



La salud  
es de todos

Minsalud

# Guía de Práctica Clínica Para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C

Segunda edición

Sistema General de Seguridad Social en Salud 2018- Colombia

Guía completa 2018 - Guía N° 57



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

® Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto de Evaluación tecnológica en Salud

Guía de Práctica Clínica para la tamización,  
diagnóstico y tratamiento de personas con  
infección por el virus de la hepatitis C

Guía Actualización parcial 2018– 57

ISBN: 978-958-5401-60-0

Bogotá Colombia

Diciembre 2018

#### Nota Legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la cláusula Vigésima – PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el contrato No. 108 de 2018 “los derechos de propiedad intelectual, se prevé que los resultados que los derechos patrimoniales sobre la información recolectada y productos generados en el marco del presente convenio, pertenecen conjuntamente al Ministerio de Salud y Protección Social y al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud”.



La salud  
es de todos

Minsalud

**JUAN PABLO URIBE RESTREPO**

*Ministro de Salud y Protección Social*

**IVÁN DARÍO GONZÁLEZ ORTIZ**

*Viceministro de Salud y Prestación de Servicios*

**DIANA ISABEL CARDENAS GAMBOA**

*Viceministra de Protección Social*

**GERARDO LUBIN BURGOS BERNAL**

*Secretario General*

**HAROLD MAURICIO CASAS CRUZ**

*Director de Promoción y Prevención*

**FELIX REGULO NATES SOLANO**

*Director de Regulación de beneficios, costos y  
tarifas del aseguramiento en salud*

**AURELIO MEJÍA MEJÍA**

*Director de Medicamentos y Tecnologías en  
Salud*



La salud  
es de todos

Minsalud

### Equipo técnico de apoyo

Dra. Cielo Yaneth Ríos Hincapié,  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Grupo de Sexualidad, Derechos Sexuales y Reproductivos.  
Médica, especialista en Gerencia Administrativa de Salud, magister en Salud Pública,  
magister en VIH.  
Profesional Especializado

Dra. Johanna Andrea Aponte  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud  
Química Farmacéutica, Magister en epidemiología clínica.  
Profesional especializado

Dra. Indira Tatiana Caicedo Revelo  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Oficina de Calidad  
Bacterióloga, especialista en Epidemiología.  
Profesional especializado



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

**JAIME CALDERÓN HERRERA**

*Director Ejecutivo*

**CARLOS EDUARDO PINZÓN FLÓREZ**

*Subdirector Técnico*

**JOSE LUIS GUTIERREZ**

*Subdirector de Operaciones*



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

### **Equipo técnico metodológico Segunda Edición**

Dr. Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Médico, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Investigación en sistemas y servicios de salud

Dra. Ana Milena Herrera  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS  
Médica, Magister en Epidemiología, Ph.D en patología  
Experta en síntesis y curaduría de evidencia  
Unidad de síntesis de evidencia y curaduría de evidencia

Dra. Lorena Andrea Cañón Betancourt  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Médica, especialista en Epidemiología General, magister (c) en Epidemiología Clínica  
Experta en síntesis y curaduría de evidencia  
Unidad de síntesis de evidencia y curaduría de evidencia

Miguel Díaz Ortega.  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, Magíster en Epidemiología Clínica.  
Coordinador Centro Cochrane.  
Experto en síntesis y curaduría de evidencia  
Unidad de síntesis de evidencia y curaduría de evidencia

Dra. Laura Julieta Vivas Martínez  
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Médica, Magíster en Salud Pública.  
Experta en procesos de transferencia de conocimiento e implementación  
Unidad de Transferencia de conocimiento y políticas públicas

### **Expertos temáticos**

Dra. Sandra Valderrama Beltrán  
Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Infectología  
Médica cirujana, especialista en Infectología, magister en Ciencias Médicas con mención en infecciones intrahospitalarias y epidemiología hospitalaria.

Dr. Oscar Alfredo Beltrán Galvis  
FAASLD: Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología  
Jefe Servicio de Gastroenterología Fundación Cardioinfantil  
Profesor titular Universidad el Rosario Gastroenterología

Dr. Martin Garzón Olarte  
Medicina Interna, Gastroenterología  
Servicio Gastroenterología, Hepatología y trasplante Hepático Fundación Cardioinfantil y  
Hospital Universitario la Samaritana  
Presidente Asociación Colombiana de Hepatología  
Profesor Titular Gastroenterología Universidad El Rosario.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Expertos invitados**

Dr. Andrés José Gómez Aldana  
Especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Gastroenterología

Dr. Otto Alberto Sussmann Peña  
Especialista en Infectología

Dra. Yanette Suarez  
Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Especialista en Medicina  
Interna, Especialista en Hepatología, Maestría en Farmacoeconomía

Dra. Sandra Gualtero  
Médico, Especialista en Infectología

Dra. Adriana Varón  
Médico, Especialista en Gastroenterología, Especialista en Hepatología

Dr. Carlos Álvarez  
Médico, Especialista en Infectología, Magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en  
Medicina Tropical

Dra. Mónica Tapias  
Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Fellow Ship en Hepatología Clínica y  
Trasplante Hepático.

### **Representantes de los pacientes**

Myriam Peraza Salazar  
Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Hna. María Inés Delgado  
Directora Ejecutiva de la Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales

### **Fuerza de tarea ampliada**

Claudia Milena Díaz  
William Bolívar Romero

### **Revisor por pares**

Martín Cañón  
Médico y cirujano. Especialista en medicina familiar. Magíster en epidemiología clínica.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud

### **Equipo técnico metodológico Primera Edición**

Dra. Ángela Viviana Pérez (AP)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médica, especialista en Epidemiología General, especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, magister en Epidemiología Clínica.

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

Dr. Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Médico, magister en Salud y Seguridad en el Trabajo

Fabio Alexander Sierra Matamoros

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Psicólogo, magister en Epidemiología Clínica

Carolina Castillo Cañón (CC)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Enfermera, especialista en Epidemiología General

Paola Avellaneda Lozada (PA)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Economista

### **Expertos temáticos**

Dr. Mauricio Orrego Beltrán,

Salud Sura Industriales

Clínica Medellín

Médico, especialista en Medicina Interna, Subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD.

Dr. Carlos Álvarez

Clínicas Colsanitas S.A

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Médico, especialista en Infectología, magister Epidemiología Clínica.

Dr. Juan Mauricio Pardo  
Hospital Universitario Mayor Mederi  
Médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, especialista en Filosofía.

### **Expertos invitados**

Dra. Mónica Tapias  
Asociación Colombiana de Hepatología  
Médica cirujana, especialista en Medicina Interna, fellowship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático.

Dr. Luis Guillermo Toro  
Asociación Colombiana de Hepatología  
Médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático.

Dr. Iván Zuluaga de León  
Asociación Colombiana de Infectología  
Médico general, especialista en Administración Hospitalaria, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología.

Dr. 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.

Nohora Villalobos  
Hospital de suba ESE II nivel - salud pública  
Enfermera, especialista en Epidemiología.

### **Revisión por pares**

Dr. Alfredo Santamaría Escobar  
Hospital Universitario de San Vicente Fundación  
Médico, especialista en Pediatría, especialista en Hepatología.

### **Representantes de los pacientes**

Álvaro Serrano Sepúlveda  
Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Myriam Peraza Salazar  
Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Manuel Gutiérrez  
Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

### **Fuerza de tarea ampliada**

Claudia Milena Díaz  
Leidy Luis  
Alejandro Gavilán González  
John Alonso López  
Daniel Merizalde Martínez  
William Bolívar Romero

### **Equipo técnico de apoyo**

Dra. Cielo Yaneth Ríos Hincapié,  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Grupo de Sexualidad, Derechos Sexuales y Reproductivos.  
Médica, especialista en Gerencia Administrativa de Salud, magister en Salud Pública,  
magister en VIH.  
Profesional Especializado

Indira Tatiana Caicedo Revelo  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Oficina de Calidad  
Bacterióloga, especialista en Epidemiología.  
Profesional especializado

Iván Mauricio Cárdenas Cañón  
Subdirección de Enfermedades Transmisibles  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública  
Profesional especializado

Milton Cardozo Cruz  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública  
Consultor Convenio MSPS-OPS

Jenny Carolina Peralta Carvajal  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Bacterióloga, especialista en Epidemiología, especialista en Gerencia en Salud Pública.

Dra. Gloria Edith Villota Enríquez  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Médica, magister en Epidemiología

Carmen Elisa Ojeda Jurado  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Enfermera, especialista en Gerencia de Servicios de Salud

### **Exclusión de responsabilidad primera edición:**

El documento publicado en el año 2016 es una traducción autorizada, 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 la OMS para asegurar que refleje de manera precisa la publicación original, y no se establece garantía por parte de la OMS en relación con la precisión de la traducción adaptada.

La actualización del 2018 se realizó con base en la GPC adaptada para Colombia en el 2016.

### **Autorización de adaptación y publicación de la guía de práctica clínica publicada en el año 2016.**

La OMS autorizó al Ministerio de Salud y Protección Social y 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 de 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 recibió el día 7 de marzo de 2016 vía correo electrónico.

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace:

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

## **Autorización de adopción de la evidencia científica para el proceso de actualización 2018.**

La OMS autorizó al Ministerio de Salud y Protección Social y al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia, para utilizar la evidencia científica y los perfiles GRADE elaborados por ellos en el desarrollo de *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*, como complemento de la RSL realizada *de novo* por IETS, usados como insumo para la generación de las recomendaciones de Novo para el tratamiento de personas con diagnóstico de Hepatitis C.

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.
- El material no debe ser reproducido para su uso en asociación con la comercialización de productos, o actividades promocionales.
- No debe haber ninguna sugerencia de que la OMS respalda cualquier empresa o producto específico.
- No debe haber materiales publicitarios o promocionales de entidades de terceros.
- El logotipo de la OMS y el emblema no se utilizarán.

El documento de la guía de práctica clínica original está disponible en el siguiente enlace: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>

## **Declaración de actualización**

Esta es una actualización parcial de la guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, No. GPC-2016-57.

El alcance ni los objetivos fueron modificados por lo cual corresponden a los especificados para la guía original.

Este documento presenta recomendaciones actualizadas (recomendaciones nuevas, modificadas y no modificadas de la guía original, en consideración de la evidencia publicada hasta junio de 2018), relativas a la terapia farmacológica en personas con diagnóstico de hepatitis C.

Las recomendaciones están identificadas con el año de la última revisión de literatura que sustenta su vigencia (2016 para las recomendaciones no revisadas en esta actualización, y 2018 para las recomendaciones actualizadas). En el caso de las recomendaciones actualizadas, estas se identifican como “Nuevas” o “Modificadas”.

## **Declaración de conflictos de interés**

Todos los miembros del grupo 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 (actualización), realizaron la declaración de intereses al inicio del proceso. Estos incluyeron expertos temáticos y expertos metodológicos. Todos los miembros del panel de expertos y los representantes de pacientes o cuidadores, hicieron declaración de intereses previo a las sesiones de consenso para la adopción de recomendaciones. Cada una de las declaraciones de intereses fue evaluada por un comité designado para tal fin.

### **Financiación Segunda edición**

El proceso de adopción de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y de la Protección Social, como ente gestor, mediante contrato No. 108 de 2018, suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

### **Declaración de independencia editorial**

El trabajo técnico del proceso para la adopción 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 (segunda edición). La entidad financiadora realizó un seguimiento a la elaboración del documento, sin embargo, no tuvo injerencia en el contenido del mismo.

### **Revisión por pares segunda edición**

La segunda versión de esta GPC fue realizada por un experto metodólogo, mediante la aplicación del instrumento AGREE II, los resultados de dicha evaluación se presentan en el **Anexo 19**.

## Contenido

INTRODUCCIÓN.....	28
ANTECEDENTES.....	30
1. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	31
2. RESUMEN DE RECOMENDACIONES .....	32
2.1 Recomendaciones para tamización de la infección por VHC .....	32
2.1.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC (2016). .....	32
2.1.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC (2016).....	33
2.2 Recomendaciones para el cuidado de personas infectadas por VHC.....	34
2.2.1 Tamización para evaluar el consumo de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol. ....	34
2.3 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática .....	35
2.4 Evaluación para el tratamiento.....	36
2.5 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con o sin experiencia en tratamiento y sin cirrosis, genotipos 1 al 6 .....	37
2.6 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con cirrosis, genotipos 1 al 6.....	40
2.7 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con coinfección con VIH.....	43
2.8 Tratamiento de personas con enfermedad renal crónica .....	44
3. METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DE LA ADOPCIÓN DE GPC PRIMERA EDICIÓN.....	46
3.1 Conformación del grupo de adopción .....	46
3.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica.....	46
3.2.1 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica .....	46
3.2.2 Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica .....	47
3.2.3 Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II .....	47
3.2.4 Selección final de la guía de práctica clínica.....	48
3.2.5 Traducción de la guía de práctica clínica .....	48
3.3 Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano.....	48
4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C.....	51
SEGUNDA EDICIÓN .....	51
4.1 Conformación del grupo desarrollador de la guía .....	51
4.2 Declaración y análisis de intereses y potenciales conflictos de interés .....	51
4.3 Definición del alcance y objetivos .....	52

4.4	Formulación y refinamiento de la pregunta de investigación susceptible de actualización .....	52
4.5	Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces .....	55
4.6	Búsqueda de guías de práctica clínica.....	56
4.6.1	Tamización de referencias y selección de guías .....	57
4.6.2	Evaluación de la calidad de las GPC .....	57
4.7	Revisión sistemática de literatura .....	58
4.7.1	Criterios de elegibilidad .....	58
4.7.2	Búsqueda de evidencia .....	59
4.7.3	Tamización de referencias y selección de estudios .....	59
4.7.4	Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos .....	60
4.7.5	Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global .....	60
4.8	Diferencias entre el protocolo de búsqueda y la revisión .....	61
4.9	Construcción del conjunto de la evidencia .....	61
4.10	Formulación de las recomendaciones.....	61
5.	GUÍA PARA TAMIZACIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS C. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) ....	64
5.1	Observaciones sobre el alcance de la guía .....	64
5.2	Cómo se desarrolló esta guía .....	64
5.3	Guía completa .....	66
5.4	Actualización de la guía.....	66
5.5	Principios rectores .....	67
5.5.1	Derechos humanos.....	67
5.5.2	Acceso a la asistencia médica.....	67
5.5.3	Provisión de servicios .....	67
5.5.4	Asistencia médica integrada .....	68
6.	RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN .....	69
6.1	Tamización para identificar personas con infección por VHC .....	69
6.1.1	Antecedentes.....	70
6.1.2	Resumen de la evidencia.....	70
6.1.3	Razones para la recomendación .....	71
6.1.4	Implementación .....	73
6.1.5	Consideraciones sobre personas con coinfección VIH/VHC .....	73
6.1.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	74
6.1.7	Brechas en la investigación .....	74

6.2	Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC .....	75
6.2.1	Antecedentes.....	76
6.2.2	Resumen de la evidencia.....	76
6.2.3	Razones para la recomendación .....	77
6.2.4	Implementación .....	78
6.2.5	Consideraciones entre personas con coinfección VIH/VHC.....	78
6.2.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	78
6.2.7	Brechas en la investigación .....	78
7.	RECOMENDACIONES PARA EL CUIDADO DE PERSONAS INFECTADAS CON VHC	79
7.1	Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.....	79
7.1.1	Antecedentes.....	79
7.1.2	Evidencia.....	80
7.1.3	Razones para la recomendación .....	81
7.1.4	Implementación .....	81
7.1.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	82
7.1.6	Brechas en la investigación .....	82
7.2	Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática .....	83
7.2.1	Antecedentes.....	85
7.2.2	Resumen de evidencia .....	87
7.2.3	Razones para la recomendación .....	90
7.2.4	Consideraciones para la implementación .....	91
7.2.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano .....	91
8.	RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC ..	92
8.1	Evaluación para el tratamiento.....	92
8.2	Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con o sin experiencia en tratamiento y sin cirrosis, genotipos 1 al 6 .....	92
8.2.1	Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir.....	92
8.2.1.1	Razones para la recomendación .....	95
8.2.2	Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir .....	98
8.2.2.1	Razones para la recomendación .....	99
8.2.3	Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir .....	102
8.2.3.1	Razones para la recomendación .....	103
8.2.4	Resumen de evidencia ledipasvir + sofosbuvir .....	104

8.2.4.1	Razones para la recomendación .....	105
8.2.5	Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir .....	106
8.2.5.1	Razones para la recomendación .....	108
8.2.6	Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir .....	109
8.2.6.1	Razones para la recomendación .....	110
8.2.7	Resumen de evidencia paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina.....	112
8.2.7.1	Razones para la recomendación .....	114
8.2.8	Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir .....	116
8.2.8.1	Razones para la recomendación .....	118
8.2.9	Resumen de evidencia daclatasvir + asunaprevir .....	119
8.2.9.1	Razones para la recomendación .....	120
8.3	Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con cirrosis, genotipos 1 al 6.....	120
8.3.1	Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir .....	121
8.3.1.1	Razones para la recomendación .....	122
8.3.2	Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir .....	123
8.3.2.1	Razones para la recomendación .....	124
8.3.2.2	Resumen de evidencia ledipasvir + sofosbuvir .....	125
8.3.2.3	Razones para la recomendación .....	126
8.3.3	Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir .....	127
8.3.3.1	Razones para la recomendación .....	128
8.3.4	Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir.....	129
8.3.4.1	Razones para la recomendación .....	130
8.3.4.2	Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir .....	130
8.3.4.3	Razones para la recomendación .....	131
8.3.5	Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir .....	133
8.3.5.1	Razones para la recomendación .....	134
8.3.5.2	Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir .....	134
8.3.5.3	Razones para la recomendación .....	136
8.3.6	Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir .....	137
8.3.6.1	Razones para la recomendación .....	137
8.3.7	Resumen de evidencia sofosbuvir + ribavirina.....	138
8.3.7.1	Razones para la recomendación .....	139

8.3.8	Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir .....	139
8.3.8.1	Razones para la recomendación .....	141
8.3.9	Resumen de evidencia daclatasvir + asunaprevir .....	142
8.3.9.1	Razones para la recomendación .....	142
8.4	Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con coinfección con VIH.....	143
8.5	Tratamiento de personas con enfermedad renal crónica .....	143
8.5.1	Resumen de evidencia glecaprevir / pibrentasvir .....	144
8.5.1.1	Razones para la recomendación .....	144
8.5.2	Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir .....	145
8.5.2.1	Razones para la recomendación .....	146
8.5.3	Resumen de evidencia paritabrevir / ritonavir /ombitasvir+dasabuvir.....	147
8.5.3.1	Razones para la recomendación .....	148
9.	Interacciones .....	149
10.	ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN.....	153
10.1	Generalidades de la implementación de la guía.....	153
10.1.1	Objetivos .....	154
10.1.2	Alcance.....	154
10.2	Metodología para el desarrollo del plan de implementación .....	155
	Análisis .....	158
10.2.1.3	Estrategias identificadas para la implementación de la guía de práctica clínica 158	
10.2.2	Vigilancia del progreso de la implementación .....	161
10.2.3	Consideraciones futuras de la implementación.....	170
	Referencias de la guía OMS 2016 .....	171
	<b>ANEXOS</b> .....	198

## Índice de tablas

Tabla 1. Poblaciones con alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de exposición de riesgo/comportamiento de riesgo .....	70
Tabla 2. ASSIST – Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias	82
Tabla 3. METAVIR – sistema de puntuación de biopsia del hígado (143) .....	85
Tabla 4. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar la fibrosis hepática .....	87
Tabla 5. Valores altos y bajos de corte para la detección de cirrosis y fibrosis significativas .....	88
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).....	89
Tabla 7. Interacciones medicamentosas entre AADs y los medicamentos antirretrovirales .....	149
Tabla 8. Interacciones medicamentosas entre entre AADs y drogas ilícitas / recreativas o drogas de abuso .....	150
Tabla 9. Interacciones medicamentosas entre AADs y fármacos hipolipemiantes .....	151
Tabla 10. Interacciones medicamentosas entre los AAD del VHC y los fármacos del sistema nervioso central .....	152
Tabla 11. Priorización de recomendaciones para implementar la Guía de práctica clínica .....	156
Tabla 12. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la GPC .....	157
Tabla 13 Indicadores de gestión y de resultados de la implementación .....	163

