 a 14.76)	<b>5 menos por 1000</b> (de 1 menos a 15 menos ) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección y riesgo alto de sesgo de desgaste
2. Valor de I2 > 30%
3. No se proporcionó ninguna explicación



**Pregunta:** SOF + PR (12 semanas) comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + PR (12 semanas)	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes sin tratamiento previo (seguimiento: media 24 semanas)												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta	34/350 (9.7%)	n/r	<b>RR 0.28</b> (0.20 a 0.38)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina



**Pregunta:** SOF + RBV (24 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (24 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados, intolerantes al IFN												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	35/139 (25.2%)	n/r	<b>RR 0.25</b> (0.19 a 0.34)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina



## Ledipasvir / sofosbuvir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** LDV + SOF + PR comparado con LDV + SOF en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LDV + SOF + PR	LDV + SOF	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 0.99</b> (0.37 a 2.67)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia de meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 0.75</b> (0.12 a 3.10)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **LDV:** Ledipasvir; **SOF:** Sofosbuvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina.



1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

**Pregunta:** LDV + SOF + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. Qjm. 2013;106(2):153-63. PubMed PMID: 23159839. Pubmed Central PMCID: PMC3550598.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LDV + SOF + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 0.76</b> (0.39 a 1.48)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **LDV:** Ledipasvir; **SOF:** Sofosbuvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable.



## Simeprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** SMV + PR comparado con PR para pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.55</b> (2.22 a 5.69)	<b>4 menos por 1000</b> (de 2 menos a 6 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	muy serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.56</b> (1.40 a 9.06)	<b>4 menos por 1000</b> (de 1 menos a 9 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red)												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.59</b> (1.47 a 8.99)	<b>4 menos por 1000</b> (de 1 menos a 9 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia del meta-análisis en red)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 3.49</b> (1.35 a 9.97)	<b>3 menos por 1000</b> (de 1 menos a 10 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **SMV:** Simeprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgos de selección y desgaste
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante



**Pregunta:** SMV + PR comparado con PR para pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(12):e0145953. PubMed PMID: 26720298. Pubmed Central PMCID: PMC4701000. Epub 2016/01/01. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.46</b> (1.28 a 1.67)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.46</b> (1.26 a 1.69)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SMV:** Simeprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



## Beclabuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** BEC + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BEC + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 14.64</b> (10.58 a 18.70)	<b>15 menos por 1000</b> (de 11 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 1.87</b> (0.48 a 7.26)	<b>2 menos por 1000</b> (de 0 menos a 7 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BEC + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	muy serio <sup>2</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 13.92</b> (0.16 a 26.15)	<b>14 menos por 1000</b> (de 0 menos a 26 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 1.95</b> (0.31 a 12.60)	<b>2 menos por 1000</b> (de 0 menos a 13 menos )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **BEC:** Beclabuvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable



## Daclatasvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** DCV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 7.80</b> (1.75 a 34.83)	<b>8 menos por 1000</b> (de 2 menos a 35 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 24 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.51</b> (1.58 a 12.86)	<b>5 menos por 1000</b> (de 2 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 8.90</b> (1.06 a 84.37)	<b>9 menos por 1000</b> (de 1 menos a 84 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 4.77</b> (1.30 a 17.96)	<b>5 menos por 1000</b> (de 1 menos a 18 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **DCV:** Daclatasvir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. No se proporcionó ninguna explicación



## Interferón / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
16	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	838/1960 (42.8%)	489/1588 (30.8%)	<b>RR 1.47</b> (1.27 a 1.70)	<b>145 más por 1000</b> (de 83 más a 216 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **IFN:** Interferón; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



## Sofosbuvir / daclatasvir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=21). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 14% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV por 12 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 2% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=41). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 5% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=20). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 90% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 7% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV + RBV por 12 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 0% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=41). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF por 7 días, luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 81%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza



## Boceprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** BCV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Carlos Pinzón, Juan Fuentes

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 2.98</b> (2.38 a 3.73)	<b>3 menos por 1000</b> (de 2 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>OR 2.93</b> (1.12 a 7.36)	<b>3 menos por 1000</b> (de 1 menos a 7 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra un cruce del valor de efecto nulo de 1.25