## Tabla de Anexos

Anexo 1. Informe del proceso participativo para la conformación del grupo desarrollador .....	198
Anexo 2. Resultados de la priorización de desenlaces .....	201
Anexo 3. Fuentes para la búsqueda de GPC .....	203
Anexo 4. Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica .....	204
Anexo 5. Selección de guías de práctica clínica .....	206
Anexo 6. Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica .....	209
Anexo 7. Referencias excluidas en la selección de guías de práctica clínica .....	210
Anexo 8. Calificación de GPC AGREE II .....	211
Anexo 9. Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento .....	217
Anexo 10. Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento .....	222
Anexo 11. Listado de referencias excluidas .....	223
Anexo 12. Evaluación de calidad de los estudios incluidos .....	230
Anexo 13. Características de los estudios incluidos .....	235
Anexo 14. Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica .....	238
Anexo 15. Informe del proceso participativo del consenso para generación de recomendaciones de tratamiento para personas con hepatitis C crónica .....	277
Anexo 16. Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C (2016) que se han modificado .....	283
Anexo 17. Matriz de juicios según el marco EtD de las recomendaciones de tratamiento .....	286
Anexo 18. Priorización de recomendaciones para implementación .....	289
Anexo 19 Revisión externa instrumento AGREE II .....	308

## SIGLAS Y ACRÓNIMOS

<b>AAD</b>	Antiviral de Acción Directa
<b>AASLD</b>	American Association for the Study of Liver Diseases (Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas).
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>APRI</b>	AST to Platelet Ratio Index (Índice de aspartato aminotransferasa / plaquetas)
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>ARV</b>	Antirretroviral
<b>ASSIST</b>	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias)
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>AZT</b>	Zidovudina
<b>DAA</b>	Direct Action Antiviral (antiviral de acción directa)
<b>DCV</b>	Daclatasvir
<b>ddl</b>	Didanosina
<b>DSV</b>	Dasabuvir
<b>d4T</b>	Estavudina
<b>EASL</b>	The European Association for the Study of the Liver (Asociación Europea para el Estudio del Hígado)
<b>ECA</b>	Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria
<b>EIA</b>	Enzyme immunoassay (Enzima en fase sólida de inmunoensayo)
<b>EOT</b>	End of the treatment (fin de tratamiento)
<b>EBR</b>	Elbasvir
<b>FBC</b>	Full blood count (conteo total de sangre o cuadro hemático)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
<b>FVD</b>	Faldaprevir
<b>GLE</b>	Glecaprevir
<b>GZR</b>	Grazoprevir
<b>GDG</b>	Grupo Desarrollador de la Guía
<b>gGT</b>	Gamma glutamil transpeptidasa
<b>GPC</b>	Guía de Práctica Clínica
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IFN</b>	Interferón
<b>INR</b>	International Normalized Ratio (razón normalizada internacional)
<b>Invima</b>	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
<b>IP</b>	Inhibidor de proteasas

<b>ITIN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido
<b>ITINN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
<b>LSN</b>	Límite superior normal
<b>LDV</b>	Ledipasvir
<b>mhGAP</b>	Programa de Acción Mundial en Salud Mental de la OMS
<b>MSPS</b>	Ministerio de Salud y Protección Social
<b>NS5B</b>	Proteína no-estructural 5B (de HCV)
<b>OBV</b>	Ombitasvir
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAN</b>	Prueba de ácido nucleico (NAT por sus siglas en inglés)
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
<b>Peg-IFN</b>	Interferón pegilado
<b>Peg-IFN/RBV</b>	Interferón pegilado + ribavirina
<b>PIB</b>	Pibrentasvir
<b>PICO</b>	Población, intervención, comparación, desenlaces
<b>PTV</b>	Paritaprevir
<b>r</b>	Ritonavir
<b>RBV</b>	Ribavirina
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RVS</b>	Respuesta virológica sostenida
<b>SOF</b>	Sofosbuvir
<b>TAR</b>	Terapia antirretroviral
<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>VEL</b>	Velpatasvir
<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VOX</b>	Voxilaprevir

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

<b>APRI</b>	El índice de la relación Aspartato aminotransferasa (AST) / plaquetas (APRI) es un índice simple para estimar la fibrosis hepática con base en una fórmula derivada de las concentraciones de AST y de plaquetas. La fórmula dada para calcular el APRI es: $APRI = (AST/Límite Superior Normal) \times 100 / \text{recuento de plaquetas (109/L)}$ . Una calculadora en línea se puede encontrar en: <a href="http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri">http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri</a>
<b>Avance viral</b>	ARN VHC indetectable durante el tratamiento seguido por ARN VHC detectable durante el tratamiento.
<b>Elastografía transitoria (FibroScan)</b>	Una técnica para medir la rigidez del hígado (como indicador de fibrosis) y se basa en la propagación de una onda de corte a través del hígado.
<b>Escarificación</b>	Producción de una escara, ya accidentalmente, ya como medio quirúrgico, por el empleo del hierro candente, pastas cáusticas, etc. La escarificación es una técnica para el desarrollo de tatuajes.
<b>Esquema sub-óptimo</b>	Se considera como una respuesta viral sostenida menor de 90%.
<b>Especificidad</b>	La capacidad de una prueba de identificar correctamente a aquellos sin la infección/enfermedad. (Verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos positivos).
<b>Falso negativo</b>	Cuando el resultado de una prueba es negativo, pero la persona tiene la infección o la enfermedad. Tales errores de clasificación se deben generalmente a falta de exactitud del ensayo o prueba.
<b>Falso positivo</b>	Cuando el resultado de una prueba es positivo, pero la persona no tiene la infección o la enfermedad. Tales errores de clasificación se deben generalmente a falta de exactitud del ensayo o prueba.
<b>FIB-4</b>	Un índice simple para estimar la fibrosis hepática con base en un cálculo derivado de AST, ALT, la concentración de plaquetas, y la edad. La fórmula para el cálculo de FIB-4 es: $FIB-4 = (\text{edad (años)} \times AST (UI/L)) / (\text{recuento de plaquetas (109 /L} \times [ALT (UI L) 1/2])$ Una calculadora en línea se puede encontrar en: <a href="http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4">http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4</a>
<b>FibroTest (FibroSure)</b>	Prueba comercial de biomarcadores, que utiliza los resultados de seis marcadores de la sangre para estimar la fibrosis hepática.
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Graduación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones).

<b>Guía de práctica clínica (GPC)</b>	Documento informativo que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud. Las GPC no son un conjunto de normas rígidas, ni una camisa de fuerza, dado que las recomendaciones que ellas plantean no son apropiadas para todas las situaciones clínicas (1).
<b>Nivel de ALT persistentemente normal o anormal</b>	Los niveles de ALT fluctúan en personas con hepatitis B crónica y requieren un seguimiento longitudinal para determinar su tendencia. Los límites normales superiores para ALT se han definido como debajo de 30 U/L para los hombres y 19 U/L para las mujeres, aunque se deben aplicar los rangos locales normales de laboratorio. Persistentemente anormal o normal puede definirse 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 6-12 meses o intervalos predefinidos durante un período de 12 meses.
<b>Niveles de ALT intermitentes</b>	Se consideran niveles intermitentes de ALT los que no son persistentemente normales o anormales.
<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>Repuesta 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 (RVS12 y RVS24, respectivamente). El RVS24 ha sido utilizado como medida de efecto para terapias basadas en interferón. El RVS12 es utilizado como medida de efecto para terapias libres de interferón.
<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 (VPN)</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 (VPP)</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 son afectados por la prevalencia de la enfermedad en la población.
<b>Verdadero negativo</b>	Cuando el resultado de la prueba de una persona es negativo y ésta realmente no tiene la infección o enfermedad.
<b>Verdadero positivo</b>	Cuando el resultado de la prueba de una persona es positivo y ésta realmente tiene la infección o enfermedad.
<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.

## INTRODUCCIÓN

“El virus de la hepatitis C (VHC) causa infección aguda y crónica. Por lo general, la infección aguda es asintomática y en raras ocasiones (o en ninguna) se asocia a una enfermedad potencialmente mortal. Aproximadamente un 15-45% de las personas infectadas elimina el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno”. El 60-80% restante desarrollará infección crónica, y en estos casos el riesgo de cirrosis hepática a los 20 años es del 15-30%” (1).

Se estima que hay en el mundo 71 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C y que cada año mueren unas 399 000 personas debido a este evento (2). Según el Boletín de Prensa No 085 de 2018 del Ministerio de Salud y Protección Social reporta que, “en Colombia, cada año se diagnostican alrededor de 850 nuevos casos de hepatitis C”.

A nivel nacional la incidencia de hepatitis C con corte semana epidemiológica 40 de 2018 es de 1,40 por 100.000 habitantes, indicador más alto que los dos años anteriores (2). Al comparar la incidencia de hepatitis C de los últimos tres años, este indicador para el 2016 fue de 0,6 por 100.000 habitantes, pasando a 1,16 en el 2017, y con corte a semana 40 de 2018 la incidencia alcanza un 1,40 casos por 100.000 habitantes (2). El grupo de edad en el cual se notifica el mayor número de casos de hepatitis C es el de los 60 y más años con 3,85 casos por 100.00 habitantes, seguido por el grupo de 45 a 59 años (2).

Las entidades territoriales con incidencias superiores a la nacional son las siguientes: Quindío, Risaralda, Bogotá, Valle, Barranquilla y Antioquia, mientras que las entidades que presentan las incidencias más bajas son Sucre, Córdoba, Cesar y Bolívar (2).

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 (3). 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 (3).

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 contrato No. 108 entre el Ministerio de Salud y Protección Social, y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

(IETS), se desarrolló el proceso metodológico de actualización 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 propósito de llevar a cabo su implementación.

Con el fin de generar recomendaciones actualizadas y que puedan ser implementadas se adoptó para este proceso de actualización la metodología propuesta por el grupo de trabajo GRADE denominada “Evidence to Decision”. Esta metodología permite generar recomendaciones basadas en los contextos de aplicabilidad teniendo en cuenta criterios como costos de la tecnología, aceptabilidad y factibilidad de implementación de la recomendación propuesta.

## 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 nacional, territorial e institucional.

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* (4), 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 en el año 2016 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 fue 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 desarrolló la primera versión de la GPC.

Posteriormente, dado el incremento de nuevas y efectivas tecnologías para el tratamiento de la hepatitis C, el Ministerio de Salud y Protección Social consideró la necesidad de actualizar el capítulo de tratamiento de esta GPC la cual se realizó en el año 2018 y que deriva en este documento.

Para este documento se utilizó la información consignada en la GPC publicada del año 2016 manteniendo los capítulos de metodología y recomendaciones para la tamización y diagnóstico. La actualización se realizó en las secciones de introducción, metodología para la generación de las recomendaciones de tratamiento, resumen de recomendaciones, recomendaciones de tratamiento y el capítulo de implementación.

## 1. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El alcance y objetivos de la GPC “para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C” sigue el alcance y los objetivos propuestos en la guía “GUIDELINES FOR THE SCREENING, CARE AND TREATMENT OF PERSONS WITH HEPATITIS C INFECTION”, la cual tiene por objeto proporcionar un marco para el desarrollo o fortalecimiento de los programas de tratamiento de la hepatitis C en los países de bajos y medianos ingresos. Aunque la mayoría de las recomendaciones tratan cuestiones de tratamiento, las recomendaciones relacionadas con la detección y la atención se incluyen para resaltar la importancia de la continuidad de la atención que es un elemento clave para la gestión clínica de la infección por VHC. Cada uno de estos temas es complejo e incluye muchas dimensiones que no pudieron ser evaluados por el Grupo Desarrollador.

### Objetivo de la GPC

Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, para la tamización de la infección por el VHC, el cuidado y tratamiento de personas adultas con infección por el VHC en Colombia.

### Ámbito Asistencial

Las recomendaciones que se puntualizan en la presente guía deben ser susceptibles de aplicarse en servicios de baja, mediana y alta complejidad, dentro del Sistema General de Salud y Seguridad Social de Colombia

### Usuarios

Esta guía está dirigida principalmente a los encargados de formular políticas en salud para ayudar en el desarrollo de planes nacionales de prevención y tratamiento de la hepatitis C. Además, se prevé que las agencias gubernamentales y profesionales de la salud, entidades prestadoras de servicios de salud utilizarán las recomendaciones para definir los elementos necesarios de este tipo de servicios para prestarlos con calidad y equidad. Estas recomendaciones serán un recurso útil para los profesionales de la salud que estén relacionados con los procesos de prestación de servicios de salud para esta población (enfermeras, bacteriólogos, médicos generales, médicos familiares, infectólogos, gastroenterólogos, hepatólogos y médicos internistas).

### Población diana

La población diana serán los individuos adultos con sospecha o diagnóstico de infección por hepatitis C crónica

## 2. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

Las recomendaciones marcadas con una llave (🔑) son las recomendaciones consideradas prioritarias para el proceso de implementación.

Los esquemas preferidos tienen entre sí el mismo nivel de recomendación y pueden ser usados indistintamente teniendo en cuenta las indicaciones, la disponibilidad, la experiencia del médico en su uso y las preferencias del paciente. Los esquemas alternativos pueden ser usados indistintamente, cuando ninguno de los esquemas preferidos pueda ser administrado.

Las recomendaciones se identifican con el año de publicación, diferenciando:

- Nueva: recomendación generada de novo durante la actualización de la GPC.
- Modificada: recomendación que revisada la evidencia generó un cambio.
- No modificada: recomendación que revisada la evidencia no generó un cambio.

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

#### 2.1.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC (2016).

1. 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 <sup>a</sup>. (año 2016)

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

- a. 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)

#### Punto de buena práctica

- ✓ 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 psicoactivas intranasales.
- Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.
- Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965<sup>b</sup>.
- Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática <sup>a</sup>.
- Trabajadores de la salud o miembros de la seguridad pública (ej. Oficiales del servicio penitenciario o policía) 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.
- Personas que recibieron transfusiones en Colombia antes de 1996.

b. 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)

b. De acuerdo con los factores de riesgo considerados por el Centro de Control de Enfermedades.

### 2.1.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC (2016).

2. Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (2016) (Ver Figura 1).

Se sugiere realizar la PAN 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)***

#### **Puntos clave de implementación**

<b>Barreras de implementación:</b>	Cobertura inadecuada de las pruebas para confirmar el diagnóstico de la infección crónica por el VHC.
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	Implementación de la ruta de atención integral de promoción y mantenimiento de la salud y de la vía clínica para el tratamiento de paciente con HCV crónica.

	Articulación con programas de atención integral en salud existentes para individuos con VIH, en hemodiálisis, con diagnóstico de hemofilia.
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Implementar estrategia comunicativa para promover la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en población con prueba serológica positiva.</li> <li>2. Hacer seguimiento a todas las personas con prueba serológica positiva.</li> <li>3. Hacer seguimiento a donantes con marcadores serológicos positivos para VHC</li> </ol>
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Cobertura de población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC.
<b>Numerador</b>	Número de personas con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en personas con prueba serológica positiva para VHC
<b>Denominador</b>	Número total de población con prueba serológica positiva para VHC.
<b>Fuente</b>	Historia clínica, Sivigila, Modificación RIPS

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

### 2.2.1 Tamización para evaluar el consumo de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.

3. 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 <sup>a</sup>. (2016)

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

- a. 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 ([http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/en/Draft\\_The\\_ASSIST\\_Guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/Draft_The_ASSIST_Guidelines.pdf)).

## 2.3 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

4. Se recomienda la elastografía transitoria o elastosonografía (FibroScan o elastosonografía) 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 FIB4a. (2016) 

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

### Puntos clave de implementación

<b>Barreras de implementación:</b>	Poca disponibilidad de la elastografía y talento humano en salud para garantizar la implementación de esta prueba diagnóstica en todo el territorio nacional.
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	Conformación de redes integrales de servicios de salud; incorporación de procesos educativos en radiólogos y gastroenterólogos para el desarrollo de la elastografía.  Laboratorio con disponibilidad de pruebas de función hepática y plaquetas para la medición del APRI a nivel nacional.
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	1. Gestionar con las EAPB la inclusión de prestadores de servicios que oferten la elastografía en su red de prestación de servicios habilitada en cada territorio. 2. Fortalecer las capacidades del talento humano en salud para la interpretación de las pruebas necesarias para la evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática en personas con hepatitis C crónica.
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Proporción de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica con resultados de estadificación
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica y con resultados de estadificación.
<b>Denominador</b>	Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica.
<b>Fuente</b>	Historia clínica o Cuenta de Alto Costo

### Punto de buena práctica

- ✓ Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas invasivas (ej. Biopsia) y la necesidad de la terapia farmacológica.

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.
- Pacientes en quienes una estadificación de la fibrosis más exacta pueda impactar decisiones de tratamiento.
- Niños con anomalías clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) <sup>b</sup>.
- Si existe preocupación por causas adicionales de enfermedad hepática.
- En pacientes en quienes se requiera información adicional específica.

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.

*a. 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.*

*b. Se definen niveles de ALT persistentemente anormales o normales 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.*

## **2.4 Evaluación para el tratamiento**

### **Punto de buena práctica**

- ✓ 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. (2016)
- ✓ 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). (2016)
- ✓ Una vez se cuente con opciones de tratamiento pangenotípico no es necesario realizar estudios de genotipo, excepto, si no hay respuesta viral sostenida con el uso de un medicamento pangenotípico, está indicado descartar la presencia del genotipo 3.

## 2.5 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con o sin experiencia en tratamiento y sin cirrosis, genotipos 1 al 6

5. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 al 6, excepto el genotipo 3, con o sin experiencia de tratamiento, se recomienda el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. (2018, nueva)

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

6. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o inhibidores de Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.  (2018, nueva)

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

### Puntos clave de implementación

<b>Barreras de implementación:</b>	A pesar que el sofosbuvir + velpatasvir es un medicamento que cuenta con registro INVIMA, no se encuentra incluido en la actualización del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC).
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	Talento humano disponible para el manejo de los pacientes hepatitis C crónica.  Mecanismos establecidos para la prescripción de medicamentos no incluidos en el plan de beneficios.  Posibilidad de adquirir antivirales de acción directa por compra centralizada.
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	1. Regulación efectiva del mercado farmacéutico de las moléculas de antivirales de acción directa para el manejo de la hepatitis C 2. Fortalecimiento de los sistemas de información que permitan un adecuado seguimiento de los pacientes y de la efectividad de los esquemas terapéuticos. 3. Fortalecimiento de los servicios de baja complejidad (prestadores primarios de atención en salud) en el manejo de pacientes con hepatitis C, para ampliar la cobertura en el seguimiento y adherencia de estos pacientes.

	4. Actualización de la vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Proporción de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con sofosbuvir / velpatasvir
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir.
<b>Denominador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con antivirales de acción directa.
<b>Fuente</b>	Historia clínica o Cuenta de Alto Costo

7. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 con falla al uso previo con resistencia a inhibidores de la proteína NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

8. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso ledipasvir / sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

9. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C para genotipos 1a y 1b sin tratamiento previo, carga viral <6'000.000 UI/mL, que no son de raza negra, ni infección por VIH, se recomienda como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 8 semanas. (2018, nueva)

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

10. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a, 1b y 4, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV y una carga viral < 800.000 UI/mL, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

11. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, sin experiencia en tratamiento, se recomienda el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.

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

12. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, con experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas.

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

13. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritaprevir / ritonavir + ombitasvir / dasabuvir + ribavirina por 12 semanas. (2018, modificada)

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

14. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV se sugiere como una opción terapéutica alternativa, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ombitasvir + paritaprevir / ritonavir + dasabuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

15. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o inhibidores de la Ns3 de primera generación, se sugiere como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

16. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub- optimo. (2018, nueva)

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

## **2.6 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con cirrosis, genotipos 1 al 6**

### **Puntos de buena práctica**

- ✓ Los pacientes con cirrosis compensada y hepatitis C crónica deben ser valorados por hepatología o gastroenterología para definir la necesidad de trasplante y el momento indicado para el tratamiento. (2018, nuevo).
- ✓ Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser valorados por hepatología y realizar los seguimientos en centros especializados con opción de trasplante hepático. (2018, nuevo).

- ✓ El plan de manejo para pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis descompensada debe ser definido por un hepatólogo con experiencia en el tratamiento de hepatitis C, debido al alto riesgo de este grupo de pacientes. (2016).

17. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, inhibidores Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

18. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o inhibidores de Ns3 o Ns5a, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

19. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica alternativa, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

20. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipos 1, 4, 5 y 6, con cirrosis compensada, falla previa al tratamiento a IFN, RBV o inhibidores de Ns3, se sugiere como una opción terapéutica alternativa, en ausencia de pangenotípicos, el uso de ledipasvir / sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o ledipasvir + sofosbuvir por 24 semanas. (2018, nueva)

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

21. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 4, cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, con carga viral <800.000 UI /mL, se sugiere como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

***(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a alta)***

22. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas. (2018, nueva)

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

23. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

24. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a inhibidores Ns3 o Ns5a, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

25. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o inhibidores Ns3 de primera generación; se sugiere como una opción terapéutica alternativa, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas o 12 semanas cuando se agrega ribavirina. (2018, nueva)

***(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a baja)***

26. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1b y cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

***(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a alta)***

27. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, cirrosis, y sin tratamiento previo o con falla previa a cualquier tratamiento, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir+ ribavirina. (2018, nueva)

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

28. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 3 y cirrosis, sin tratamiento previo, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir. (2018, nueva)

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

29. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C y cirrosis descompensada genotipo 1b, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV; **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub - optimo. (2018, nueva)

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

## **2.7 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con coinfección con VIH**

### **Punto de buena práctica**

- ✓ El manejo se puede dar igual que el paciente sin VIH, sin embargo, el paciente debe ser tratado desde la IPS de atención integral en VIH. (2018, nuevo)

- ✓ En pacientes con VIH se debe tener especial control con las interacciones medicamentosas. (2018, nuevo)
- ✓ Los pacientes con VIH y cirrosis, además de los puntos anteriores, deben ser tratados por un infectólogo y/o hepatólogo. Estos pacientes deben recibir tratamiento inmediato y seguimiento para vigilar el riesgo de reinfección con el virus de la hepatitis C. (2018, nuevo)
- ✓ El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo, infectólogo, o gastroenterólogo o internista 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. (2016)

## 2.8 Tratamiento de personas con enfermedad renal crónica

30. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo 1 a 6 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV e inhibidores Ns3 y Ns5a, sin cirrosis o con cirrosis compensada, se recomienda el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8-16 semanas como se ha recomendado en pacientes sin enfermedad renal crónica. (2018, nueva)

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

31. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor de 30ml/min, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

32. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a, 1b y 4, enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor 30ml/min, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritaprevir / ritonavir /ombitasvir+dasabuvir por 12 semanas, como se ha recomendado en pacientes sin enfermedad renal crónica. (2018, nueva).

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

### **3. METODOLOGÍA PARA EL DESARROLLO DE LA ADOPCIÓN DE GPC PRIMERA EDICIÓN**

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.

Nota: Si desea conocer la información completa de los anexos que soportan la metodología remítase a la versión completa de la primera edición.

#### **3.1 Conformación del grupo de adopción**

Se conformó un grupo de expertos metodológicos en el desarrollo, adaptación y adopción de GPC, y expertos clínicos delegados por las sociedades científicas de cada una de las disciplinas interesadas en el desarrollo de las recomendaciones clínicas (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 potenciales conflictos de interés y las consecuentes limitaciones de participación en el proceso de adopción de la GPC (Anexo 1 en la primera edición).

#### **3.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica**

##### **3.2.1 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 en la primera edición), 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 en la primera edición).

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* (1), 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 en la primera edición); de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continuaron en el proceso de evaluación de calidad.

### **3.2.2 Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica**

Se identificaron 179 referencias mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas, y 12 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 (3,5,6)

Para el detalle ver los Anexos 4 y 5 en la primera edición. Las referencias revisadas en texto completo que fueron excluidas por no cumplir criterios de inclusión son presentadas en el Anexo 6 en la primera edición.

### **3.2.3 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 (3,5,6), 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 (7) 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 en la primera edición).

De las guías evaluadas, 2 cumplieron los criterios de calidad previamente establecidos (3,6) y 1 fue excluida por baja calidad (5).

### **3.2.4 Selección final de la guía de práctica clínica**

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).

### **3.2.5 Traducción de la guía de práctica clínica**

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 obtuvo el documento final para adopción.

El documento es una traducción de la guía original, a excepción de los siguientes ítems:

- Introducción
- Metodología
- Capítulo de recomendaciones de tratamiento.
- Apartados de “ajustes para la implementación en el contexto colombiano”, en todos los capítulos de recomendaciones.
- Apartado “Implementación de la guía: barreras y facilitadores”, en el capítulo de asuntos operativos y de implementación.
- Anexos

## **3.3 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 la primera edición).

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), 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; cuando este no se logró en la primera ronda de votación, se llevó a cabo una segunda ronda 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 la primera edición.

De acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia en la Guía metodológica para la elaboración de Guías (8) 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 conductas que orientan la adecuada práctica de las recomendaciones en el contexto colombiano, de acuerdo con las consideraciones del panel de expertos en el consenso de adopción. Los puntos de buena práctica 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:

- ✓ En pacientes con falla cardíaca 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.

Los miembros del grupo de adopción identificaron las recomendaciones prioritarias en el proceso de implementación de la guía, y estas se identificaron con una llave (🔑).

## **4. METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C SEGUNDA EDICIÓN**

La metodología empleada para la realización de esta GPC se basó en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (8).

A continuación, se describen los métodos y los resultados del proceso.

### **4.1 Conformación del grupo desarrollador de la guía**

Para la conformación del grupo desarrollador de la guía se llevó a cabo el proceso que se describe a continuación:

1. Identificación de los actores que representan las áreas de interés abordadas en la actualización del capítulo de tratamiento, dentro de las cuales se consideraron especialidades clínicas como: medicina interna, gastroenterología, hepatología e infectología y representantes de pacientes.
2. Invitación para la delegación de representantes por parte de las asociaciones científicas y de pacientes.
3. Delegación formal por parte de las asociaciones científicas y de pacientes.

El GDG contó con representación de expertos clínicos, metodólogos y representantes de pacientes, los cuales desarrollaron la pregunta con estructura PICOT, la clasificación de la importancia de los desenlaces, las búsquedas sistemáticas de literatura (GPC y RSL), evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia, la formulación de las recomendaciones y redacción de la GPC; así como, el desarrollo de los momentos de participación como socializaciones y consensos.

### **4.2 Declaración y análisis de intereses y potenciales conflictos de interés**

Con el fin de realizar un proceso transparente y legítimo, una vez definidos los participantes del GDG, previo al inicio de las actividades para el desarrollo de la GPC, realizaron la declaración de intereses relacionados con el tratamiento de los pacientes con hepatitis C. Para tal fin, se empleó el formato estándar desarrollado por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales (Ver [Anexo 1](#)).

La evaluación y definición del manejo de intereses fue realizada por el comité de conflicto de intereses del IETS el cual está conformado por:

- Un representante de la oficina jurídica del IETS
- Un representante de las subdirecciones técnicas del IETS

- Un representante de la subdirección de operaciones del IETS
- Un representante de la dirección ejecutiva del IETS
- Un experto en procesos de participación y comunicación del IETS

El comité de conflictos de interés determinó los potenciales conflictos de interés y recomendó para cada uno de los miembros del grupo desarrollador y del panel de expertos declarar de manera transparente en la primera reunión presencial del grupo desarrollador y del panel de expertos sus intereses y potenciales conflictos de interés. Así mismo, recomendó que en el momento de que su estado de intereses y potenciales conflictos de intereses se viera modificado por sus actividades laborales, económicas o personales lo declarara al líder del grupo desarrollador para que este lo notifique al comité de conflictos de interés del IETS (Anexo 1).

### **4.3 Definición del alcance y objetivos**

El grupo desarrollador de la actualización de la GPC, en coordinación con el Ministerio de Salud y Protección Social evaluaron la necesidad de modificar el alcance y los objetivos de la GPC desarrollada en el año 2016. Estos determinaron que la actualización se debía enmarcar en el alcance de la GPC adoptada en el año 2016, considerando una ampliación en términos de los subgrupos de genotipos debido al aumento de la prevalencia de subtipos de genotipos en los últimos 2 años. Por lo tanto, se realiza la ampliación del alcance a los genotipos 1 al 6, mientras que el propósito, objetivos generales, objetivos específicos y el ámbito asistencial se mantienen sin cambios.

A continuación, se presenta el alcance de la actualización de la GPC: 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 al 6, con o sin cirrosis y con o sin tratamiento previo. Estas recomendaciones no incluyen el manejo de la hepatitis C en niños o adolescentes.

### **4.4 Formulación y refinamiento de la pregunta de investigación susceptible de actualización**

Bajo el marco del alcance descrito previamente, se planteó la pregunta de investigación que orientó la presente actualización de la GPC, siguiendo la estructura PICOT: “Población, Intervención, Comparación, Desenlaces (del inglés *outcomes*) y Tiempo” (9).

Para la formulación de la pregunta preliminar de investigación, se consultaron: registros sanitarios del Invima, indicaciones aprobadas por la FDA y EMA, el listado de medicamentos esenciales de la OMS, revisiones temáticas, revisiones sistemáticas, tratados de medicina interna y recomendaciones en guías de práctica clínica de reciente publicación.

Con el objetivo de refinar la pregunta preliminar de investigación, cada uno de sus componentes fueron discutidos con los expertos temáticos del grupo desarrollador. La versión definitiva de la pregunta de investigación se obtuvo a través de un consenso informal.

La pregunta final que orientó el desarrollo de la revisión sistemática se presenta en el Cuadro 1, se encuentra desagregada en cada uno de sus componentes según la estructura PICOT.

**Cuadro 1. Pregunta de investigación en estructura PICOT.**

<p><b>Población</b></p> <p>Los pacientes que son candidatos al uso de las intervenciones bajo estudio</p>	<p>Pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C.</p> <p>Esta población se consideró elegible independientemente del sexo, la edad y las comorbilidades.</p> <p>Bajo lo descrito previamente, se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas de hepatitis C, aplicadas en los estudios identificados.</p>
<p><b>Intervenciones</b></p> <p>Las tecnologías en salud de interés</p> <p><b>Comparación</b></p> <p>Las alternativas disponibles para el manejo de la condición de salud, que son comparables con las tecnologías de interés, o aquellas estrategias metodológicas empleadas como grupo de control</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sofosbuvir + velpatasvir</li> <li>▪ Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir</li> <li>▪ Ledipasvir + sofosbuvir</li> <li>▪ Paritaprevir/ritonavir + ombitasvir + dasabuvir</li> <li>▪ Daclatasvir + asunaprevir</li> <li>▪ Daclatasvir + sofosbuvir</li> <li>▪ Sofosbuvir + ribavirina</li> <li>▪ Elbasvir + grazoprevir</li> <li>▪ Glecaprevir + pibrentasvir</li> <li>▪ Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina</li> </ul> <p>Estos medicamentos se consideraron en cualquier presentación, forma farmacéutica, dosis, concentración, vía y frecuencia de administración, y duración del tratamiento, según la evidencia disponible en los estudios identificados.</p>
<p><b>Desenlaces</b> (del inglés <i>outcomes</i>)</p> <p>Los componentes del estado clínico o funcional de los pacientes, que son atribuibles al uso de las tecnologías (incluyendo los efectos benéficos y dañinos)</p>	<p><u>Efectividad clínica</u></p> <p>Este componente se evaluó mediante los siguientes desenlaces, según la evidencia disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Respuesta viral sostenida a las 12 semanas</li> <li>▪ Recaída viral</li> <li>▪ Mortalidad por todas las causas</li> <li>▪ Mortalidad por causas hepáticas</li> <li>▪ Carcinoma hepatocelular</li> <li>▪ Progresión a cirrosis</li> <li>▪ Respuesta viral sostenida a las 24 semanas</li> <li>▪ Respuesta viral rápida</li> <li>▪ Abandono de tratamiento por eventos adversos</li> </ul> <p><u>Seguridad</u></p>

	<p>Este aspecto se valoró mediante los siguientes desenlaces, según la evidencia disponible:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Eventos adversos leves</li> <li>▪ Eventos adversos serios</li> </ul> <p>Para cada una de las variables de resultado se aceptaron las diferentes definiciones diagnósticas adoptadas por los estudios identificados. Se tomó en cuenta cualquier tiempo de seguimiento y de medición de los desenlaces, según la evidencia disponible en los estudios.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Subgrupos de interés</b></p>	<p>Si la evidencia disponible lo permitió, se analizaron subgrupos basados en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Genotipo asociado (1-6)</li> <li>▪ Presencia de cirrosis</li> <li>▪ Experiencia de tratamiento previo (pacientes naive y experimentados)</li> <li>▪ Co-infección por VIH</li> </ul> <p>No se consideró de interés ningún subgrupo basado en las características de las intervenciones.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Tipo de estudio</b></p> <p style="text-align: center;">Los diseños epidemiológicos seleccionados para dar respuesta a la pregunta de investigación</p>	<p>Se priorizó la selección de estudios con los siguientes diseños:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados o de estudios observacionales, con o sin metanálisis (incluyendo comparaciones directas, indirectas o en red). Bajo este formato, se aceptaron revisiones sistemáticas que hicieran parte de reportes de evaluación de tecnología o guías de práctica clínica.</li> <li>▪ Ensayos clínicos controlados.</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Consideraciones acerca de los comparadores y desenlaces no incluidos en esta pregunta</b></p>	
<p>No se consideró como comparador el interferón, puesto que existe evidencia que demuestra la efectividad de esquemas de tratamiento libres de este medicamento.</p>	

#### 4.5 Clasificación de la importancia relativa de los desenlaces

En un primer paso, se construyó un listado preliminar de desenlaces clínicos, a partir de la consulta de revisiones temáticas, tratados de medicina interna y estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos. Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la

dirección, la significancia estadística y clínica, y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

En un segundo momento, se realizó la clasificación de la importancia relativa de los desenlaces, empleando la metodología propuesta por el *GRADE Working Group* (10). El proceso de clasificación se realizó desde la perspectiva de los pacientes y de los expertos temáticos del grupo desarrollador, teniendo en cuenta sus preferencias de manera individual, a través de una consulta presencial con pacientes y una consulta virtual con los expertos temáticos. Para la clasificación de la importancia de los desenlaces se usó la siguiente escala Likert:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones			Críticos para la toma de decisiones		

Posteriormente, se identificó la categoría con el mayor número de votos, asignando así, la clasificación final de la importancia relativa para cada desenlace propuesto inicialmente (**Anexo 2**). Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación, aquellos desenlaces clasificados como críticos para la toma de decisiones, y los desenlaces importantes, mas no críticos para la toma de decisiones. Los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

#### 4.6 Búsqueda de guías de práctica clínica

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo principal de identificar las GPC basadas en la evidencia, para el tratamiento de la hepatitis C. Todas las fases de la revisión fueron realizadas por un grupo de metodólogos expertos en síntesis de evidencia, y se acogieron a los estándares internacionales de calidad para el desarrollo de revisiones sistemáticas, de acuerdo con el Manual *Cochrane* de revisiones sistemáticas de intervenciones (11), y los principios de la declaración *PRISMA* (12).

La calidad del proceso de revisión fue auditada y discutida en puntos de control críticos, por parte de los colaboradores de la Unidad de Síntesis y Evaluación de Evidencia del IETS.

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. El protocolo de la revisión fue sometido a una revisión interna por pares. En dicha revisión no se identificaron problemas de fondo con la pregunta de investigación ni con los métodos propuestos para la revisión.

Se realizó una actualización en la búsqueda de guías, con base en las estrategias empleadas para el desarrollo de la GPC en el año 2016. Esta búsqueda se enfocó en los repositorios de los principales organismos desarrolladores y compiladores de guías (**Anexo 3**), incluyendo *The Guidelines International Network - GIN*, *AHRQ's National Guideline*

*Clearinghouse, Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN, The National Institute for Health and Care Excellence - NICE, GuíaSalud*, entre otros. La búsqueda de GPC se complementó en las bases electrónicas de datos *MEDLINE, Embase* y *LILACS*, con una búsqueda manual, y una consulta a los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas para cada fuente de información consultada y sus resultados, se presentan en el **Anexo 4**.

El listado de las referencias bibliográficas obtenido por los distintos métodos descritos, fue importado a un archivo del programa Excel®, donde se combinaron las referencias y se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Resultado de esta búsqueda se identificaron 3 guías de práctica clínica que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

#### **4.6.1 Tamización de referencias y selección de guías**

El total de las referencias bibliográficas fue cribado por dos revisores (AH mediante la lectura de los títulos y resúmenes, estos últimos, cuando estuvieron disponibles), de acuerdo con los criterios de elegibilidad predefinidos por el grupo desarrollador. En esta fase, cada referencia se clasificó como incluida, excluida o incierta. Al final de este paso, los dos revisores identificaron y resolvieron por consenso los desacuerdos, y en algunos casos se consultó a un tercer revisor (CP) para orientar la decisión.

Con el fin de verificar la elegibilidad de las GPC preseleccionadas, un revisor (AH) aplicó la herramienta 7, una lista de chequeo recomendada por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (8). Se excluyeron aquellas guías que no cumplieran con todos los criterios propuestos por la herramienta 7, orientados a determinar si había coincidencia entre los alcances y objetivos de la guía evaluada y la presente guía, si eran guías que establecían recomendaciones basadas en la evidencia y que contaban con una metodología para su desarrollo, y si eran guías con una fecha de publicación inferior a 3 años. En caso de duda sobre el cumplimiento de los anteriores criterios, se consultó a un segundo revisor (LC) para orientar la decisión. Como resultado de la aplicación de la herramienta 7 solo una GPC fue seleccionada, los resultados de esta valoración se muestran con detalle en el **Anexo 5**.

La frecuencia absoluta de referencias bibliográficas, artículos y estudios revisados, excluidos y seleccionados, se describe en detalle en el diagrama de flujo *PRISMA* (12) (**Anexo 6**). Las referencias completas de las GPC incluidas y de las publicaciones excluidas en la fase de selección por texto completo, junto con las respectivas razones para su exclusión, se presentan en el **Anexo 7**.

#### **4.6.2 Evaluación de la calidad de las GPC**

El rigor metodológico y la transparencia con la cual se elaboró cada una de las guías seleccionadas en la fase previa, fue evaluado por tres revisores (AH y CP) de manera independiente, con el instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE), versión II (13). El registro de las tres evaluaciones y los cálculos correspondientes fueron hechos a través de la plataforma en línea AGREE PLUS. Para esta etapa, se estableció que una GPC era candidata al proceso de adaptación de la evidencia, si tenía un puntaje superior al 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial. En el **Anexo 8** se describen los juicios resultantes de esta apreciación crítica.

Los resultados de la valoración con el instrumento AGREE II (13), llevaron a la decisión que la GPC con los mejores estándares de calidad para el proceso de adaptación de la evidencia, correspondía a la “Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C”, publicada por la OMS, en el año 2018 (14).

#### 4.7 Revisión sistemática de literatura

Se llevó a cabo una revisión sistemática rápida, tipo revisión panorámica (Overview). La síntesis se concentró en revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. Para acelerar el desarrollo de la revisión, se emplearon variaciones respecto al método convencional para una revisión sistemática.

##### 4.7.1 Criterios de elegibilidad

Los estudios se tamizaron y seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el Cuadro 2.

#### Cuadro 2. Criterios de elegibilidad.

<b>Criterios de inclusión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Población, intervención, comparación, desenlaces, subgrupos y tipo de estudio: según la pregunta PICOT descrita en el</li> <li>- .</li> <li>- Estudios: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados o de estudios observacionales, con o sin metanálisis (incluyendo comparaciones directas, indirectas o en red). Bajo este formato, se aceptaron revisiones sistemáticas que hicieran parte de reportes de evaluación de tecnología o guías de práctica clínica y ensayos clínicos controlados.</li> <li>- Diseño: se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con o sin metanálisis (de comparaciones directas, indirectas o en red).</li> <li>- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los</li> </ul>
-------------------------------	---

	<p>estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Idioma de publicación: inglés o español.</li> <li>- Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.</li> <li>- Fecha de publicación: últimos dos años. Este rango de fecha de publicación se seleccionó considerando la fecha de publicación de la primera versión de la GPC.</li> <li>- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita.</li> </ul>
<b>Criterios de exclusión</b>	Ninguno.

#### 4.7.2 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane y LILACS.

Para el diseño de la estrategia de búsqueda, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de investigación en formato PICOT. La sintaxis de búsqueda se compuso de vocabulario controlado MeSH y de términos de lenguaje libre, se complementó con identificadores de campo, truncadores y operadores booleanos, y se limitó empleando el filtro de revisiones sistemáticas. Los detalles de la búsqueda en Epistemonikos y sus resultados se presentan en el [Anexo 9](#).

El listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas. El número de referencias

#### 4.7.3 Tamización de referencias y selección de estudios

En el siguiente paso, se realizó la selección de estudios a partir del grupo de referencias preseleccionadas en la fase de tamización (aquellas que cumplieron los criterios de inclusión y no tuvieron ningún criterio de exclusión, o aquellas en las que hubo duda). Para tal fin, dos revisores (AH y LC), verificaron que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) descritos anteriormente, mediante la lectura de cada publicación en texto completo. Al final de esta fase, los dos revisores identificaron y resolvieron por consenso los desacuerdos, y en algunos casos se consultó a un tercer revisor (CP) para orientar la decisión final.