**Pregunta:** BCV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.95</b> (1.70 a 2.22)	<b>2 menos por 1000</b> (de 2 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** BCV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics. 2014;39(1):14-24. PubMed PMID: 24237070.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.70</b> (1.56 a 1.86)	<b>2 menos por 1000</b> (de 2 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 2.98</b> (2.29 a 3.87)	<b>3 menos por 1000</b> (de 2 menos a 4 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.28</b> (0.99 a 1.66)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 2 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.81</b> (1.05 a 3.14)	<b>2 menos por 1000</b> (de 1 menos a 3 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable



## Telaprevir / boceprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. PLoS ONE [Electronic Resource]. 2014;9(4):e94542. PubMed PMID: 24728219. Pubmed Central PMCID: PMC3984165.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes con el haplotipo IL28-B CC (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio <sup>1</sup>	serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	99/150 (66.0%)	283/337 (84.0%)	<b>RR 0.78</b> (0.69 a 0.89)	<b>185 menos por 1000</b> (de 92 menos a 260 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con respuesta viral rápida (seguimiento: mediana 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	77/80 (96.3%)	810/965 (83.9%)	<b>RR 1.11</b> (1.04 a 1.19)	<b>92 más por 1000</b> (de 34 más a 159 más) <sup>4</sup>	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes sin fibrosis hepática avanzada (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	322/788 (40.9%)	1360/1911 (71.2%)	<b>RR 0.57</b> (0.52 a 0.63)	<b>306 menos por 1000</b> (de 263 menos a 342 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con genotipo 1b (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	152/373 (40.8%)	700/898 (78.0%)	<b>RR 0.51</b> (0.45 a 0.58)	<b>382 menos por 1000</b> (de 327 menos a 429 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con bajo ARN VHC en la línea de base (seguimiento: media 24 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	135/217 (62.2%)	389/437 (89.0%)	<b>RR 0.78</b> (0.69 a 0.87)	<b>196 menos por 1000</b> (de 116 menos a 276 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir

- Algunos ensayos clínicos incluidos no describen adecuadamente la estrategia para realizar el cegamiento, no obstante, es poco probable que esto sesgue la medición del desenlace
- Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** TLV o BCV + PR comparado con PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV o BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1200/1793 (66.9%)	494/1393 (35.5%)	<b>RR 2.05</b> (1.70 a 2.48)	<b>372 más por 1000</b> (de 248 más a 525 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.77</b> (1.61 a 1.95)	<b>2 menos por 1000</b> (de 2 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV o BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 3.47</b> (2.78 a 4.33)	<b>3 menos por 1000</b> (de 3 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.01</b> (1.00 a 1.03)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.01</b> (1.00 a 1.02)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												



Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV o BCV + PR	PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 1.02</b> (1.00 a 1.05)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** TLV + PR comparado con BCV + PR en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + PR	BCV + PR	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	estudios observacionales	serio <sup>1</sup>	muy serio <sup>2</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 0.82</b> (0.74 a 0.91)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 1 menos )	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir; **PR:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante



## Sofosbuvir / simeprevir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** SMV + SOF por 12 semanas sin RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 71%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=28). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SMV + SOF por 12 semanas con RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** , Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 96%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 85%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=27). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=54). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SMV + SOF por 24 semanas sin RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	Proporción: 94%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	Proporción: 3%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=16). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=31). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SMV + SOF por 24 semanas con RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 15 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 79%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	Proporción: 94%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=24). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=30). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=54). No se reportan intervalos de confianza



## Ombitasvir - paritaprevir - ritonavir - dasabuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Pregunta:** OBV / PTV / r en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(4):1037-46.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 94.9% (204/215). IC 95% (91.1-97.1) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 94.2% (131/139). IC 95% (89.1-97.1) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 96.1% (73/76). IC 95% (89.0-98.6) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis (seguimiento: media 12 semanas)									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 90.5% (38/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	Proporción: 100% (9/9). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>3</sup>	ninguno	Proporción: 100% (29/33). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 68.8% (148/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 73.8% (31/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.9% (2/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 2.4% (1/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 33.3% (7/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 4.8% (2/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=42). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=9). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=33). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. New England Journal of Medicine. 2014;370(17):1594-603.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 96.2%. IC 95% (94.5-97.9). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 95.3% (307/322). IC 95% (93.0-97.6). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 98.0% (148/151). IC 95% (95.8-100), No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recaída en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.5% (7/463). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes sin tratamiento previo									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 87.5% (414/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.6% (3/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 2.1% (10/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina



**Pregunta:** OBV / PTV / r + dasabuvir en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1983-92.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 90.2% (182/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 99.0% (207/209). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 82.4% (169/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1a sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.5% (1/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 67.0% (140/209). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1b sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir



**Pregunta:** OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1983-92.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 97.0% (97/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 99.5% (209/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.0% (92/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1a sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 3.0% (3/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 80.0% (168/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1b sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina



**Pregunta:** OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (12 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-82.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.2% (59/64). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% (22/22). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 91.8% (191/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 6.2% (18/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos. No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (24 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 17 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(21):1973-82.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.9% (52/56). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100% (18/18). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 90.7% (156/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 4.7% (8/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 2.3% (4/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos. No se reportan intervalos de confianza



GENOTIPO 2 -3

### Interferón / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipos 2 o 3

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	602/887 (67.9%)	437/772 (56.6%)	<b>RR 1.10</b> (1.03 a 1.19)	<b>57 más por 1000</b> (de 17 más a 108 más )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón



## Sofosbuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

**Pregunta:** SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2

**Autor(es):** Juan Fuentes

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (12 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	23/314 (7.3%)	n/r	<b>RR 0.08</b> (0.06 a 0.12)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina



**Pregunta:** SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

**Autor(es):** Juan Fuentes

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (12 semanas)	no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
4	estudios observacionales	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta	178/387 (46.0%)	n/r	<b>RR 0.51</b> (0.46 a 0.57)	<b>1 menos por 1000</b> (de 0 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** SOF + RBV (24 semanas) comparado con No tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

**Autor(es):** Juan Fuentes

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (24 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	39/262 (14.9%)	n/r	<b>RR 0.15</b> (0.11 a 0.20)	<b>0 menos por 1000</b> (de 0 menos a 0 menos )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina



**Pregunta:** SOF + PR (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

**Autor(es):** Juan Fuentes

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO\\_HIV\\_2014.34\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1)

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + PR (12 semanas)	SOF + RBV (24 semanas)	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	serio <sup>2</sup>	ninguno	0.167/-	0.4/-	<b>RR 0.42</b> (-- a --)	<b>1000 menos por 1000</b> (de -- a --)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. La evidencia proviene de comparaciones indirectas de pacientes sin cirrosis ni coinfección con VIH
2. Se reportó imprecisión importante



### Sofosbuvir / daclatasvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

**Pregunta:** SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 86%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 90%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									



Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 7%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina; **DCV:** Daclatasvir

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 14%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza



**Pregunta:** SOF por 7 días, luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

**Autor(es):** Juan Fuentes, Carlos Pinzón

**Fecha:** 16 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 88%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 88%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 81%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=16). No se reportan intervalos de confianza



**Esquemas basados en interferón para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de todos los genotipos**

**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángel Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
27	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1637/3300 (49.6%)	1081/2804 (38.6%)	<b>RR 1.39</b> (1.25 a 1.56)	<b>150 más por 1000</b> (de 96 más a 216 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
22	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	1523/2886 (52.8%)	942/2337 (40.3%)	<b>RR 1.42</b> (1.25 a 1.62)	<b>169 más por 1000</b> (de 101 más a 250 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	71/199 (35.7%)	52/190 (27.4%)	<b>RR 1.24</b> (0.96 a 1.61)	<b>66 más por 1000</b> (de 11 menos a 167 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento (seguimiento: media 24 semanas)												
17	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	serio <sup>2</sup>	ninguno	332/2692 (12.3%)	409/2176 (18.8%)	<b>RR 0.86</b> (0.66 a 1.12)	<b>26 menos por 1000</b> (de 23 más a 64 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

1. Se evidencia heterogeneidad importante
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable



**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2a + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	626/1196 (52.3%)	378/1165 (32.4%)	<b>RR 1.85</b> (1.46 a 2.35)	<b>276 más por 1000</b> (de 149 más a 438 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

1. Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2b + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
18	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1006/2029 (49.6%)	638/1505 (42.4%)	<b>RR 1.14</b> (1.06 a 1.22)	<b>59 más por 1000</b> (de 25 más a 93 más )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón



**Pregunta:** Peg-IFN 2a + RBV comparado con IFN alfa 2b + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN 2a + RBV	IFN alfa 2b + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	818/1658 (49.3%)	475/1141 (41.6%)	<b>RR 1.15</b> (1.06 a 1.25)	<b>62 más por 1000</b> (de 25 más a 104 más )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón



**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN alfa 2a + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2a + RBV	IFN alfa 2a + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	ninguno	371/743 (49.9%)	181/721 (25.1%)	<b>RR 1.98</b> (1.63 a 2.40)	<b>246 más por 1000</b> (de 158 más a 351 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante



**Pregunta:** Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con peg-IFN alfa 2a + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

**Autor(es):** Juan Fuentes, Ángela Pérez

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(2):114-23. PubMed PMID: 23437439.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2b + RBV	peg-IFN alfa 2a + RBV	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	serio <sup>1</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	<b>RR 0.87</b> (0.80 a 0.95)	<b>1 menos por 1000</b> (de 1 menos a 1 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **n/r:** No reportado; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina

- Alta probabilidad de sesgo reportada por los autores. No se especifica el tipo de sesgo.



**Pregunta:** Monoterapia con IFN comparado con no tratamiento / placebo en Pacientes con hepatitis C crónica quienes no han respondido al tratamiento con IFN o han recaído

**Autor(es):** Juan Fuentes

**Fecha:** 14 de marzo de 2016

**Bibliografía:** Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;1:CD003617. PubMed PMID: 23440791.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia con IFN	No tratamiento / placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad por todas las causas												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	78/843 (9.3%)	62/867 (7.2%)	<b>RR 1.30</b> (0.75 a 1.79)	<b>21 más por 1000</b> (de 18 menos a 56 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad por causas relacionadas con el hígado												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>2</sup>	no es serio	muy serio <sup>3</sup>	ninguno	41/532 (7.7%)	40/552 (7.2%)	<b>RR 1.07</b> (0.70 a 1.63)	<b>5 más por 1000</b> (de 22 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia con IFN	No tratamiento / placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	486/517 (94.0%)	492/533 (92.3%)	<b>RR 1.02</b> (0.99 a 1.05)	<b>18 más por 1000</b> (de 9 menos a 46 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>4</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>5</sup>	ninguno	180/543 (33.1%)	157/560 (28.0%)	<b>RR 1.18</b> (0.99 a 1.41)	<b>50 más por 1000</b> (de 3 menos a 115 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Carcinoma hepatocelular												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	42/843 (5.0%)	54/867 (6.2%)	<b>RR 0.81</b> (0.55 a 1.19)	<b>12 menos por 1000</b> (de 12 más a 28 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia con IFN	No tratamiento / placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/577 (3.5%)	1/598 (0.2%)	<b>RR 14.73</b> (2.78 a 77.97)	<b>23 más por 1000</b> (de 3 más a 129 más )	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progresión a cirrosis												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>1</sup>	ninguno	64/309 (20.7%)	70/313 (22.4%)	<b>RR 0.93</b> (0.69 a 1.25)	<b>16 menos por 1000</b> (de 56 más a 69 menos )	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **IFN:** Interferón

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable
2. Se evidencia heterogeneidad importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable y daño considerable
4. Alta probabilidad de sesgo de detección
5. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable

## ANEXO 16. Resultados del consenso de expertos por Delphi para la generación de recomendaciones de tratamiento

### 1. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha$ 2a por 12 semanas.

#### 1.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	4	0	3	0
22.2%	44.4%	0%	33.3%	0%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

### 2. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha$ 2a por 12 semanas.

#### 2.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	5	1		1
22.2%	55.5%	11.1%	%	11.1%

Se alcanzó consenso en contra. El GDG consideró no pertinente su inclusión debido a que no es un esquema incorporado en la práctica clínica. Recomendación no incorporada.

### 3. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 (pacientes con genotipo 1b y 1a sin evidencia de polimorfismo Q80K), se

recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 12 semanas; continuando con ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 12 semanas adicionales, para completar 24 semanas de tratamiento, en todos los pacientes sin tratamiento previo o con historia de recaída, incluyendo aquellos con cirrosis.