La tamización de referencias y la selección final de estudios se realizaron con la herramienta Rayyan®. El volumen de referencias, artículos y estudios revisados, excluidos y seleccionados, se describe en detalle en el diagrama de flujo PRISMA [Anexo 10](#), [Anexo 11](#).

#### 4.7.4 Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos

El riesgo de sesgos de la revisión sistemática seleccionada fue valorado por un revisor (AH), empleando la herramienta AMSTAR. En el [Anexo 12](#) se describe el resumen de esta apreciación crítica.

#### 4.7.5 Síntesis de la evidencia y evaluación de su calidad global

Un revisor (AH) realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos predefinidos, a partir de lo reportado en la publicación original de la revisión sistemática seleccionada para la síntesis de la evidencia. Los hallazgos se resumieron mediante perfiles de evidencia y no se realizaron cálculos o análisis adicionales a los presentados por los autores de los estudios seleccionados. Las características de los estudios incluidos se presentan en el [Anexo 13](#).

La exactitud en la extracción de los datos se controló verificando la consistencia de las estimaciones reportadas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en la publicación original de la revisión sistemática considerada para la síntesis.

A partir de la publicación original de la GPC de la OMS (14), un revisor (AH) realizó la adaptación de los perfiles de evidencia *GRADE* para la población, comparaciones, desenlaces y subgrupos definidos en la pregunta de investigación. La adaptación implicó la traducción de los perfiles de evidencia del inglés al español, e incluyó la transcripción de las estimaciones del efecto y las valoraciones de la calidad de la evidencia. No se realizaron cálculos, análisis o juicios adicionales a los presentados por los autores de la GPC de la OMS (14).

Los perfiles *GRADE* se organizaron en la guía, teniendo en cuenta los subgrupos de interés predefinidos en la pregunta objeto de la actualización: genotipo asociado (1-6), presencia de cirrosis, experiencia de tratamiento previo (pacientes naive y experimentados) y co-infección por VIH.

Los perfiles se presentan en el [Anexo 14](#).

#### 4.8 Diferencias entre el protocolo de búsqueda y la revisión

No se presentaron cambios de fondo entre el protocolo aprobado y la versión final de la revisión.

#### 4.9 Construcción del conjunto de la evidencia

El grupo desarrollador consideró pertinente generar un conjunto de recomendaciones propias para el contexto nacional, basadas en la evidencia adaptada de la GPC de la OMS (14) y de la RSL *de novo* realizada por el grupo desarrollador.

#### 4.10 Formulación de las recomendaciones

Con el propósito de ayudar al grupo de expertos temáticos y pacientes que desarrolló la guía, a moverse de la evidencia a las recomendaciones, se empleó el marco *GRADE Evidence to Decision (EtD)* para GPC (10). Este marco favoreció tener una discusión estructurada, objetiva y transparente, y permitió valorar los pros y contras de cada recomendación.

El proceso inició con la selección de los criterios del marco *EtD* (10), que determinarían la discusión sobre la dirección y la fuerza de las recomendaciones, considerando dos momentos participativos: un pre-consenso del grupo desarrollador, y posteriormente, un panel involucrando un grupo ampliado de expertos temáticos.

Para la generación de un primer borrador de recomendaciones se realizó un pre-consenso presencial. En esta sesión, a partir del conjunto de la evidencia recopilada en los perfiles *GRADE* (según la pregunta objeto de la actualización), el grupo de metodólogos presentó síntesis narrativas (en texto plano) de la evidencia científica, incluyendo la calidad de dicha evidencia. Con estos insumos, los expertos temáticos y los pacientes generaron las recomendaciones preliminares, en un ejercicio orientado por cuatro criterios del marco *EtD* (10):

- ¿Cuál es la certeza general de esta evidencia? (calidad de la evidencia)
- ¿Los efectos deseables esperados son grandes? (efectividad)
- ¿Los efectos indeseables anticipados son pequeños? (seguridad)
- ¿Los efectos deseables son más grandes en relación con los efectos indeseables? (balance de beneficios y riesgos)

Las recomendaciones preliminares fueron redactadas en términos de la dirección de la intervención (a favor o en contra) y acompañadas de la calidad global del conjunto de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja). En este paso, no se consideró la fuerza de la recomendación (fuerte o débil). En los casos donde hubo incertidumbre, se plantearon variantes de una misma recomendación, para su posterior discusión en el panel.

El grupo desarrollador revisó, ajustó y validó la estructura de las recomendaciones preliminares, en términos de los siguientes elementos: ¿qué?, ¿a quién? y ¿cuándo? Dado esto, se procedió a convocar y realizar un panel presencial, con la participación de un mayor grupo de especialistas clínicos en representación de los diferentes grupos de interés, el análisis de los potenciales conflictos de interés se presenta en el [Anexo 15](#).

En el panel se realizó el análisis individual de cada recomendación preliminar. En un primer momento, los líderes temáticos del grupo desarrollador hicieron la presentación de la recomendación preliminar, enseguida, dieron las aclaraciones a que hubiese lugar. Seguido a esto, con la orientación de un moderador (MD o CP), un participante del panel, incluyendo a los expertos temáticos del grupo desarrollador, emitió de forma voluntaria e individual sus juicios en relación con tres criterios del marco *EtD* (10):

- ¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?
- ¿La opción es factible de implementar?
- ¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?

Los juicios se categorizaron empleando las siguientes opciones:

- No
- Probablemente no
- Incierto
- Probablemente sí
- Sí
- Varía

Para el análisis del criterio de costos, se tuvo como insumo la información de precios de medicamentos que maneja la Dirección de medicamentos y tecnologías en salud del Ministerio de Salud y Protección Social respecto a los datos de la compra centralizada, cuya delegada participó en el panel en calidad de observadora.

Los juicios del primer participante se usaron como orientador de la discusión, en la medida que a los demás expertos del panel se les consultó si tenían unos juicios significativamente diferentes a los planteados por el experto.

Todos los juicios generados fueron registrados en una matriz que podía visualizar todo el panel, con esto, se tuvo un resumen cualitativo de la certeza en los factores que influyen en la fuerza de la recomendación. Con base en los juicios emergentes se planteó el tipo de recomendación final, en términos de su dirección y fuerza según el sistema *GRADE*, considerando cinco posibles escenarios:

- Recomendamos ofrecer esta opción (recomendación fuerte a favor)
- Sugerimos ofrecer esta opción (recomendación débil a favor)
- Recomendamos no ofrecer esta opción (recomendación fuerte en contra)

- Sugerimos no ofrecer esta opción (recomendación débil en contra)
- No recomendación

El tipo de recomendación final se postuló en dos vías, en algunos casos un experto del panel planteaba una propuesta de dirección y fuerza de la recomendación, en otros, esto lo hacía el moderador de la sesión. Cuando no fue evidente el consenso del panel, el moderador de la sesión solicitó la votación de los participantes por las opciones de recomendación emergentes, y el tipo de recomendación final se determinó usando la regla de mayoría simple. El tipo de recomendación también fue registrado en la matriz junto con los juicios para cada criterio (ver [Anexo 17](#)).

En algunas recomendaciones, se dio la necesidad de modificar la forma del texto original, en estos casos, la discusión se centró en la versión ajustada de la recomendación, las cuales se presentan en el [Anexo 16](#).

Al final del proceso, el grupo de metodólogos verificó que todas las recomendaciones hubiesen sido graduadas y presentadas en la GPC de acuerdo con el sistema *GRADE*(15), incluyendo la dirección y fuerza de la recomendación, y la calidad de la evidencia.

## **5. 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/handle/10665/111747/9789241548755\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/111747/9789241548755_eng.pdf?sequence=1)

### **5.1 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.

### **5.2 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 desarrollador 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 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:

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Fundamentación</b>
<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
<b>Beneficios y riesgos</b>	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.
<b>Valores preferencias (Aceptabilidad)</b>	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.
<b>Costos implicaciones financieras (Uso de recursos)</b>	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo – efectividad, resultarán con mayor probabilidad en una recomendación fuerte.
<b>Factibilidad</b>	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 en línea, en los apéndices de la guía original, en el siguiente enlace:

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

### 5.3 Guía completa

La guía original " Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización mundial de la salud (OMS)" (3) 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](#).

### 5.4 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](#).

## **5.5 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.

### **5.5.1 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.

### **5.5.2 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).

### **5.5.3 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.. 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.

#### **5.5.4 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 personas que se inyectan drogas) es clave con respecto al principio de la asistencia médica integrada.

## 6. RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN

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

1. 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 <sup>a</sup>.

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

#### Punto de buena práctica

- ✓ 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 psicoactivas intranasales.
  - Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.
  - Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965<sup>b</sup>.
  - Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática <sup>a</sup>.
  - Trabajadores de la salud o miembros de la seguridad pública (ej. Oficiales del servicio penitenciario) 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.
  - Personas que recibieron transfusiones en Colombia antes de 1996.

a. 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)

b. De acuerdo con los factores de riesgo considerados por el Centro de Control de Enfermedades

### 6.1.1 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 de riesgo/comportamiento 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 psicoactivas 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.

### 6.1.2 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 ECA, cuatro ensayos controlados sin asignación aleatoria, tres estudios antes/después, y cuatro análisis de series temporales (Ver apéndice 3 de la guía original). 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.

### **6.1.3 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. 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 diagnósticas 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.

#### 6.1.4 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.

#### 6.1.5 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.

#### **6.1.6 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 miembros de la seguridad pública (ej. Oficiales del servicio penitenciario) que hayan estado en contacto con sangre en el trabajo a través de lesiones por pinchazo o con un objeto punzante <sup>a</sup>
- 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 primera edición).

#### **6.1.7 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.

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

2. Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (2016) (Ver Figura 1).

Se sugiere realizar la PAN 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)***

### Puntos clave de implementación

<b>Barreras de implementación:</b>	Cobertura inadecuada de las pruebas para confirmar el diagnóstico de la infección crónica por el VHC.
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	<p>Implementación de la ruta de atención integral de promoción y mantenimiento de la salud y de la vía clínica para el tratamiento de paciente con HCV crónica.</p> <p>Articulación con programas de atención integral en salud existentes para individuos con VIH, en hemodiálisis, con diagnóstico de hemofilia.</p>
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Implementar estrategia comunicativa para promover la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en población con prueba serológica positiva.</li> <li>2. Hacer seguimiento a todas las personas con prueba serológica positiva.</li> <li>3. Hacer seguimiento a donantes con marcadores serológicos positivos para VHC</li> </ol>
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Cobertura de población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC.
<b>Numerador</b>	Número de personas con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en personas con prueba serológica positiva para VHC

<b>Denominador</b>	Número total de población con prueba serológica positiva para VHC.
<b>Fuente</b>	Historia clínica, Sivigila, Modificación de RIPS

### 6.2.1 Antecedentes

Cerca del 15–45% de las personas infectadas con VHC eliminarán la infección de manera espontánea (58,59). Estas personas tienen anticuerpos anti-VHC positivos, pero ya no están infectadas con el VHC. Se requiere una prueba de ácido nucleico (PAN) 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 PAN para ARN VHC en personas que se descubre que son positivas para anticuerpos VHC. También es importante una PAN 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 PAN 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.

### 6.2.2 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 PAN 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 original). 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 metanálisis. 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 PAN incluyendo comparaciones de PAN en cualquier momento con respecto a la no aplicación de PAN.

Después se revisaron los artículos en busca de evidencia indirecta relacionada con la pregunta. Existe evidencia indirecta que mostró que la prueba VHC-ARN PAN 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 PAN 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).

### 6.2.3 Razones para la recomendación

**Balance 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 PAN 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 PAN 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 PAN 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 PAN inmediata era posible en países en los que el pre-tratamiento para PAN ya se está llevando a cabo.

#### **6.2.4 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.

#### **6.2.5 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.

#### **6.2.6 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.

#### **6.2.7 Brechas en la investigación**

Se justifica investigación adicional acerca de los tiempos óptimos del PAN 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.

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

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

3. 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 <sup>a</sup>.

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

*a. 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 ([http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/en/Draft\\_The\\_ASSIST\\_Guidelines.pdf](http://www.who.int/substance_abuse/activities/en/Draft_The_ASSIST_Guidelines.pdf)).*

#### 7.1.1 Antecedentes

En muchas personas con infección por VHC crónica pueden pasar décadas entre el momento de adquirir 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>1</sup> En vista de estas 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.

### 7.1.2 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 original); 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.

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 /

---

<sup>1</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/).

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.

### 7.1.3 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.

### 7.1.4 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 que incluye 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)

#### **7.1.5 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.

#### **7.1.6 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

---

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.

## 7.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

4. Se recomienda la elastografía transitoria o elastosonografía (FibroScan o elastosonografía) 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 FIB4a. (2016)

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

**Puntos clave de implementación**

<b>Barreras de implementación:</b>	Poca disponibilidad de la elastografía y talento humano en salud para garantizar la implementación de esta prueba diagnóstica en todo el territorio nacional.
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	Conformación de redes integrales de servicios de salud; incorporación de procesos educativos en radiólogos y gastroenterólogos para el desarrollo de la elastografía.  Laboratorio con disponibilidad de pruebas de función hepática y plaquetas para la medición del APRI a nivel nacional.
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	1. Gestionar con las EAPB la inclusión de prestadores de servicios que oferten la elastografía en su red de prestación de servicios habilitada en cada territorio.  2. Fortalecer las capacidades del talento humano en salud para la interpretación de las pruebas necesarias para la evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática en personas con hepatitis C crónica.
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Proporción de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica con resultados de estadificación
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica y con resultados de estadificación.
<b>Denominador</b>	Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica.
<b>Fuente</b>	Historia clínica o Cuenta de Alto Costo

### Punto de buena práctica

- ✓ Se deberá realizar una evaluación clínica completa por parte de un experto para decidir el uso de pruebas invasivas (ej. Biopsia) 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 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>b</sup>.

- 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.

*a. 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.*

*b. Se definen niveles de ALT persistentemente anormales o normales 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.*

### **7.2.1 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 gravemente 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	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

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

### 7.2.2 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 original). 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 original.

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≥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)
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 metanálisis 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.

### 7.2.3 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 grave y requiere un examen histológico de especialista para una estadificación precisa. 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.

**Balance 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.

#### **7.2.4 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.

#### **7.2.5 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 en la primera edición).

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

Algunas recomendaciones de tratamiento incluidas en esta guía, utilizan medicamentos que, a la fecha de publicación, no cuentan con registro INVIMA para el tratamiento de hepatitis C.

### 8.1 Evaluación para el tratamiento

#### Punto de buena práctica

- ✓ 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. (2016)
- ✓ 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). (2016)
- ✓ Una vez se cuente con opciones de tratamiento pangénotípico no es necesario realizar estudios de genotipo, excepto, si no hay respuesta viral sostenida con el uso de un medicamento pangénotípico. En estos casos está indicado descartar la presencia del genotipo 3.

### 8.2 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con o sin experiencia en tratamiento y sin cirrosis, genotipos 1 al 6

5. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 al 6, excepto el genotipo 3, con o sin experiencia en tratamiento; se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. (2018, nueva)

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

#### 8.2.1 Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, se dispuso de evidencia para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% a 98%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados glecaprevir + pibrentasvir por 8 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 99.2% en pacientes con genotipo 1. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (16).

En otro ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados glecaprevir + pibrentasvir para 8 o 12 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 98-100% (8 semanas) y 99-100% (12 semanas) en pacientes con genotipo 1. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (17).

En otro ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 98-100% (8 semanas) en pacientes con genotipo 2. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (18).

En otro ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 2, 4, 5 y 6. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 98.5-100% (12 semanas) y 94.1-99.3% (8 semanas) en pacientes con genotipo 2, y 97.6-100% (12 semanas) y 83.6-97.3% (8 semanas) en genotipos 4, 5 y 6. En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta (19).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=24). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 88.5-98.7% para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (20).

En un análisis integrado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1-6 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje global de pacientes que lograron RVS12 fue del 98% (943 de 965 pacientes; IC95%: 96.6-98.5). El RVS12 fue del 99% (470/474) para genotipo 1, del 98% (202/206) para genotipo 2, del 95% (59/62) para el genotipo 4, del 100% (2/2) para el genotipo 5, y del 92% (12/13) para el genotipo 6 (21).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 99.1% (332 de 335 pacientes; IC95%: 98-100) (19).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 2, 4, 5 o 6 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que

lograron RVS12 fue del 98% (142 de 145 pacientes; IC95%: 94.1–99.3) para genotipo 2, y 93% (54 de 58 pacientes; IC95%: 83.6–97.3) para genotipos 4-6 (22).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1 o 2 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 97% (33 de 34 pacientes; IC95%: 85–99) para genotipo 1, y 98% (53 de 54 pacientes; IC95%: 90–100) para genotipo 2 (23).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, con o sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 2 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 97.8% (88 de 90 pacientes) (24).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3 (N = 419). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95%, con una evaluación de GRADE alta (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 93-98% (12 semanas) y 91-98% (8 semanas) en pacientes con genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (25).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=80). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 92.9-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3 (N = 24). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 92%, con una evaluación de GRADE muy baja (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1 (n=87) y 4 (n=4). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 76-95% en pacientes con genotipo 1 y 100% en genotipo 4. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (17).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=3). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 5.9-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 72-97% (12 semanas) y 78-99% (16 semanas) para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (25).

### 8.2.1.1 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** En el estudio ENDURANCE-1, la tasa de RVS12 para glecaprevir / pibrentasvir en genotipo 1 fue del 99,1% (IC 95%, 98 a 100) en el grupo de 8 semanas y del 99,7% (IC 95%, 99 a 100) en el grupo de 12 semanas. La tasa de RVS12 en la población por protocolo fue del 100%, independientemente de la duración del tratamiento (19).

Una vez al día, el tratamiento de 8 semanas con glecaprevir + pibrentasvir no fue inferior al tratamiento de 12 semanas con sofosbuvir + RBV en pacientes con infección por VHC genotipo 2 sin cirrosis nunca expuestos a AAD y con experiencia en tratamiento con PegIFN ± RBV, como lo demostró el estudio CERTAIN-2. RVS12 se logró en el 97,8% de los pacientes sin cirrosis tratados con glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas; no hubo fallas virológicas (18).

Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas, las tasas de RVS12 fueron 98% (IC 95%, 94.1-99.3) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC. Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron 99.5% (IC 95%, 98.5-100) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC. Glecaprevir + pibrentasvir fue bien tolerado; la frecuencia y gravedad de los eventos adversos en pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir fueron similares a los de los pacientes que recibieron placebo. El régimen de glecaprevir + pibrentasvir completamente libre de PegIFN y libre de RBV produjo altas tasas de RVS12 en pacientes con infección por HCV genotipo 2 sin cirrosis después de un tratamiento de duración de 8 semanas (27).

El estudio EXPEDITION-1 en el que el 23% tenían infección por genotipo 2, mostró que 12 semanas después del tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir, el 99% (IC 95%; 98-100) logró una RVS, con una (1%) recaída en la semana 8 posterior al tratamiento. Hubo 69% de eventos adversos, de los cuales el 64% fueron leves. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga (19%) y dolor de cabeza (14%). El 8% de los pacientes tuvo eventos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con los medicamentos del estudio. Ningún paciente tuvo elevaciones de la alanina aminotransferasa y ningún paciente interrumpió el tratamiento prematuramente debido a eventos adversos (28).

El tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas dio como resultado una RVS12 en el 98% de los pacientes (IC 95%, 95 a 100). No se informó que ningún paciente tuviera falla virológica, aunque 2 pacientes no tuvieron RVS12 por otros motivos. La tasa de RVS24 fue del 96% (IC95%, 95 a 100).

El ensayo EXPEDITION-4 incluyó pacientes que representan una población con una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la infección por el VHC: pacientes que se encuentran en las etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica y tienen el genotipo VHC 1, 2, 3, 4, 5 o 6 infección, incluidos pacientes con cirrosis compensada con o sin tratamiento previo para el VHC. El tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir y libre de ribavirina resultó en una alta tasa de respuesta virológica sostenida; ningún paciente tuvo falla virológica, independientemente del genotipo del VHC, la presencia o ausencia de cirrosis u otros factores basales (29).

En el estudio SURVEYOR-II, los pacientes con experiencia en el tratamiento sin cirrosis recibieron 12 o 16 semanas de tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir; las tasas de RVS12 fueron 91% (IC 95% 72 - 97) y 95% (IC 95% 78 - 99), respectivamente; dentro de esta población, la diferencia en RVS12 para los pacientes que recibieron 12 y 16 semanas de tratamiento fue -4.5% (IC 95% -23.6 - 13.9) con 2 recaídas y 1 recaída en cada brazo, respectivamente (25).