### 3.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
4	0	3	1	1
44.4%	0%	33.3%	11.1%	11.1%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 4. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de telaprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 24 - 48 semanas, dependiendo de la respuesta al tratamiento (el telaprevir es administrado por 12 semanas).

### 4.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
6	0	0	2	1
66.6%	0%	0%	22.2%	11.1%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 5. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 28 - 48 semanas, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

### 5.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
6	1	0	3	0
60%	10%	0%	30%	0%

Se alcanzó consenso en contra. Recomendación en contra incorporada.

## 6. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.

### 6.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	1	2	4	1
20%	10%	20%	40%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 7. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 12 semanas.

### 7.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
3	3	2	1	1
30%	30%	20%	10%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 8. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de paritaprevir + ritonavir + ombitasvir diario (Dosis fija) + dasabuvir por 12 semanas.

### 8.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	1	5	3
0%	10%	10%	50%	30%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

## 9. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

### 9.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	0	3	6
10%	0%	0%	30%	60%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

## 10. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de ledipasvir + sofosbuvir + IFN pegilado + ribavirina por 12 semanas.

### 10.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
4	1	1	3	1
40%	10%	10%	30%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 11. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo N5Sa, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 12 semanas.

### 11.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	2	6	1
10%	0%	20%	60%	10%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

## 12. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + simeprevir por 12 semanas.

### 12.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	5	2	2	0
10%	50%	20%	20%	0%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

### 13. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

#### 13.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	1	1	3	4
10%	10%	10%	30%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

### 14. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir por 12 semanas.

#### 14.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	4	3
0%	10%	20%	40%	30%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

### 15. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

### 15.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	1	2	6
10%	0%	10%	20%	60%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

### 16. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

#### 16.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	3	4
0%	10%	20%	30%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

### 17. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2a$  por 12 semanas.

#### 17.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	0	4	5
0%	10%	0%	40%	50%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.



## 18. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 que no sean candidatos para recibir INF, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.

### 18.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	2	5
0%	10%	20%	20%	50%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

## 19. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

### 19.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	2	4	4
0%	0%	20%	40%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

## 20. Recomendación

Para el tratamiento de niños (2 a 18 años de edad) con infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipos 1, 2 y 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de IFN pegilado  $\alpha 2a$  + ribavirina por 24 semanas hasta máximo 48 semanas.

### 20.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	1	4	3	1
10%	10%	40%	30%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 21. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 previamente tratados, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas.

### 21.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	3	3	1	1
20%	30%	30%	10%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

## 22. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

### 22.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	6	1
0%	10%	20%	60%	10%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.



### 23. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, con tratamiento previo, se recomienda el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

#### 23.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	1	2	4	1
20%	10%	20%	40%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.



## ANEXO 17. Intervenciones no recomendadas

### Esquemas de tratamiento no recomendados

Las siguientes alternativas evaluadas para el tratamiento farmacológico de pacientes con hepatitis C crónica por virus de genotipo 1, 2 o 3 no fueron recomendadas para su uso en Colombia:

#### Genotipo 1

- IFN / IFN pegilado + ribavirina
- Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2$  (Recomendación en contra)
- Telaprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2$
- Simeprevir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2$  pacientes con genotipo 1b y 1a sin evidencia de polimorfismo Q80K
- Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2$
- Sofosbuvir + ribavirina
- Daclatasvir + ribavirina + IFN pegilado  $\alpha 2$
- Ledipasvir + sofosbuvir + IFN pegilado + ribavirina
- Daclatasvir + simeprevir
- Faldaprevir +/- ribavirina
- Beclabuvir +/- ribavirina

#### Genotipo 2 – 3

- IFN / IFN pegilado + ribavirina

### Síntesis de evidencia de las intervenciones no recomendadas

Una revisión sistemática (24) mostró que el uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV tuvo una mayor RVS a las 24 semanas en comparación con IFN + RBV, en los todos los pacientes (RR 1.39, IC 95% 1.25 a 1.56), los pacientes sin tratamiento previo (RR 1.42, IC 95% 1.25 a 1.62) (Calidad de la evidencia moderada). No obstante, en pacientes previamente tratados no se encontró diferencia en la RVS a las 24 semanas (RR 1.24, IC 95% 0.96 a 1.61) (Calidad de la evidencia moderada), ni en la suspensión del tratamiento por eventos adversos (RR 0.86, IC 95% 0.66 a 1.12) (Calidad de la evidencia baja).