En el estudio ENDURANCE-3, el tratamiento glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas dio como resultado una tasa de respuesta virológica sostenida del 95% (IC 95%, 93 a 98), para la cual el límite inferior del IC 95% fue superior al 92%; sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas dio como resultado una tasa del 97% (IC del 95%, 93 a 99,9). La diferencia en la tasa de RVS12 semanas entre el grupo glecaprevir + pibrentasvir de 12 semanas y el grupo sofosbuvir + daclatasvir de 12 semanas fue de -1,2 % (IC del 95%, -5,6 a 3,1), para lo cual el límite del IC del 95% fue superior a -6 %. Estos resultados mostraron que el régimen de 12 semanas de glecaprevir + pibrentasvir no era inferior al régimen de 12 semanas de sofosbuvir/daclatasvir (19).

Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas, las tasas de RVS12 fueron 98% (IC 95%, 94.1-99.3) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC y 93% (IC 95%, 83.6-97.3) en aquellos infectados con genotipos de VHC 4, 5 o 6. Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron 99.5% (IC 95%, 98.5-100) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC y 99% (IC 95%, 97.6-100) en aquellos infectados con el genotipo 4, 5 o 6 del VHC. No se produjeron fallas virológicas en pacientes con infecciones por el VHC de genotipo 4, 5 o 6.

Glecaprevir/pibrentasvir fue bien tolerado; la frecuencia y gravedad de los eventos adversos en pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir fueron similares a los de los pacientes que recibieron placebo. El régimen de glecaprevir + pibrentasvir completamente libre de PegIFN y libre de RBV produjo altas tasas de RVS12 en pacientes con infección por HCV genotipo 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis después de un tratamiento de duración de 8 semanas (22).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

6. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN, RBV y Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12  semanas. (2018, nueva)

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

**Puntos clave de implementación**

<b>Barreras de implementación:</b>	<p>Registro sanitario en trámite.</p> <p>Limitaciones administrativas para la prescripción de medicamentos que aún no cuentan con registro sanitario.</p>
<b>Facilitadores de la implementación:</b>	<p>Talento humano disponible para el manejo de los pacientes hepatitis C crónica.</p> <p>Mecanismos establecidos para la prescripción de medicamentos no incluidos en el plan de beneficios.</p> <p>Posibilidad de adquirir antivirales de acción directa por compra centralizada.</p>
<b>Estrategia de implementación sugerida:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Regulación efectiva del mercado farmacéutico de las moléculas de antivirales de acción directa para el manejo de la hepatitis C.</li> <li>2. Fortalecimiento de los sistemas de información que permitan un adecuado seguimiento de los pacientes y de la efectividad de los esquemas terapéuticos.</li> <li>3. Fortalecimiento de los servicios de baja complejidad (prestadores primarios de atención en salud) en el manejo de pacientes con hepatitis C, para ampliar la cobertura en el seguimiento y adherencia de estos pacientes.</li> </ol>

	4.Actualización de la vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica
<b>Indicador de medición de la implementación:</b>	Proporción de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con sofosbuvir / velpatasvir
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir.
<b>Denominador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con antivirales de acción directa.
<b>Fuente</b>	Historia clínica, Cuenta de Alto Costo

### 8.2.2 Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, se dispuso de evidencia para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 89% a 99%. Las evaluaciones de GRADE variaron de bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2 (n=238). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 99% para genotipo 2. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (30).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 97-99.4% en pacientes con genotipo 1; 95.9-99% en genotipo 1a (n=260) y 97.4-100 en genotipo 1b (n=136); 98.4-100% en pacientes con genotipo 2 (n=242), 92.5-97% en pacientes con genotipo 3 (N=371), 98.4-100% en pacientes con genotipo 4 (n=120), 91.6-100% en pacientes con genotipo 5 (N=35), y 95.5-100% en pacientes con genotipo 6 (N=41). En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (29).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=278). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 95.1-99.4% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1-3, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 84% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1 y 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 93-100% en pacientes con genotipo 1 y 82.3-100% en pacientes con genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (30).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (N=260). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 94.6-99.2% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1-3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 85% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1 y 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 93.2-100% en pacientes con genotipo 1 y 88-100% en pacientes con genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (30).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=124). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 86.4-96.4% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

### **8.2.2.1 Razones para la recomendación**

**Balance de beneficios y daños:** sofosbuvir + velpatasvir durante 12 semanas se asoció con altas tasas de RVS (97% a 99%) en pacientes con infección por el genotipo 1a o 1b del VHC, incluidos aquellos con cirrosis y experiencia previa en el tratamiento. La incidencia de EA fue similar en los pacientes que recibieron placebo. De los esquemas libres de PegIFN, el sofosbuvir + velpatasvir es uno de los que mayores tasas de RVS12 presenta (29).

Algunos estudios informaron la RVS en pacientes con infección por genotipo 2 que recibieron sofosbuvir + velpatasvir durante 12 semanas. Las tasas de RVS no se vieron afectadas por la cirrosis o la experiencia previa del tratamiento. En un ECA, sofosbuvir + velpatasvir fue superior al SOF más RBV (RVS del 99% frente al 94%) y se asoció con menos EA (29).

En un metanálisis de red, se combinaron los datos de 27 estudios para establecer una jerarquía de regímenes de tratamiento disponibles para el genotipo 3 del VHC. El hallazgo clave es que los regímenes de sofosbuvir + velpatasvir alcanzan la mayor eficacia en el genotipo 3 del VHC (31).

Sofosbuvir + velpatasvir durante 12 semanas (95%) fue superior a sofosbuvir + RBV durante 24 semanas (80%) y se asoció con menos EA, particularmente menos anemia. Se observaron tasas de RVS más bajas en pacientes con presencia previa de velpatasvir (29).

Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina durante 12 semanas en pacientes no cirróticos, alcanzan la mayor eficacia en el genotipo 3, aunque se pueden alcanzar tasas de RVS estimadas similares con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina durante 24 semanas (31).

En pacientes sin cirrosis, los regímenes como sofosbuvir + PegIFN + ribavirina y sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina durante 12 semanas sólo tenían 1 - 4% tasas de RVS estimadas más bajas, y siguen siendo una opción para el tratamiento. La ventaja de sofosbuvir + velpatasvir frente a otros regímenes es que la ribavirina puede omitirse en pacientes no cirróticos y que acorta la duración del tratamiento en cirróticos (31).

También se identificaron regímenes que son claramente inferiores en el genotipo 3 del VHC: sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas y sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas en los no cirróticos. Ambos lograron tasas de RVS del 5 - 12% más bajas en comparación con otros regímenes recomendados (31).

En pacientes con genotipo 3, con sofosbuvir + velpatasvir se lograron tasas de RVS12 de 92.3% (IC 95% [82.3-100%]) sin tratamiento previo y 94.2% (IC 95% [88 -100%]) en pacientes con experiencia en tratamiento (30).

Las combinaciones AAD de próxima generación, libres de ribavirina (es decir, sofosbuvir/velpatasvir y glecaprevir/pibrentasvir) demuestran una alta eficacia pangenotípica con una duración más corta del tratamiento, manteniendo al mismo tiempo los perfiles de seguridad más elevados (28).

En 1 ECA, sofosbuvir + velpatasvir con ribavirina durante 12 semanas fue más efectivo que sofosbuvir + velpatasvir sólo durante 12 o 24 semanas; sin embargo, la ribavirina se asoció con una mayor interrupción del tratamiento debido a eventos adversos. En todos los estudios, las tasas de eventos adversos graves fueron más altas en pacientes con cirrosis descompensada (10% a 52%) que en las poblaciones de pacientes con VHC general (<10%) (30).

El régimen de tableta única de sofosbuvir + velpatasvir es altamente eficaz en pacientes con VHC crónica (genotipos 1-6), con tasas de RVS12 >97%, excepto para el genotipo 3 (tasa de RVS12 = 94,7%). El análisis de subgrupos mostró que las tasas de RVS12 no se vieron afectadas por la exposición anterior al tratamiento o el estado cirrótico compensado. La adición de RBV al régimen dual no tuvo un beneficio significativo en las tasas de RVS12 en todos los genotipos, excepto en el genotipo 3. En términos de seguridad, la incidencia de todos los eventos adversos fue comparable en los grupos con o sin RBV, excepto náusea, diarrea, insomnio, prurito y nivel de hemoglobina disminuido por debajo de 10 g/dl (mayor con el régimen que contiene RBV) (30).

La agrupación de los datos de tres estudios (141 cirróticos y 283 pacientes no cirróticos) mostró que el tratamiento de la infección por VHC tipo 1 con sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS del 97,5% (IC 95% [95-100%],  $p < 0,001$ ) en cirróticos y 98.5% (IC 95% [97-99.9%],  $p < 0.001$ ) en pacientes no cirróticos. En pacientes no cirróticos con genotipos de 2-4, el régimen de SOF/velpatasvir consiguió tasas de RVS12 de 99.5% (IC 95% [98-100%]), 97% (IC 95% [94.9-99.1%],  $p < 0.001$ ), y 99.4% (95% IC [97.9-100%]), respectivamente (30).

Los datos de dos estudios (28 pacientes sin experiencia en tratamiento y 27 con tratamiento previo) mostraron que el tratamiento de la infección por genotipo 1 con sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS12 del 100% (IC 95% [93-100%]) en aquellos sin tratamiento previo y 100% (IC 95% [93.2-100%]) en pacientes con tratamiento previo. En pacientes con genotipo 3, con sofosbuvir + velpatasvir se lograron tasas de RVS12 de 92.3% (IC 95% [82.3-100%]) sin tratamiento previo y 94.2% (IC 95% [88 -100%]) en pacientes con experiencia en tratamiento (30).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de supervivencia y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6, con falla al uso previo con resistencia a inhibidores de la proteína NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

### 8.2.3 Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, se dispuso de evidencia para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 81% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta en todos los resultados (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 90-99% en pacientes con genotipo 1a (n=101), 92-100 en genotipo 1b (n=45), 48-100% en pacientes con genotipo 2 (n=5), 87-99% en pacientes con genotipo 3 (n=78), 71-99% en pacientes con genotipo 4 (n=22), 100% en pacientes con genotipo 5 (n=1), y 54-100% en pacientes con genotipo 6 (n=6). En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta(27).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=21). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 92-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 96%, con una evaluación de GRADE alta (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 8 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue 93-97% (n=394). En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (27).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=57). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 86.1-99.4% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 75% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=54). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 92.7-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

### 8.2.3.1 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** En un estudio en pacientes con infección crónica por el VHC recibiendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir mostró que todos los pacientes completaron el tratamiento, y 97% (CI 95%; 93-99) lograron RVS12, 3% de pacientes tuvieron recaída virológica; todos tenían infección por el genotipo 1a del VHC y uno también tenía cirrosis compensada. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga (21%), dolor de cabeza (20%), diarrea (19%) y náuseas (14%). No se produjeron muertes, interrupciones del tratamiento ni eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. El tratamiento con sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir durante 12 semanas fue muy eficaz en el tratamiento de pacientes con infección crónica por el genotipo 1 de VHC, que previamente no respondieron al tratamiento, incluido un inhibidor de NS5A (27).

En otro estudio comparando esquemas de tratamiento, la tasa global de respuesta virológica sostenida en el grupo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir fue del 96% (IC 95%, 93 a 98), que fue significativamente superior al objetivo de rendimiento pre especificado del 85% (P <0.001). Las tasas de RVS fueron 96% (IC 95%, 90 a 99) entre pacientes con infección por genotipo 1a de VHC, 100% (IC 95%, 92 a 100) entre aquellos con infección genotipo 1b, 100% (IC 95%, 48 a 100) entre aquellos con infección genotipo 2, 95% (IC 95%, 87 a 99) entre aquellos con infección genotipo 3, 91% (IC 95%, 71 a 99) entre aquellos con infección genotipo 4, y 100 % (IC 95%, 54 a 100) entre aquellos con infección genotipo 6. El tratamiento diario con el régimen de tableta única de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir durante 12 semanas es altamente efectivo para pacientes infectados con VHC de cualquier genotipo, con o sin cirrosis compensada, que no tuvieron una respuesta virológica sostenida después del tratamiento con regímenes basados en ADD, incluidos los inhibidores NS5A (32).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

8. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

9. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C para genotipos 1a y 1b, sin tratamiento previo, carga viral <6'000.000 UI/mL, que no son de raza negra, ni infección por VIH, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 8 semanas. (2018, nueva)

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

#### **8.2.4 Resumen de evidencia ledipasvir + sofosbuvir**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, se dispuso de evidencia para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 64% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 5 (n=41) y 6 (n=25). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 95% para genotipo 5 y 96% para genotipo 6. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron de baja a moderada (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 1, 3-5, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12

varió de 64% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue  $\geq 95\%$  para genotipo 1. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron baja a moderada (29).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=25). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 44-81.9% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1 (n=583). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 96.8-99.1% para genotipo 1 sin experiencia en tratamiento y con carga viral  $< 6,000,000$  IU/mL. También, el porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue: 92.7-98.8 para genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral  $< 6,000,000$  IU/mL de raza negra por 8 semanas; de 100% genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral  $< 6,000,000$  IU/mL con coinfección por VIH por 8 semanas. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (33).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 1, 4-6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 87% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 5 y 6. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue  $\geq 95\%$  para genotipos 5 y 6. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron de baja a moderada (29).

#### **8.2.4.1 Razones para la recomendación**

**Balace de beneficios y daños:** En una revisión sistemática que evaluó este esquema en pacientes con todos los genotipos, los pacientes sin tratamiento previo tratados con ledipasvir + sofosbuvir más RBV durante 12 semanas lograron RVS. La tasa de RVS fue menor sin RBV (64%) y en pacientes con experiencia en el tratamiento (82%) (31).

En otra revisión sistemática se evidenció que los pacientes que recibieron 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir lograron la RVS; el estudio incluyó pocos pacientes con cirrosis o experiencia previa de tratamiento. No se informaron eventos adversos graves en estos estudios (29).

Esta combinación dio lugar a altas tasas de RVS en personas con infección por genotipo 5 (RVS del 95%) y genotipo 6 (RVS del 96%). Aunque el número de pacientes en estos subgrupos era pequeño, las tasas de RVS fueron altas en pacientes con experiencia en el tratamiento ( $\geq 95\%$ ) y aquellos con cirrosis (89%) (29).

La combinación de dosis fija ledipasvir / sofosbuvir usada con ribavirina es segura y efectiva y son las mejores opciones para el tratamiento de la infección crónica por VHC en adolescentes (28).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

10. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a, 1b y 4, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN, RBV y una carga viral  $< 800.000$  UI/mL, se sugiere como una opción en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

### 8.2.5 Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, se dispuso de pruebas para los pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 62% a 97%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a alta (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1a (n=157) y 1b (n=131). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 92

a 100% para genotipo 1a y de 99% a 100% para genotipo 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja (34).

En un ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6. El porcentaje de pacientes con que lograron RVS12 fue de 98% para pacientes con carga viral  $\leq 2.000.000$  IU/mL y de 94% en pacientes con carga viral  $> 2.000.000$  IU/mL. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja (35).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 62% a 96%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a alta (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 4 (n=18). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% para genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (34).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95% en ambos subgrupos de genotipos, con evaluaciones de GRADE que variaron de bajo a alto (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 4. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue  $\leq 95\%$  para genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (34).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 4 y 6. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 95% en pacientes con genotipo 1a, 98.6% para genotipo 1b, 88.9% para genotipo 4, y 83.3% para genotipo 6. En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta (35).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, con resistencia NS3 o NS5A, y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron

RVS12 varió de 94.1 a 97.8% para resistencia NS3 y de 82.3 a 92.5% para resistencia NS5A. Sin embargo se recomienda extensión del tratamiento por 16 a 18 semanas y adición de ribavirina para mejorar la RVS12. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja (34).

En un ensayo clínico aleatorizado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, con resistencia NS5A, y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1a. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 15 a 100% para tratamiento por 12 semanas y fue 100% (n=6) para tratamiento por 16 semanas más ribavirina. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja.(25).

### 8.2.5.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En un metanálisis (2018) la tasa de RVS acumulada de elbasvir + grazoprevir fue de 96.6% (IC95% 95.5-98%;  $p < 0.001$ ) en 8 ensayos clínicos aleatorizados. La tasa de recaída virológica fue 1.4% (IC95% 0.7-2.1%;  $p < 0.001$ ). La adición de RBV no incrementó la RVS (RR 1, IC95% 0.94-1.06;  $p > 0.05$ ) (34).

El análisis estratificado por la presencia de cirrosis, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 95.7% (IC95% 93.9-97.5%) en pacientes cirróticos y 97.2% (IC95% 95.9-98.4%) en no cirróticos (34).

El análisis estratificado por la experiencia en el tratamiento previo, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 97.4% (IC95% 96.3-98.4%) en pacientes sin experiencia en tratamiento y 95.3% (IC95% 92.6-98.1%) en pacientes con experiencia en tratamiento previo (34).

El uso diario de elbasvir + grazoprevir durante 12 semanas se asoció con tasas de RVS del 92% y del 99% al 100% en pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento con infección por genotipo 1a y 1b, respectivamente. La prolongación de la terapia a las 16 semanas y la adición de RBV condujeron a la RVS entre 49 pacientes con experiencia en el tratamiento. La RBV se asoció con una mayor incidencia de anemia (3% a 16% vs. 0%), fatiga y náuseas (29).

Se demostró la eficacia de elbasvir + grazoprevir en pacientes sin tratamiento previo con infección por genotipo 4 (RVS del 100%) que recibieron el régimen durante 12 semanas. Entre los pacientes con experiencia en el tratamiento en un ensayo aleatorizado de 12 o 16 semanas del régimen con o sin RBV, las tasas de RVS fueron inferiores al 95% en todos los grupos, excepto en los pacientes que recibieron 16 semanas del régimen con RBV (29).

El análisis estratificado de múltiples ECAs demostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir logro RVS del 96.6% (IC95% 95.6-97.7%) en pacientes con mono infección del VHC y RVS de 94.1% (IC95% 91.2-97.1%) en aquellos con coinfección VHC/VHI. Recientes

recomendaciones no hacen distinción entre pacientes mono infectados con VHC y coinfectados con VHC/VIH (34).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

11. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.

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

12. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, con experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas.

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

### 8.2.6 Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En dos análisis integrados, para el análisis de pacientes sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95% (198 de 208 pacientes) (21,26).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95% (149 de 157 pacientes; IC: 91-98) (19).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con

glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 97% (28 de 29 pacientes; IC95%: 83-99%) (23).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En un análisis integrado, para el análisis de pacientes con experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 90% (44 de 49 pacientes) para 12 semanas y 95% (21 de 22 pacientes) para 16 semanas (26).

En un ensayo clínico controlado, para el análisis de pacientes con experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 92% (22 de 24 pacientes; IC95%: 74-98) (23).

En un análisis integrado, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 96% (258 de 270 pacientes) (21).

### 8.2.6.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En el estudio ENDURANCE-1, la tasa de RVS12 para glecaprevir / pibrentasvir en genotipo 1 fue del 99,1% (IC 95%, 98 a 100) en el grupo de 8 semanas y del 99,7% (IC 95%, 99 a 100) en el grupo de 12 semanas. La tasa de RVS12 en la población por protocolo fue del 100%, independientemente de la duración del tratamiento (19).

Una vez al día, el tratamiento de 8 semanas con glecaprevir + pibrentasvir no fue inferior al tratamiento de 12 semanas con sofosbuvir + RBV en pacientes con infección por VHC genotipo 2 sin cirrosis nunca expuestos a AAD y con experiencia en tratamiento con PegIFN ± RBV, como lo demostró el estudio CERTAIN-2. RVS12 se logró en el 97,8% de los pacientes sin cirrosis tratados con glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas; no hubo fallas virológicas (18).

Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas, las tasas de RVS12 fueron 98% (IC 95%, 94.1-99.3) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC. Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron 99.5% (IC 95%, 98.5-100) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC. Glecaprevir + pibrentasvir fue bien tolerado; la frecuencia y gravedad de los eventos adversos en pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir fueron similares a los de los pacientes que recibieron placebo. El régimen de glecaprevir + pibrentasvir completamente libre de PegIFN y libre de RBV produjo altas tasas de RVS12 en pacientes con infección por HCV genotipo 2 sin cirrosis después de un tratamiento de duración de 8 semanas (27).