En pacientes con o sin tratamiento previo, la RVS a las 24 semanas con Peg-IFN alfa 2a + RBV fue mayor comparado con IFN + RBV (RR 1.85, IC 95% 1.46 a 2.35) (Calidad de la evidencia moderada) (24), y fue mayor con el uso de Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN alfa 2a + RBV (RR 1.98, IC 95% 1.63 a 2.40) (Calidad de la evidencia moderada) (24). En esa misma población, el uso de Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con IFN + RBV, mostró mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.14, IC 95% 1.06 a 1.22) (Calidad de la evidencia alta) (24).

Por otro lado, el uso de Peg-IFN 2a + RBV comparado con IFN alfa 2b + RBV, mostró mayor RVS a las 24 semanas en pacientes con o sin tratamiento previo (RR 1.15, IC 95% 1.06 a 1.25) (Calidad de la evidencia alta) (24), y en pacientes sin tratamiento previo, el Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con peg-IFN alfa 2a + RBV, tuvo menor RVS a las 24 semanas (RR 0.87, IC 95% 0.80 a 0.95) (Calidad de la evidencia moderada) (24).

La monoterapia con IFN en pacientes previamente tratados, en comparación con no tratamiento, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 14.73, IC 95% 2.78 a 77.97) (Calidad de la evidencia alta), no obstante, no mostró diferencias en mortalidad (RR 1.30, IC 95% 0.75 a 1.79) (Calidad de la evidencia moderada), eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 0.99 a 1.05) (Calidad de la evidencia alta), eventos adversos serios (RR 1.18, IC 95% 0.99 a 1.41), carcinoma hepatocelular (RR 0.81, IC 95% 0.55 a 1.19) (Calidad de la evidencia moderada), ni progresión a cirrosis (RR 0.93, IC 95% 0.69 a 1.25) (Calidad de la evidencia moderada) (24).

En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, el uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV mostró una mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.47, IC 95% 1.27 a 1.70) (Calidad de la evidencia moderada) (24).

El uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV en pacientes de genotipo 2 – 3 pacientes con o sin tratamiento previo comparado con IFN + RBV mostró un modesto beneficio en términos de RVS a las 24 semanas (RR 1.10, IC 95% 1.03 a 1.19) (Calidad de la evidencia alta) (24).

### **Boceprevir / telaprevir / ribavirina**

Se evidenció que el tratamiento con Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV, tuvo menor RVS a las 24 semanas en pacientes con haplotipo IL28-B CC (RR 0.78, IC 95% 0.69 a 0.89) (Calidad de la evidencia moderada), pacientes de genotipo 1 sin cirrosis (RR 0.57, IC 95% 0.52 a 0.63) (Calidad de la evidencia alta), y pacientes con genotipo 1b (RR 0.51, IC 95% 0.45 a 0.58) (Calidad de la evidencia moderada) (25).

El TLV o BCV + PR comparado con PR tuvo mejor RVS a las 24 semanas en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo (RR 2.05, IC 95% 1.70 a 2.48) (Calidad de la evidencia moderada),



sin tratamiento previo (RR 1.77, IC 95% 1.61 a 1.95) (Calidad de la evidencia alta), o tratados previamente (RR 3.47, IC 95% 2.78 a 4.33) (Calidad de la evidencia alta) (21).

En cuanto a seguridad, el uso de TLV o BCV + PR comparado con PR no mostró diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo (RR 1.01, IC 95% 1.00 a 1.03) (Calidad de la evidencia moderada), sin tratamiento previo (RR 1.01, IC 95% 1.00 a 1.02) (Calidad de la evidencia alta), o tratados previamente (RR 1.02, IC 95% 1.00 a 1.05) (Calidad de la evidencia alta) (21).

El uso de TLV + PR comparado con BCV + PR en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, mostró menor RVS a las 24 semanas (RR 0.82, IC 95% 0.74 a 0.91) (21) (Calidad de la evidencia muy baja).