El estudio EXPEDITION-1 en el que el 23% tenían infección por genotipo 2, mostró que 12 semanas después del tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir, el 99% (IC 95%; 98-100) logró una RVS, con una (1%) recaída en la semana 8 posterior al tratamiento. Hubo 69% de eventos adversos, de los cuales el 64% fueron leves. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga (19%) y dolor de cabeza (14%). El 8% de los pacientes tuvo eventos adversos graves, ninguno de los cuales se consideró relacionado con los medicamentos del estudio. Ningún paciente tuvo elevaciones de la alanina aminotransferasa y ningún paciente interrumpió el tratamiento prematuramente debido a eventos adversos (28).

El tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas dio como resultado una RVS12 en el 98% de los pacientes (IC 95%, 95 a 100). No se informó que ningún paciente tuviera falla virológica, aunque 2 pacientes no tuvieron RVS12 por otros motivos. La tasa de RVS24 fue del 96% (IC95%, 95 a 100).

El ensayo EXPEDITION-4 incluyó pacientes que representan una población con una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la infección por el VHC: pacientes que se encuentran en las etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica y tienen el genotipo VHC 1, 2, 3, 4, 5 o 6 infección, incluidos pacientes con cirrosis compensada con o sin tratamiento previo para el VHC. El tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir y libre de ribavirina resultó en una alta tasa de respuesta virológica sostenida; ningún paciente tuvo falla virológica, independientemente del genotipo del VHC, la presencia o ausencia de cirrosis u otros factores basales (29).

En el estudio SURVEYOR-II, los pacientes con experiencia en el tratamiento sin cirrosis recibieron 12 o 16 semanas de tratamiento con glecaprevir + pibrentasvir; las tasas de RVS12 fueron 91% (IC 95% 72 - 97) y 95% (IC 95% 78 - 99), respectivamente; dentro de esta población, la diferencia en RVS12 para los pacientes que recibieron 12 y 16 semanas de tratamiento fue -4.5% (IC 95% -23.6 - 13.9) con 2 recaídas y 1 recaída en cada brazo, respectivamente (25).

En el estudio ENDURANCE-3, el tratamiento glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas dio como resultado una tasa de respuesta virológica sostenida del 95% (IC 95%, 93 a 98), para la cual el límite inferior del IC 95% fue superior al 92%; sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas dio como resultado una tasa del 97% (IC del 95%, 93 a 99,9). La diferencia en la tasa de RVS12 semanas entre el grupo glecaprevir + pibrentasvir de 12 semanas y el grupo sofosbuvir + daclatasvir de 12 semanas fue de -1,2 % (IC del 95%, -5,6 a 3,1), para lo cual el límite del IC del 95% fue superior a -6 %. Estos resultados mostraron que el régimen de 12 semanas de glecaprevir + pibrentasvir no era inferior al régimen de 12 semanas de sofosbuvir/daclatasvir (19).

Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 8 semanas, las tasas de RVS12 fueron 98% (IC 95%, 94.1-99.3) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC y 93% (IC 95%, 83.6-97.3) en aquellos infectados con genotipos de VHC 4, 5 o 6. Entre los pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir durante 12 semanas, las tasas de RVS12 fueron 99.5% (IC 95%, 98.5-100) en aquellos infectados con genotipo 2 de VHC y 99% (IC 95%, 97.6-100) en

aquellos infectados con el genotipo 4, 5 o 6 del VHC. No se produjeron fallas virológicas en pacientes con infecciones por el VHC de genotipo 4, 5 o 6.

Glecaprevir/pibrentasvir fue bien tolerado; la frecuencia y gravedad de los eventos adversos en pacientes que recibieron glecaprevir + pibrentasvir fueron similares a los de los pacientes que recibieron placebo. El régimen de glecaprevir + pibrentasvir completamente libre de PegIFN y libre de RBV produjo altas tasas de RVS12 en pacientes con infección por HCV genotipo 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis después de un tratamiento de duración de 8 semanas (22).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

13. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangénóticos, el uso de paritaprevir / ritonavir + ombitasvir / dasabuvir + ribavirina por 12 semanas. (2018, modificada)

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

14. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y r; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangénóticos, el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

### **8.2.7 Resumen de evidencia paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 98% a 99% en el ensayo y en todos los análisis de evidencia. GRADE fue evaluado como alto para ambos análisis (14).

En una revisión sistemática, el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 97 a 99% para el genotipo 1b. No se contó con información para el genotipo 1a. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron de baja a moderada (36).

En la misma revisión sistemática, el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirina, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 92-96% para genotipo 1a y 92- 98% para el genotipo 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron de baja a moderada (36).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1a y 1b. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 90% para genotipo 1a y de 99% para genotipo 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 97% a 98% en el ensayo y en todos los análisis de evidencia. GRADE fue evaluado como alto para ambos análisis (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 77 a 99% para genotipo 1. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (36).

Un ensayo clínico controlado fase III llevado a cabo en Australia con 419 sujetos, evaluó el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, con o sin ribavirina (RBV) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados (37).

Los resultados en pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo, el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir mostraron RVS12 en 90.2% (182/205), eventos adversos de cualquier tipo en 82.4% (169/205), y eventos adversos serios en 0.5% (1/205). 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). GRADE fue evaluado como alto para este análisis (37).

Un ensayo clínico fase III llevado a cabo en Estados Unidos con 380 sujetos, evaluó el mismo esquema terapéutico en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 con cirrosis, previamente no tratados, y los resultados del uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV (12 semanas) mostraron RVS12 de 92.2% (59/64) en pacientes con genotipo 1a, y de 100% (22/22) en pacientes con genotipo 1b. 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) (38). GRADE fue evaluado como alto para este análisis.

En otro ensayo clínico fase III realizado en Canadá y que incluyó 631 sujetos, se evaluaron los anteriores medicamentos para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados. En este estudio el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + RBV 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). GRADE fue evaluado como alto para este análisis (39)

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 99% a 100% en el ensayo y en todos los análisis de evidencia. GRADE fue evaluado como alto para ambos análisis (14).

### **8.2.7.1 Razones para la recomendación**

**Balance de beneficios y daños:** Se demostró alta eficacia para el régimen de tres AAD (ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir) en el tratamiento del genotipo 1 del VHC, independientemente de los subgenotipos virales, la presencia de cirrosis o el fracaso anterior del tratamiento. Los EA fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en 70-90% de los grupos tratados con diferentes regímenes, mientras que los EA graves y los EA que condujeron a la interrupción fueron raros. La adición de RBV no se asoció con una mejoría significativa de la RVS o la recaída virológica (2). La tasa de RVS fue del 97% (IC 95% 94-98) en pacientes no cirróticos (36).

Los datos sobre este régimen en pacientes sin tratamiento previo sólo se presentaron en un estudio que mostró una tasa de RVS del 97% (IC del 95%: 77-99) en pacientes sin tratamiento previo, mientras que ninguno de los estudios incluidos presentó datos separados para pacientes con experiencia (36).

En una revisión sistemática se evidenció que el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir sin RBV produjo tasas de RVS más bajas en personas con infección por genotipo 1a

(90%) que aquellas con infección por genotipo 1b (99%); sin embargo, con la adición de RBV, la tasa de RVS entre pacientes no cirróticos con infección por genotipo 1a aumentó a 97%. En comparación con el placebo, la adición de RBV se asoció con más anemia, fatiga, insomnio y erupción (29).

Se observaron altas tasas de RVS entre pacientes cirróticos y no cirróticos con infección por genotipo 1b tratados durante 12 semanas con el régimen de tres AAD solos o con RBV (97% a 100) (29).

En un estudio más pequeño con riesgo moderado de sesgo, un régimen de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir fue efectivo (RVS del 90%), pero la ribavirina, que se utilizó para pacientes con infección del genotipo 1a, fue mal tolerada y se suspendió debido a eventos adversos en 8 de 14 pacientes (29).

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 + dasabuvir en pacientes sin cirrosis infectados con el genotipo 1b del VHC (n = 186), que previamente fracasaron al tratamiento con PegIFN/ribavirina (5). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir durante 12 semanas, con o sin ribavirina. De los 179 pacientes incluidos en el análisis de eficacia por intención a tratar (ITT), 100% y 96,6% de los pacientes que recibieron y no recibieron ribavirina, respectivamente, lograron RVS12. 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 RVS12 (6).

El ensayo PEARL III fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y aleatorizado (NCT01767116), que evaluó ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir, con o sin ribavirina, durante 12 semanas, en pacientes sin cirrosis, sin tratamiento previo y genotipo 1b del VHC (n = 419) (40). Para establecer que el efecto del 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 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 + dasabuvir sin ribavirina, también se evaluó para la no inferioridad con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + 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 + dasabuvir, con o sin ribavirina. La RVS12 entre los pacientes que recibieron y no recibieron ribavirina fue, tanto no inferior, como superior a las tasas históricas con telaprevir/PegIFN/ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1b sin cirrosis. Además, la RVS12 en pacientes que no recibieron ribavirina, no fue inferior a la 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 asoció significativamente con fracaso virológico (7).

Los efectos adversos del tratamiento con ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + 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 incluida en el régimen, y si se utiliza el régimen durante 24 semanas. Los 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 AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

15. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, inhibidores de NS3 de primera generación, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de otros tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificada)

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

### 8.2.8 Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, se dispuso de evidencia para pacientes de todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 88% a 98%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1 y 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 96-100% para genotipo 1 y 94 a 97% en genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron de baja a moderada (29).

En otra revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=136). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 93.2-99.8% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1-5, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 75% a 98%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (N=328). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 87.9-94.9% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

Un ensayo clínico controlado de fase III, llevado a cabo en Estados Unidos en 2014 con 211 sujetos incluidos, evaluó la efectividad y seguridad del uso de daclatasvir + sofosbuvir con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento de la hepatitis C crónica. El uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS en 100%, RVS a las 24 semanas en 95%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 2%. También, en esta población, el daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas tuvo RVS12 en 100%, RVS24 en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (41). La evaluación de GRADE fue moderada.

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 1-4, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 75% a 98%. Entre los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a moderado (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=75). El porcentaje de pacientes que logró RVS12 fue de 79.6-98.4% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

Los datos de los ensayos clínicos sobre la combinación de daclatasvir + sofosbuvir son limitados, pero sugieren tasas de RVS12 y RVS24 elevadas con el tratamiento (96% a 100%) (29).

### 8.2.8.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** Debido a los resultados del tratamiento con la combinación daclatasvir + sofosbuvir para genotipos 1 y 3 del VHC observados en ensayos clínicos de fase II (26), se evaluó esta doble combinación sin RBV en un estudio de fase III (ALLY-3) que incluyó 101 pacientes no tratados previamente, y 51 previamente tratados. Todos los pacientes recibieron un régimen de 12 semanas una vez al día 60 mg de daclatasvir más 400 mg de sofosbuvir, lo que resultó en RVS12 en el 90% de pacientes previamente no tratados, y el 86% de los pacientes tratados previamente. Factores basales, incluyendo la edad, el género, la carga viral y el genotipo IL28B, no mostraron asociación con la RVS. Recaída virológica ocurrió en nueve pacientes sin tratamiento previo (9%), y en siete pacientes con tratamiento previo (14%). De estos 16 pacientes, 11 tuvieron cirrosis y en nueve se evidenció la variante NS5A-Y93.

Un estudio publicado en el año 2014, evaluó la efectividad del daclatasvir + sofosbuvir en pacientes infectados con VHC de genotipo 1, 2, o 3, tratados o no tratados previamente (41). Inicialmente se asignaron al azar 44 pacientes con el genotipo 1 del VHC no tratados previamente, y 44 pacientes infectados con VHC genotipo 2 o 3, para ser tratados con 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 más sofosbuvir, con o sin ribavirina, durante 12 semanas (82 pacientes no tratados previamente) o 24 semanas (41 pacientes que tuvieron fracaso virológico previo con telaprevir o boceprevir, junto con PegIFN-ribavirina). En total, 211 pacientes recibieron tratamiento. El criterio principal de valoración fue la RVS12 (un nivel de ARN del VHC <25 UI por ml).

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 RVS12. Un total de 92%, de 26 pacientes con infección por genotipo 2, y 89%, de 18 pacientes con infección por genotipo 3, tuvieron una RVS12. Se observaron altos porcentajes de RVS12 en los subtipos 1a y 1b (98% y 100%, respectivamente), así como en 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.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

16. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, **NO** se recomienda como una opción terapéutica, el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub- optimo. (2018, nueva)

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

### 8.2.9 Resumen de evidencia daclatasvir + asunaprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + asunaprevir, se dispuso de pruebas para los pacientes con infección por genotipo 1, así como una población de genotipos desconocidos o mixtos. El porcentaje de pacientes que logró RVS12 varió de 89% a 92%. Las evaluaciones de GRADE variaron de bajo a alto (14).

Un ensayo clínico controlado de fase III, llevado a cabo en 18 países, publicado en 2014, y el cual incluyó 747 pacientes; evaluó la efectividad y seguridad del uso de daclatasvir + asunaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica de genotipo 1b. El estudio incluyó pacientes no tratados previamente, pacientes quienes no respondieron previamente a regímenes con PegIFN/RBV y pacientes intolerantes o no elegibles para estos regímenes; con o sin cirrosis.

Los resultados de este estudio mostraron que la RVS12 en pacientes previamente no tratados, quienes recibieron daclatasvir + asunaprevir, fue de 91% (IC 87%–95%). En pacientes quienes no respondieron previamente al tratamiento y en pacientes no elegibles o intolerantes, la RVS12 fue de 82% (IC 77%–88%) y 83% (IC 78%–87%) respectivamente. La evaluación de GRADE fue moderada.

En cuanto a seguridad, se observaron eventos adversos serios en 6% (12/205) de los pacientes previamente no tratados, en 5% (11/205) de los pacientes que no respondieron previamente al tratamiento, y en 7% (16/235) de los pacientes no elegibles o intolerantes. La evaluación de GRADE fue moderada.

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que nunca habían recibido tratamiento y tratados con daclatasvir + asunaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1 (n = 552). El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue del 90%, con una evaluación GRADE alta (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con daclatasvir + asunaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1 (N = 484). El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue del 85%, con una evaluación GRADE moderada (14).

### 8.2.9.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En un estudio fase III publicado del año 2014 (HALLMARK-DUAL Study), realizado con pacientes infectados por VHC de genotipo 1b, incluyendo una alta proporción de pacientes con cirrosis, la doble terapia oral, sin ribavirina y libre de PegIFN con daclatasvir más asunaprevir mostró porcentajes de RVS12 del 82-91%. Las proporciones de RVS12 que se lograron en pacientes sin tratamiento previo (91%) y no respondedores a PegIFN más ribavirina (82%), o los que fueron intolerantes a PegIFN o ribavirina, o ambos (83%) fueron sub-óptimas.

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. Sin embargo, algunos pacientes que tuvieron estas variantes de la línea de base lograron RVS12.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Sin embargo, existen esquemas de AAD como el de daclatasvir + asunaprevir cuyos resultados de RVS son subóptimos por lo tanto es no recomendable usarlos debido al riesgo de eventos adversos a la luz de que no logran el objetivo terapéutico.

## 8.3 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con cirrosis, genotipos 1 al 6

### Puntos de buena práctica

- ✓ Los pacientes con cirrosis compensada y hepatitis C crónica deben ser valorados por hepatología o gastroenterología para definir la necesidad de trasplante y el momento indicado para el tratamiento. (2018, nuevo).
- ✓ Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser valorados por hepatología y realizar los seguimientos en centros especializados con opción de trasplante hepático. (2018, nuevo).
- ✓ El plan de manejo para pacientes con hepatitis C crónica y cirrosis descompensada debe ser definido por un hepatólogo con experiencia en el tratamiento de hepatitis C, debido al alto riesgo de este grupo de pacientes. (2016)

17. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, inhibidores de Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

### **8.3.1 Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección por genotipos 1-4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 75% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 2, 3 y 4. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 95-100% en pacientes con genotipo 1, 82.5-100% en pacientes con genotipo 2, 85.2-96.2% en pacientes con genotipo 3, y 93.2-100% en pacientes con genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderada (30).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=132). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 77.8-90.6% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la RVS12 fue del 97%, y la evidencia sólo provino de ensayos clínicos (es decir, no se identificaron estudios observacionales). GRADE fue evaluado como alto (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 86% a 90%. GRADE se evaluó como moderado en ambos análisis (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1a y 1b. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron SVR12 varió de 97 a 99% para genotipos 1a y 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderada (30).

### 8.3.1.1 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** sofosbuvir + velpatasvir durante 12 semanas se asoció con altas tasas de RVS (97% a 99%) en pacientes con infección por el genotipo 1a o 1b del VHC, incluidos aquellos con cirrosis y experiencia previa en el tratamiento. La incidencia de EA fue similar en los pacientes que recibieron placebo. De los esquemas libres de PegIFN, el sofosbuvir + velpatasvir es uno de los que mayores tasas de RVS12 presenta (29).

Algunos estudios informaron la RVS en pacientes con infección por genotipo 2 que recibieron velpatasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las tasas de RVS no se vieron afectadas por la cirrosis o la experiencia previa del tratamiento. En un ECA, sofosbuvir + velpatasvir fue superior al sofosbuvir más RBV (RVS del 99% frente al 94%) y se asoció con menos EA (29).

Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina durante 12 semanas en pacientes no cirróticos y sofosbuvir + velpatasvir (sin ribavirina) durante 24 semanas o con ribavirina durante 12 semanas en cirróticos, alcanzan la mayor eficacia en el genotipo 3, aunque se pueden alcanzar tasas de RVS estimadas similares con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina durante 24 semanas (31).

La ventaja de sofosbuvir + velpatasvir frente a otros regímenes es que la ribavirina puede omitirse en pacientes no cirróticos y que acorta la duración del tratamiento en cirróticos (31).

Además, en pacientes cirróticos con infecciones por genotipos 2-4, el régimen sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS12 del 100% (IC 95% [82.5-100%]), 90.7% (IC 95% [85.2-96.2%],  $p < 0,001$ ) y 100% (IC 95% [93,2-100%]), respectivamente para cada genotipo. En pacientes no cirróticos con genotipos de 2-4, el régimen de sofosbuvir + velpatasvir consiguió tasas de RVS12 de 99.5% (IC 95% [98-100%]), 97% (IC 95% [94.9-99.1%],  $p < 0.001$ ) , y 99.4% (95% IC [97.9-100%]), respectivamente (30).

La agrupación de los datos de tres estudios (141 cirróticos y 283 pacientes no cirróticos) mostró que el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 con sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS del 97,5% (IC 95% [95-100%],  $p < 0,001$ ) en cirróticos y 98.5% (IC 95% [97-99.9%],  $p < 0.001$ ) en pacientes no cirróticos. Además, en pacientes cirróticos con infecciones por genotipos

2-4, el régimen sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS12 del 100% (IC 95% [82.5-100%]), 90.7% (IC 95% [85.2-96.2%],  $p < 0,001$ ) y 100% (IC 95% [93,2-100%]), respectivamente para cada genotipo (30).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

18. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, inhibidores de Ns3, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

### 8.3.2 Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección genotípica 1, 2 y 4-6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% a 99%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajas a altas en todos los resultados (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir por 8 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1 (n=38). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% en pacientes con genotipo 1. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (16).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2 (n=18). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% en pacientes con genotipo 2. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (19).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes

con infección por genotipo 3 (n=24). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 93-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

No hubo pruebas disponibles para la población sin tratamiento previo tratada con glecaprevir + pibrentasvir (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 87-99% para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (25).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

No hubo pruebas disponibles para la población con experiencia en el tratamiento tratada con glecaprevir + pibrentasvir (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 86-99% para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (25).

Dentro de los límites de tiempo de esta revisión sistemática, no pudimos comparar los regímenes recientemente resumidos pero ahora con licencia para el genotipo 3, incluidos SOF + VEL + VOX (POLARIS-3), PIB + GLE durante 12 o 16 semanas en HCV GT3 y cirrosis (SURVEYOR II), o SOF + GZR + EBR (C-ISLE); sin embargo, las tasas de respuesta fueron favorables, con un rango de 91 a 100%, lo que sugiere que los regímenes nuevos, de segunda o doble o triple traerán el tratamiento de GT3 a la paridad con los resultados de otros genotipos.(20)

### 8.3.2.1 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** En el estudio SURVEYOR-II, en los pacientes no aleatorizados con cirrosis, los pacientes sin experiencia en tratamiento, y tratados durante 12 semanas con glecaprevir + pibrentasvir tenían una tasa de RVS12 del 98% (IC 95% 87 - 99), sin fracasos virológicos, y aquellos con experiencia previa en el tratamiento tuvieron una tasa de RVS12 de 96% (IC 95% 86 - 99) después de 16 semanas de glecaprevir + pibrentasvir (25).

El SURVEYOR-II trató a algunos de los pacientes con VHC más difíciles de curar: aquellos con infección por genotipo 3 y experiencia previa de tratamiento y/o cirrosis. En general, la combinación de dosis fija de glecaprevir + pibrentasvir libre de RBV fue bien tolerada y demostró altas tasas de RVS12 ( $\geq 95\%$ ) en pacientes sin tratamiento previo con cirrosis tratados durante 12

semanas, y pacientes con o sin experiencia en tratamiento con cirrosis tratada durante 16 semanas. Glecaprevir + pibrentasvir proporciona una opción de tratamiento libre de RBV, eficaz y bien tolerada para pacientes con VHC genotipo 3 y experiencia previa de tratamiento y/o cirrosis (25).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

19. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6, con cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica alternativa, en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

20. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipos 1, 4, 5 y 6, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a IFN, RBV, inhibidores de Ns3, se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de pangenotípicos, el uso de ledipasvir / sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o ledipasvir + sofosbuvir por 24 semanas. (2018, nueva)

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

### **8.3.2.2 Resumen de evidencia ledipasvir + sofosbuvir**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, se dispuso de pruebas para pacientes con infección por genotipos 1, 3, 4 y 6, así como una población de genotipos desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 58% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 5 y 6. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue 89% para genotipos 5 y 6. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderada (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 1, 4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 85% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con ledipasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 1 y 6, así como una población de genotipo desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajo a alto en todos los resultados (14).

### 8.3.2.3 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** En general, el fracaso para lograr la RVS12 ocurrió en 0-30% y 0-19% de los pacientes cirróticos que fracasaron en el tratamiento previo y que se sometieron 12 semanas de terapia con ledipasvir + sofosbuvir y ledipasvir + sofosbuvir /RBV, respectivamente. Entre los pacientes cirróticos que fracasaron en el tratamiento previo, el RR agrupado de no lograr RVS12 después de completar 12 semanas de terapia ledipasvir + sofosbuvir en comparación con 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir /RBV fue de 1,21 (IC 95%: 0,42 a 3,48) (42).

Los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron ledipasvir + sofosbuvir /RBV en comparación con los que recibieron ledipasvir + sofosbuvir. El riesgo relativo combinado de tener cualquier evento adverso en LDV/SOF en comparación con ledipasvir + sofosbuvir /RBV fue de 0,11 (IC del 95%: 0,04-0,29). Por lo tanto, 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir no pueden considerarse inferiores a 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir /RBV para lograr RVS12 en pacientes con hepatitis C, genotipo 1, que tienen cirrosis y han fracasado anteriormente con la terapia (42).

Esta combinación dio lugar a altas tasas de RVS en personas con infección por genotipo 5 (RVS del 95%) y genotipo 6 (RVS del 96%). Aunque el número de pacientes en estos subgrupos era pequeño, las tasas de RVS fueron altas en pacientes con experiencia en el tratamiento ( $\geq 95\%$ ) y aquellos con cirrosis (89%) (29).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

21. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 4, con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, con carga viral  $< 800.000$  UI /mL, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

***(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a alta)***

### 8.3.3 Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, se dispuso de pruebas para pacientes con infección por genotipo 1, así como para una población de genotipos desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron SVR12 varió de 96% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de moderadas a altas en todos los resultados (14).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 95% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de baja a alta en todos los resultados (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes de la población de genotipo

desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 92%, con una evaluación de GRADE alta (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 4 y 6 (n=144). El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue 93.8% en pacientes con genotipo 1, 4 y 6. En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta (35).

Se realizó un análisis por protocolo, que se centra en las fallas virológicas, para evaluar la eficacia de EBR / GZR entre los subgrupos de pacientes en el estudio. A través de los brazos, 207 de 218 (95.0%), 143 de 145 (98.6%), 32 de 36 (88.9%) y 5 de 6 (83.3%) de GT1a, 1b, 4 y 6 pacientes infectados, respectivamente, logrado SVR12. En general, la tasa de RVS12 fue del 93,8% (135 de 144) en pacientes con cirrosis y del 96,6% (255 de 264) en pacientes sin cirrosis. En todos los grupos de tratamiento, la RVS12 se logró con el 98% (202 de 207) de los pacientes con una carga viral inicial  $\leq 2.000.000$  IU / mL y el 94% (188 de 201) de aquellos con una carga viral inicial  $> 2.000.000$  IU / mL.

### 8.3.3.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** la evidencia identificada que compara la condición de cirrosis versus no cirrosis encontró que el análisis estratificado por la presencia de cirrosis, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 95.7% (IC95% 93.9-97.5%) en pacientes cirróticos y 97.2% (IC95% 95.9-98.4%) en no cirróticos (43).

El uso diario de elbasvir + grazoprevir durante 12 semanas se asoció con tasas de RVS del 92% y del 99% al 100% en pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento con infección por genotipo 1a y 1b, respectivamente. La prolongación de la terapia a las 16 semanas y la adición de RBV condujeron a la RVS entre 49 pacientes con experiencia en el tratamiento. La RBV se asoció con una mayor incidencia de anemia (3% a 16% vs. 0%), fatiga y náuseas. La cirrosis no se asoció con menores tasas de RVS (3).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

22. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o

inhibidores de Ns3, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas. (2018, nueva)

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

#### **8.3.4 Resumen de evidencia glecaprevir + pibrentasvir**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección genotípica 1, 2 y 4-6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% a 99%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy bajas a altas en todos los resultados (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir por 8 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1 (n=38). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% en pacientes con genotipo 1. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (16).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2 (n=18). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% en pacientes con genotipo 2. En los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (19).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=24). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 93-100% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (20)

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

No hubo pruebas disponibles para la población sin tratamiento previo tratada con glecaprevir + pibrentasvir (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 87-99% para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (25).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

No hubo pruebas disponibles para la población con experiencia en el tratamiento tratada con glecaprevir + pibrentasvir (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con glecaprevir + pibrentasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 86-99% para genotipo 3. En los resultados, la evaluación de GRADE fue baja (25).

#### 8.3.4.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En el estudio SURVEYOR-II, en los pacientes no aleatorizados con cirrosis, los pacientes sin experiencia en tratamiento, y tratados durante 12 semanas con glecaprevir + pibrentasvir tenían una tasa de RVS12 del 98% (IC 95% 87 - 99), sin fracasos virológicos, y aquellos con experiencia previa en el tratamiento tuvieron una tasa de RVS12 de 96% (IC 95% 86 - 99) después de 16 semanas de glecaprevir + pibrentasvir (25).

El SURVEYOR-II trató a algunos de los pacientes con VHC más difíciles de curar: aquellos con infección por genotipo 3 y experiencia previa de tratamiento y/o cirrosis. En general, la combinación de dosis fija de glecaprevir + pibrentasvir libre de RBV fue bien tolerada y demostró altas tasas de RVS12 ( $\geq 95\%$ ) en pacientes sin tratamiento previo con cirrosis tratados durante 12 semanas, y pacientes con o sin experiencia en tratamiento con cirrosis tratada durante 16 semanas. Glecaprevir + pibrentasvir proporciona una opción de tratamiento libre de RBV, eficaz y bien tolerada para pacientes con VHC genotipo 3 y experiencia previa de tratamiento y/o cirrosis (25).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

23. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

#### 8.3.4.2 Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección por genotipos 1-4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 75% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta en todos los resultados (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 2, 3 y 4. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 95-100% en pacientes con genotipo 1, 82.5-100% en pacientes con genotipo 2, 85.2-96.2% en pacientes con genotipo 3, y 93.2-100% en pacientes con genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderada (30).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=132). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 77.8-90.6% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la RVS12 fue del 97%, y la evidencia sólo provino de ensayos clínicos (es decir, no se identificaron estudios observacionales). GRADE fue evaluado como alto (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 2, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 86% a 90%. GRADE se evaluó como moderado en ambos análisis (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1a y 1b. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron SVR12 varió de 97 a 99% para genotipos 1a y 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderada (30).

### **8.3.4.3 Razones para la recomendación**

**Balance de beneficios y daños:** sofosbuvir + velpatasvir durante 12 semanas se asoció con altas tasas de RVS (97% a 99%) en pacientes con infección por el genotipo 1a o 1b del VHC, incluidos aquellos con cirrosis y experiencia previa en el tratamiento. La incidencia de EA fue similar en los pacientes que recibieron placebo. De los esquemas libres de PegIFN, el sofosbuvir + velpatasvir es uno de los que mayores tasas de RVS12 presenta (29).

Algunos estudios informaron la RVS en pacientes con infección por genotipo 2 que recibieron velpatasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las tasas de RVS no se vieron afectadas por la cirrosis o la experiencia previa del tratamiento. En un ECA, sofosbuvir + velpatasvir fue superior al sofosbuvir más RBV (RVS del 99% frente al 94%) y se asoció con menos EA (29).

Sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina durante 12 semanas en pacientes no cirróticos y sofosbuvir + velpatasvir (sin ribavirina) durante 24 semanas o con ribavirina durante 12 semanas en cirróticos, alcanzan la mayor eficacia en el genotipo 3, aunque se pueden alcanzar tasas de RVS estimadas similares con sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina durante 24 semanas (31).

La ventaja de sofosbuvir + velpatasvir frente a otros regímenes es que la ribavirina puede omitirse en pacientes no cirróticos y que acorta la duración del tratamiento en cirróticos (31).

Además, en pacientes cirróticos con infecciones por genotipos 2-4, el régimen sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS12 del 100% (IC 95% [82.5-100%]), 90.7% (IC 95% [85.2-96.2%],  $p < 0,001$ ) y 100% (IC 95% [93,2-100%]), respectivamente para cada genotipo. En pacientes no cirróticos con genotipos de 2-4, el régimen de sofosbuvir + velpatasvir consiguió tasas de RVS12 de 99.5% (IC 95% [98-100%]), 97% (IC 95% [94.9-99.1%],  $p < 0.001$ ) , y 99.4% (95% IC [97.9-100%]), respectivamente (30).

La agrupación de los datos de tres estudios (141 cirróticos y 283 pacientes no cirróticos) mostró que el tratamiento de la infección por VHC genotipo 1 con sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS del 97,5% (IC 95% [95-100%],  $p < 0,001$ ) en cirróticos y 98.5% (IC 95% [97-99.9%],  $p < 0.001$ ) en pacientes no cirróticos. Además, en pacientes cirróticos con infecciones por genotipos 2-4, el régimen sofosbuvir + velpatasvir alcanzó tasas de RVS12 del 100% (IC 95% [82.5-100%]), 90.7% (IC 95% [85.2-96.2%],  $p < 0,001$ ) y 100% (IC 95% [93,2-100%]), respectivamente para cada genotipo (30).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.



24. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a Ns3 Ns5a, se recomienda para pacientes de difícil tratamiento el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

### **8.3.5 Resumen de evidencia sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir**

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, se dispuso de evidencia para pacientes con genotipos 1 y 3, así como para una población de genotipos desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 95% a 96%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta en todos los resultados (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 87-97% en pacientes con todos los genotipos, excepto genotipo 3, y 83-98% en genotipo 3 (n=56). En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron altas (27).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=55). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 83.9-98.8% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la RVS12 fue del 96%, y la evidencia sólo provino de los ensayos clínicos (es decir, no se identificaron estudios observacionales). GRADE fue evaluado como moderado (14).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 8 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue 91% (n=90) para todos los genotipos excepto genotipo 3 (n=108). Para genotipo 3 la RVS fue de 91-99%. En todos los resultados, la evaluación de GRADE fue moderada (27).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipos 1 y 3, así como para una población de genotipos desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 96% a 97%, y la evidencia sólo provino de ensayos clínicos (es decir, no se identificaron estudios observacionales). GRADE fue evaluado como muy bajo a alto entre los resultados (14).

### 8.3.5.1 Razones para la recomendación

**Balace de beneficios y daños:** El tratamiento diario con el régimen de tableta única de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir durante 12 semanas es altamente efectivo para pacientes infectados con VHC de cualquier genotipo, con o sin cirrosis compensada, que no tuvieron una respuesta virológica sostenida después del tratamiento con regímenes basados en AAD, incluidos los inhibidores NS5A (27).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

25. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV o inhibidores Ns3 de primera; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de otros tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas o 12 semanas con ribavirina. (2018, nueva)

**(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a baja)**

### 8.3.5.2 Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección por genotipos 1-3, 5 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que

lograron RVS12 varió de 63% a 96%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a baja (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 58 a 69% en genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (20).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=32). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 44.9-78.6% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (31).

La revisión de la literatura para daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina se limitó a pacientes con cirrosis e infección genotipo 2 o 3. No se identificaron pruebas para pacientes con infección por genotipo 2. A partir del análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento con infección por genotipo 3, el porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 varió de 86% a 91%, con GRADE evaluado como bajo (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 58% a 69% a través de los análisis sólo de prueba y de todas las pruebas. GRADE fue evaluado como muy baja en ambos casos (14).

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina, la evidencia sólo estaba disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje combinado de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% y 98% en los análisis de sólo prueba y de todas las pruebas, respectivamente. GRADE se evaluó como muy bajo en ambos casos (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1 y 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 69% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a baja (14).

Los datos de los ensayos clínicos sobre la combinación de daclatasvir + sofosbuvir son limitados, pero sugieren tasas de RVS elevadas con el tratamiento de 12 y 24 semanas (96% a 100%).

Entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada, las tasas de RVS fueron más bajas (82%) (29).

En un estudio, 24 de 26 pacientes (92%) que no habían recibido tratamiento previo, cirróticos y seronegativos tratados durante 24 semanas con o sin RBV lograron la RVS; 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento (29).

En el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina, la evidencia sólo estaba disponible para pacientes con infección por genotipo 3. De un único ensayo clínico (N = 30), el porcentaje de pacientes que alcanzaron RVS12 fue del 87%. La evaluación de GRADE fue baja. No se identificaron estudios observacionales para respaldar este análisis (14).

### 8.3.5.3 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** La evidencia identificada mostró que una alta proporción de pacientes con infección crónica por VHC de genotipo 2, se pueden beneficiar del tratamiento con daclatasvir + sofosbuvir, con base en los resultados en términos de RVS12 y de eventos adversos observados.

Se consideró que los beneficios evidenciados del tratamiento con daclatasvir + sofosbuvir superan los potenciales riesgos, particularmente aquellos pacientes que tienen contraindicaciones para recibir RBV, y que por esta razón no son candidatos para ser tratados con sofosbuvir/RBV, que es el estándar de tratamiento en la actualidad, para la infección crónica por VHC de genotipo 2.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

26. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1b y cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

***(Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada a alta)***

### 8.3.6 Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, se dispuso de pruebas para pacientes con infección por genotipo 1, así como para una población de genotipos desconocida o mixta. El porcentaje de pacientes que lograron SVR12 varió de 96% a 97%. Las evaluaciones de GRADE variaron de moderadas a altas en todos los resultados (14).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 95% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de baja a alta en todos los resultados (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes de la población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 92%, con una evaluación de GRADE alta (14).

En un ECA, para el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 4 y 6 (n=144). El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue 93.8% en pacientes con genotipo 1, 4 y 6. En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta (35).

#### 8.3.6.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** la evidencia identificada que compara la condición de cirrosis versus no cirrosis encontró que el análisis estratificado por la presencia de cirrosis, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 95.7% (IC95% 93.9-97.5%) en pacientes cirróticos y 97.2% (IC95% 95.9-98.4%) en no cirróticos (43).

El uso diario de elbasvir + grazoprevir durante 12 semanas se asoció con tasas de RVS del 92% y del 99% al 100% en pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento con infección por genotipo 1a y 1b, respectivamente. La prolongación de la terapia a las 16 semanas y la adición de RBV condujeron a la RVS entre 49 pacientes con experiencia en el tratamiento.

La RBV se asoció con una mayor incidencia de anemia (3% a 16% vs. 0%), fatiga y náuseas. La cirrosis no se asoció con menores tasas de RVS (3).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

27. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, cirrosis, y sin tratamiento previo o con falla previa a cualquier tratamiento, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir+ ribavirina. (2018, nueva)

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

### 8.3.7 Resumen de evidencia sofosbuvir + ribavirina

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

La revisión de la literatura sobre sofosbuvir + ribavirina se limitó a pacientes con cirrosis e infección genotipo 2 o 3. La evidencia estaba disponible para los pacientes con infección genotipo 2 y 3, así como un sólo estudio donde estos grupos de pacientes se informaron juntos. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 varió de 61% a 86%, con GRADE evaluado como bajo en todos los casos (14).

Una revisión sistemática de alta calidad, realizada en Estados Unidos en 2014, incluyó 12 ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad del uso de Sofosbuvir+ Ribavirina con o sin interferón pegilado {Ariñez, #22}. En esta se demostró que el uso de sofosbuvir + PegIFN/RBV (12 semanas) comparado con sofosbuvir + ribavirina (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42). GRADE fue evaluado como bajo {Ariñez, #22}.

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con sofosbuvir + ribavirina, había evidencia disponible para pacientes con infección genotípica 2 y 3, así como un único estudio donde se informaron estos grupos de pacientes juntos. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 varió de 61% a 85%, con GRADE evaluado como bajo en todos los casos (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con sofosbuvir + ribavirina, se dispuso de evidencia para pacientes con infección genotipo 2 y 3. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 varió de 57% a 82%, con evaluaciones GRADE que varían de baja a moderada (14).

### 8.3.7.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En cirróticos, las diferencias en la eficacia fueron más visibles: sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas fue obviamente inferior a otros regímenes informados (tasas de RVS del 22-40% más bajas) y debe considerarse obsoleta (31).

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 PegIFN, exponiéndolos así a la inconveniencia de la inyección de PegIFN y a la toxicidad de estos dos medicamentos.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

28. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 3 y cirrosis, con y sin tratamiento previo, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir. (2018, nueva)

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

### 8.3.8 Resumen de evidencia daclatasvir + sofosbuvir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, se dispuso de evidencia para pacientes con infección por genotipos 1-3, 5 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 63% a 96%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a baja (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 58 a 69% en genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron moderadas (20).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 3 (n=32). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue de 44.9-78.6% para genotipo 3. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (31).

La revisión de la literatura para daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina se limitó a pacientes con cirrosis e infección genotipo 2 o 3. No se identificaron pruebas para pacientes con infección por genotipo 2. A partir del análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento con infección por genotipo 3, el porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 varió de 86% a 91%, con GRADE evaluado como bajo (29).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 58% a 69% a través de los análisis sólo de prueba y de todas las pruebas. GRADE fue evaluado como muy baja en ambos casos (14).

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina, la evidencia sólo estaba disponible para pacientes con infección por genotipo 3. El porcentaje combinado de pacientes que lograron RVS12 varió de 83% y 98% en los análisis de sólo prueba y de todas las pruebas, respectivamente. GRADE se evaluó como muy bajo en ambos casos (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1 y 3. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 69% a 98%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a baja (14).

Los datos de los ensayos clínicos sobre la combinación de daclatasvir + sofosbuvir son limitados, pero sugieren tasas de RVS elevadas con el tratamiento de 12 y 24 semanas (96% a 100%). Entre los pacientes con enfermedad hepática avanzada, las tasas de RVS fueron más bajas (82%) (29).

En un estudio, 24 de 26 pacientes (92%) que no habían recibido tratamiento previo, cirróticos y seronegativos tratados durante 24 semanas con o sin RBV lograron la RVS; 2 pacientes se perdieron durante el seguimiento (29).

En el análisis de pacientes con experiencia previa en el tratamiento y tratados con daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina, la evidencia sólo estaba disponible para pacientes con infección por genotipo 3. De un único ensayo clínico (N = 30), el porcentaje de pacientes que alcanzaron RVS12 fue del 87%. La evaluación de GRADE fue baja. No se identificaron estudios observacionales para respaldar este análisis (14).

### 8.3.8.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** La evidencia identificada mostró que una alta proporción de pacientes con infección crónica por VHC de genotipo 2, se pueden beneficiar del tratamiento con daclatasvir + sofosbuvir, con base en los resultados en términos de RVS12 y de eventos adversos observados.

Se consideró que los beneficios evidenciados del tratamiento con daclatasvir + sofosbuvir superan los potenciales riesgos, particularmente aquellos pacientes que tienen contraindicaciones para recibir RBV, y que por esta razón no son candidatos para ser tratados con sofosbuvir/RBV, que es el estándar de tratamiento en la actualidad, para la infección crónica por VHC de genotipo 2.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

29. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C y cirrosis descompensada Genotipo 1b, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, **NO** se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub - optimo. (2018, nueva)

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

### 8.3.9 Resumen de evidencia daclatasvir + asunaprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con cirrosis, con o sin experiencia en tratamiento y tratados con daclatasvir + asunaprevir, se dispuso de pruebas para los pacientes con infección por genotipo 1, así como para una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 89% a 90%. Las evaluaciones de GRADE variaron de muy baja a alta (14).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo y tratados con daclatasvir + asunaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue del 91%, con una evaluación GRADE de moderada (14).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con cirrosis, con experiencia previa en el tratamiento y tratados con daclatasvir + asunaprevir, sólo se disponía de evidencia para pacientes con infección por genotipo 1. El porcentaje agrupado de pacientes que lograron RVS12 fue del 83%, con una evaluación GRADO de moderada (14).