El uso de BCV + PR comparado con PR en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.95, IC 95% 1.70 a 2.22) (21) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BCV + PR comparado con PR mostró mejor RVS a las 24 semanas (OR 2.93, IC 95% 1.12 a 7.36) (17) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.70, IC 95% 1.56 a 1.86) (22) (Calidad de la evidencia alta), sin diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.28, IC 95% 0.99 a 1.66) (22) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, el uso de BCV + PR comparado con PR, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 2.98, IC 95% 2.29 a 3.87) pero más frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.81, IC 95% 1.05 a 3.14) (22) (Calidad de la evidencia alta).

### **Simeprevir / ribavirina**

El uso de SMV + PR pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo comparado con PR, tuvo mayor RVS a las 12 semanas (OR 3.59, IC 95% 1.47 a 8.99) (17), (RR 1.46, IC 95% 1.28 a 1.67) (29) (Calidad de la evidencia moderada), así como mejor RVS a las 24 semanas (OR 3.49, IC 95% 1.35 a 9.97) (17) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.46, IC 95% 1.26 a 1.69) (29) (Calidad de la evidencia alta).

### **Sofosbuvir / ribavirina**

El uso de SOF + PR comparado con PR en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo tuvo mayor RVS a las 12 semanas (OR 4.69, IC 95% 1.20 a 17.05) (Calidad de la evidencia muy baja), y a las 24 semanas (OR 4.51, IC 95% 1.40 a 14.76) (17) (Calidad de la evidencia baja). Adicionalmente,



el SOF + PR (12 semanas) comparado con PR mostró menor falla de la RVS en esta población (RR 0.28, IC 95% 0.20 a 0.38) (23) (Calidad de la evidencia alta), y el SOF + RBV (24 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo intolerantes al IFN, también tuvo beneficio en este desenlace (RR 0.25, IC 95% 0.19 a 0.34) (23) (Calidad de la evidencia alta).

### **Daclatasvir / ribavirina**

El uso de DCV + PR comparado con PR en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, mostró beneficios en términos de RVS a las 12 semanas (OR 8.90, IC 95% 1.06 a 84.37) (17) (Calidad de la evidencia alta), y de RVS a las 24 semanas (OR 4.77, IC 95% 1.30 a 17.96) (17) (Calidad de la evidencia moderada) .

### **Ledipasvir / sofosbuvir**

La evidencia identificada mostró que el uso de LDV + SOF + PR comparado con PR no tuvo diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo (17) (Calidad de la evidencia moderada), en tanto que el LDV + SOF + PR comparado con LDV + SOF, tampoco mostró beneficio en términos de este desenlace (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) (18) (Calidad de la evidencia moderada).

### **Faldaprevir / ribavirina**

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el uso de FVD + PR comparado con PR mostró mayor RVS a las 12 semanas (OR 3.72, IC 95% 1.21 a 10.63) (Calidad de la evidencia baja), pero no se evidenció diferencia en la RVS a las 24 semanas (OR 1.43, IC 95% 0.08 a 22.74) (Calidad de la evidencia baja) (17).

### **Beclabuvir / ribavirina**

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BEC + PR comparado con PR no mostró diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 13.92, IC 95% 0.16 a 26.15) (17) (Calidad de la evidencia muy baja), ni de RVS a las 24 semanas (OR 1.95, IC 95% 0.31 a 12.60) (17) (Calidad de la evidencia baja).

### **Razón de la no recomendación**

El uso de los esquemas no recomendados no fue considerado adecuado por los miembros del GDG teniendo en cuenta los criterios de GRADE y no fue incluido en las recomendaciones



preliminares, o no alcanzó consenso en el proceso Delphi llevado a cabo con expertos clínicos, el cual también se basó en los criterios propuestos por la metodología GRADE para la generación de recomendaciones:

1. Calidad global de la evidencia
2. Balance entre beneficios y riesgos
3. Preferencias de los pacientes
4. Uso de recursos
5. Viabilidad de la implementación

Los expertos de GDG consideraron que, a pesar de que algunas de estas alternativas farmacológicas han mostrado en la literatura tener un adecuado balance entre beneficios y riesgo con evidencia de alta o moderada calidad, las opciones de tratamiento recomendadas han mostrado mayores beneficios de efectividad y seguridad, en términos de mayor RVS y menor ocurrencia de eventos adversos serios, de acuerdo a los resultados previamente expuestos en la síntesis de la evidencia de cada alternativa evaluada.