#### 8.3.9.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En un estudio fase III publicado en el año 2014 (HALLMARK-DUAL Study) (27), realizado con pacientes infectados por VHC de genotipo 1b, incluyendo una alta proporción de pacientes con cirrosis, la doble terapia oral, sin ribavirina y libre de interferón con daclatasvir más asunaprevir mostró porcentajes de RVS del 82-91% en la semana posterior al tratamiento por 12 semanas. Altas proporciones de RVS12 se lograron en pacientes sin tratamiento previo (91%) y no respondedores a PegIFN más ribavirina (82%), o los que fueron intolerantes a PegIFN o ribavirina, o ambos (83%).

Daclatasvir + asunaprevir fue bien tolerado, con baja incidencia de eventos adversos graves, eventos adversos que causaron suspensión del tratamiento, y eventos adversos graves. Los eventos adversos más comunes que provocaron la interrupción estuvieron relacionados con aumentos de transaminasas. Estos aumentos fueron reversibles, sin evidencia de descompensación hepática, y seis de siete pacientes que abandonaron el tratamiento por este motivo alcanzaron RVS12. En pacientes sin tratamiento previo, la frecuencia de los eventos

adversos, incluidos los aumentos aminotransferasa y bilirrubina total, fueron similares con daclatasvir más asunaprevir y con placebo, durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

#### **8.4 Tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con coinfección con VIH**

##### **Punto de buena práctica**

- ✓ El manejo se puede dar igual que el paciente sin VIH, sin embargo, el paciente debe ser tratado en IPS de atención integral en VIH. (2018, nuevo)
- ✓ En pacientes con VIH se debe tener especial control con las interacciones medicamentosas. (2018, nuevo)
- ✓ Los pacientes con VIH y cirrosis, además de los puntos anteriores, deben ser tratados por un infectólogo y/o hepatólogo. Estos pacientes deben recibir tratamiento inmediato y seguimiento para vigilar el riesgo de reinfección con el virus de la hepatitis C. (2018, nuevo)
- ✓ El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo, infectólogo, o gastroenterólogo o internista 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. (2016)

#### **8.5 Tratamiento de personas con enfermedad renal crónica**

30. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo 1 a 6 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV e inhibidores Ns3 y Ns5a, sin cirrosis o con cirrosis compensada, se recomienda, el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8-16 semanas como se ha recomendado en pacientes sin enfermedad renal crónica. (2018, nueva)

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

### 8.5.1 Resumen de evidencia glecaprevir / pibrentasvir

En un ensayo clínico no controlado, para el análisis de pacientes enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min, con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas, había evidencia disponible para pacientes con infección por todos los genotipos. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 98% (102 de 104 pacientes; IC 95%: 95 a 100) y RVS24 fue del 96% (100 de 104 pacientes; IC 95%: 95 a 100) (44).

Tanto el glecaprevir como el pibrentasvir tienen una excreción renal insignificante y no requieren un ajuste de la dosis para los pacientes con enfermedad renal terminal, por lo que son adecuados para pacientes infectados por el genotipo 3 con insuficiencia renal grave, para los cuales actualmente hay opciones de tratamiento limitadas (25).

#### 8.5.1.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** la evidencia identificada mostró que el 98% pacientes con hepatitis C de cualquier genotipo y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min, con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis o con cirrosis compensada, tratados con glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas, lograron RVS12 y el 96% logró una RVS24 (44). Además dado el metabolismo no se requiere ajuste de las dosis, por lo tanto son una buena opción en casos en los cuales no se cuenta con otras alternativas terapéuticas.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

31. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangnotípicos, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas. (2018, nueva)

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

## 8.5.2 Resumen de evidencia elbasvir + grazoprevir

- *Estado de tratamiento no claro (con o sin experiencia)*

En el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, se dispuso de pruebas para los pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 62% a 97%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a alta (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1a (n=157) y 1b (n=131). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 92 a 100% para genotipo 1a y de 99% a 100% para genotipo 1b. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja (34).

En un ECA, para el análisis de pacientes con o sin experiencia en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6. El porcentaje de pacientes con que lograron RVS12 fue de 98% para pacientes con carga viral  $\leq 2.000.000$  IU/mL y de 94% en pacientes con carga viral  $> 2.000.000$  IU/mL. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a baja (35).

- *Sólo pacientes sin tratamiento previo*

En el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipos 1, 4 y 6, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 varió de 62% a 96%. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE variaron de moderada a alta (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes que no habían recibido tratamiento previo y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 4 (n=18). El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 100% para genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (34).

- *Sólo pacientes con experiencia en el tratamiento*

En el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, así como una población de genotipo desconocido o mixto. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95% en ambos subgrupos de genotipos, con evaluaciones de GRADE que variaron de bajo a alto (14).

En una revisión sistemática, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 4. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue  $\leq 95\%$  para genotipo 4. En todos los resultados, las evaluaciones de GRADE fueron bajas (34).

En un ECA, para el análisis de sólo pacientes con experiencia previa en tratamiento y tratados con elbasvir + grazoprevir, había evidencia disponible para pacientes con infección por genotipo 1, 4 y 6. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue 95% en pacientes con genotipo 1a, 98.6% para genotipo 1b, 88.9% para genotipo 4, y 83.3% para genotipo 6. En los resultados, la evaluación de GRADE fue alta (35).

En un ensayo clínico no controlado, para el análisis de pacientes enfermedad renal crónica estadio 4-5 con depuración de creatinina menor 30ml/min, con o sin dependencia de hemodiálisis, con o sin experiencia en tratamiento con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1 tratados con elbasvir/ grazoprevir por 12 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 94% (115 de 122 pacientes) (45).

#### 8.5.2.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** En un metanálisis (2018) la tasa de RVS acumulada de elbasvir + grazoprevir fue de 96.6% (IC95% 95.5-98%;  $p < 0.001$ ) en 8 ensayos clínicos aleatorizados. La tasa de recaída virológica fue 1.4% (IC95% 0.7-2.1%;  $p < 0.001$ ). La adición de RBV no incrementó la RVS (RR 1, IC95% 0.94-1.06;  $p > 0.05$ ) (34).

El análisis estratificado por la presencia de cirrosis, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 95.7% (IC95% 93.9-97.5%) en pacientes cirróticos y 97.2% (IC95% 95.9-98.4%) en no cirróticos (34).

El análisis estratificado por la experiencia en el tratamiento previo, mostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir consiguió tasas de RVS de 97.4% (IC95% 96.3-98.4%) en pacientes sin experiencia en tratamiento y 95.3% (IC95% 92.6-98.1%) en pacientes con experiencia en tratamiento previo (34).

El uso diario de elbasvir + grazoprevir durante 12 semanas se asoció con tasas de RVS del 92% y del 99% al 100% en pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en el tratamiento con infección por genotipo 1a y 1b, respectivamente. La prolongación de la terapia a las 16 semanas y la adición de RBV condujeron a la RVS entre 49 pacientes con experiencia en el tratamiento. La RBV se asoció con una mayor incidencia de anemia (3% a 16% vs. 0%), fatiga y náuseas (29).

Se demostró la eficacia de elbasvir + grazoprevir en pacientes sin tratamiento previo con infección por genotipo 4 (RVS del 100%) que recibieron el régimen durante 12 semanas. Entre los

pacientes con experiencia en el tratamiento en un ensayo aleatorizado de 12 o 16 semanas del régimen con o sin RBV, las tasas de RVS fueron inferiores al 95% en todos los grupos, excepto en los pacientes que recibieron 16 semanas del régimen con RBV (29).

El análisis estratificado de múltiples ECAs demostró que la dosis fija de la combinación elbasvir + grazoprevir logro RVS del 96.6% (IC95% 95.6-97.7%) en pacientes con mono infección del VHC y RVS de 94.1% (IC95% 91.2-97.1%) en aquellos con coinfección VHC/VHI. Recientes recomendaciones no hacen distinción entre pacientes mono infectados con VHC y coinfectados con VHC/VIH (34).

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos AAD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

32. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a y 1b y 4 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritabrevir / ritonavir /ombitasvir+dasabuvir por 12 semanas, como se ha recomendado en pacientes sin enfermedad renal crónica. (2018, nueva)

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

### **8.5.3 Resumen de evidencia paritabrevir / ritonavir /ombitasvir+dasabuvir**

En un estudio observacional retrospectivo, para el análisis de pacientes enfermedad renal crónica estadio 4-5, sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1 tratados con paritabrevir / ritonavir / ombitasvir+dasabuvir ± ribavirina y por genotipo 4 tratados con paritabrevir / ritonavir / ombitasvir + ribavirina, todos por 12 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 95.7% (46).

En un ensayo clínico no controlado, para el análisis de pacientes enfermedad renal crónica estadio 4-5, depuración de creatinina menor 30ml/min sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis o con cirrosis compensada, había evidencia disponible para pacientes con infección por el

genotipo 1a tratados con paritabrevir / ritonavir / ombitasvir+dasabuvir + ribavirina y genotipo 1b sin ribavirina por 12 semanas. El porcentaje de pacientes que lograron RVS12 fue del 90% (18 de 20 pacientes; IC 95%: 69.9–97.2). (41).

El régimen de combinación OBV / PTV / RBV ± DSV mostró resultados prometedores en pacientes infectados por el VHC con otras comorbilidades. El estudio RUBY-1 (resumen) mostró una alta tasa de RVS del 90% en pacientes con VHC con enfermedad renal avanzada, con un perfil farmacocinético similar al de los pacientes con funciones renales normales (36).

### 8.5.3.1 Razones para la recomendación

**Balance de beneficios y daños:** la evidencia identificada mostró que el 95.7%% pacientes enfermedad renal crónica estadio 4-5, sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, había evidencia disponible para pacientes con infección por el genotipo 1 tratados con paritabrevir / ritonavir / ombitasvir+dasabuvir ± ribavirina y por genotipo 4 tratados con paritabrevir / ritonavir / ombitasvir + ribavirina, todos por 12 semanas, lograron RVS12. Y el 90% lograron RVS12 en caso de genotipo 1b.

**Valores y preferencias:** La introducción de fármacos ADD ha cambiado la expectativa del tratamiento en términos de sobrevida y mortalidad de los pacientes con Hepatitis C. Así mismo la reducción de la incidencia del total de eventos adversos y de eventos adversos serios con estas nuevas moléculas, en comparación con el PegIFN 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.

## 9. Interacciones

Con la aparición de nuevos medicamentos para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, es necesario que los profesionales de la salud, particularmente los médicos, conozcan de manera precisa las interacciones que dichos tratamientos tienen con otros medicamentos usados en la práctica habitual, para otras condiciones de salud. Por lo anterior, a continuación, se presentan algunas de estas interacciones:

**Tabla 7.** Interacciones medicamentosas entre AADs y los medicamentos antirretrovirales

		SOF	SOF/ LDV	SOF/V EL	OBV/PT V/r + DSV	GZR/E BR	SOF/VEL/V OX	GLE/P IB
NRTIs	Abacavir	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
	Emtricitabina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
	Lamivudina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
	Tenofovir disoproxil fumarato	◇	□	□	◇	◇	□	◇
	Tenofovir alafenamida	◇	◇	◇	□	◇	□	◇
NNRTIs	Efavirenz	◇	□	○	○	○	○	○
	Etravirina	◇	◇	○	○	○	○	○
	Nevirapina	◇	◇	○	○	○	○	○
	Rilpivirina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Protease inhibitors	Atazanavir/ritonavir	◇	◇*	◇*	□	○	○	○
	Atazanavir/cobicistat	◇	◇*	◇*	○	○	○	○
	Darunavir/Ritonavir	◇	◇*	◇*	□	○	□*	○
	Darunavir/cobicistat	◇	◇*	◇*	○	○	◇*	○
	Lopinavir/ritonavir	◇	◇*	◇*	○	○	○	○
Entry/Integrase inhibitors	Dolutegravir	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	◇	□*	□*	○	○	□*	◇
	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir alafenamida	◇	◇	◇	○	○	◇	◇
	Maraviroc	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
	Raltegravir	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

\*Aumento conocido o anticipado de concentraciones de tenofovir en regímenes que contengan tenofovir disoproxil fumarato. Precaución y monitoreo renal continuo.

◇	No se espera interacción clínicamente significativa
□	Interacción potencial que puede requerir un ajuste de la dosis, un tiempo de administración alterado o monitoreo adicional
○	Estas drogas no deben ser administradas conjuntamente.

Fuente: Tomado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018)

**Tabla 8.** Interacciones medicamentosas entre entre AADs y drogas ilícitas / recreativas o drogas de abuso

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Anfetaminas	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Cannabis	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Cocaína	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Diamofina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Diazepam	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Fentanilo	◇	◇	◇	◇	□	◇	□
Ácido Gamma-hidroxi- butírico	◇	◇	◇	□	□	◇	□
Ketamina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
MDMA (éxtasis)	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Mefedrona	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Metadona	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Metanfetamina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Oxicodona	◇	◇	◇	□	□	◇	□
Fenciclidina (PCP)	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Temazepam	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇

◇ No se espera interacción clínicamente significativa  
 □ Interacción potencial que puede requerir un ajuste de la dosis, un tiempo de administración alterado o monitoreo adicional

Fuente: tomado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018)

**Tabla 9.** Interacciones medicamentosas entre AADs y fármacos hipolipemiantes

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Atorvastatina	◇	□	□	○	□	○	○
Bezafibrato	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Ezetimiba	◇	◇	◇	□	◇	□	□
Fenofibrato	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Fluvastatina	◇	□	□	□	□	○	□
Gemfibrozil	◇	◇	◇	○	□	◇	□
Lovastatina	◇	□	□	○	□	○	○
Pitavastatina	◇	□	□	□	◇	○	□
Pravastatina	◇	□	◇	□	◇	□	□
Rosuvastatina	◇	○	□	□	□	○	□
Simvastatina	◇	□	□	○	□	○	○

◇	No se espera interacción clínicamente significativa
□	Interacción potencial que puede requerir un ajuste de la dosis, un tiempo de administración alterado o monitoreo adicional
○	Estas drogas no deben ser administradas conjuntamente.

Fuente: Tomado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018)

**Tabla 10.** Interacciones medicamentosas entre los AAD del VHC y los fármacos del sistema nervioso central

	SOF	SOF/LDV	SOF/VEL	OBV/PTV/r + DSV	GZR/EBR	SOF/VEL/VOX	GLE/PIB
Amitriptilina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Citalopram	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Duloxetina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Escitalopram	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Fluoxetina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Paroxetina	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Sertralina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Trazodona	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Venlafaxina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Amisulprida	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Aripiprazol	◇	◇	◇	□	□	◇	□
Clorpromazina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Clozapina	◇	◇	◇	□	◇	◇	□
Flupentixol	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Haloperidol	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Olanzapina	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Paliperidona	◇	□	◇	◇	◇	□	□
Quetiapina	◇	◇	◇	○	□	◇	□
Risperidona	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇
Zuclopentixol	◇	◇	◇	□	◇	◇	◇

◇	No se espera interacción clínicamente significativa
□	Interacción potencial que puede requerir un ajuste de la dosis, un tiempo de administración alterado o monitoreo adicional
○	Estas drogas no deben ser administradas conjuntamente.

Fuente: Tomado de: European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018)

## 10. ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN

### 10.1 Generalidades de la implementación de la guía

Escalar el acceso al tamizaje, diagnóstico y tratamiento para las personas infectadas con el 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 Hepatitis C y ha dado como resultado una atención mejorada en muchos entornos que cuentan con recursos limitados (47).

La introducción del tamizaje, el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de la infección por el VHC en Colombia requiere de un plan de implementación que permita la identificación, evaluación y seguimiento, donde se garanticen estrategias en salud que den oportunidad y continuidad para así reducir la morbilidad por el VHC. Para que se obtengan los resultados de salud esperados, es de vital importancia la articulación de todo el sistema de salud en el territorio colombiano bajo un proceso sistemático de implementación de la GPC para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C contemplando el desarrollo de metodologías y técnicas necesarias para llevar a la práctica las recomendaciones de las GPC y que estas sean utilizadas conjuntamente por los prestadores de servicios de salud, médicos generales, especialistas clínicos y por los pacientes (48) teniendo en cuenta el contexto para su aplicación.

La implementación traslada el conocimiento teórico expresado en las recomendaciones de la GPC a las decisiones que se tomen y a las acciones que se realicen frente a situaciones clínicas definidas que generalmente implica procesos orientados a modificar comportamientos. Esto requiere involucrar estrategias que permitan reducir la resistencia al cambio a la vez que conjuga las decisiones de tipo administrativo, financiero y educativo que resulten efectivas en la práctica (48).

Para lograr que la GPC para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C respondan a los propósitos del proceso de implementación se requiere desarrollar procedimientos que incluyan:

- Articulación de los prestadores de servicios de salud públicos y privados; ubicados en un ámbito territorial definido de acuerdo con las condiciones de operación del Modelo Integral de Atención en Salud- MIAS
- Recomendación de estrategias para la difusión, adopción, diseminación y seguimiento de la GPC con base en la evidencia existente sobre su efectividad, en diferentes ámbitos de aplicación y uso.

- Creación de escenarios y estrategias continuas de educación, consulta y aprendizaje sobre las GPC que aseguren su adecuada utilización e implementación.
- Estímulo al uso de un sistema de seguimiento, evaluación (clínico y de gestión) y control de la implementación de las GPC, cuya ejecución garantice identificar sus tendencias, efectos, nivel de eficiencia y, congruencia con las políticas institucionales y con el Sistema Obligatorio de Garantía de Calidad en Salud (SOGC).

El actual plan de implementación presente en este capítulo además de dar continuidad y fortalecer las estrategias de la implementación para el tamizaje y diagnóstico de la infección por el VHC, también se propone poner al día los cambios pertinentes en la implementación del tratamiento, según la generación de nueva información relevante conforme la aprobación de los nuevos medicamentos disponibles.

El presente plan de implementación se propone para un período de tres años, dado que los contenidos de la GPC deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con las dinámicas de generación de nueva evidencia científica y los procesos propios de la gestión del sistema de salud colombiano.

### **10.1.1 Objetivos**

- 1) Desarrollar el plan de implementación de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C
- 2) Identificar y caracterizar estrategias de implementación para la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.
- 3) Proponer mecanismos de medición del proceso de implementación de las recomendaciones propuestas por la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.
- 4) Articular los procesos en salud para el tamizaje, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.

### **10.1.2 Alcance**

La Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, está diseñada para ser consultada y utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (Empresas aseguradoras del plan de beneficios, instituciones prestadoras de servicios de salud, la red integral de servicios de salud, los prestadores primarios y complementarios, los pacientes y usuarios del sistema y los tomadores de decisiones a deferentes niveles), así mismo el sistema de ciencia y tecnología podrá utilizar la información suministrada por la guía y este capítulo para realizar seguimiento de las necesidades de investigación en las temáticas abordadas.

## **10.2 Metodología para el desarrollo del plan de implementación**

Adoptando las propuestas de la guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el sistema general de seguridad social en salud colombiano en su versión actualizada, se proponen las siguientes fases del proceso de implementación.

### **10.2.1 Planificación del proceso**

El proceso de implementación tiene por finalidad trasladar efectivamente las recomendaciones planteadas en las GPC al quehacer de la práctica cotidiana. Esto implica realizar cambios o modificaciones en la prestación de servicios de atención en salud. Como requisito general para la implementación, se deben plantear las recomendaciones favoreciendo características que incrementen la probabilidad de ser llevadas a la práctica por parte de los usuarios finales (48).

Al implementar las recomendaciones de una GPC, se desarrolla sistemáticamente el plan de implementación. Esto requiere involucrar estrategias que permitan reducir la resistencia al cambio a la vez que conjugar las decisiones de tipo administrativo, financiero y educativo que resulten efectivas en la práctica (48). Para lograrlo es importante que el equipo institucional conforme un grupo que, de acuerdo con el nivel de desarrollo institucional y las posibilidades de recursos, cuente con el apoyo de expertos y profesionales que realicen el trabajo (48).

- Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación
- Identificación de barreras y facilitadores
- Diseño del plan de implementación propiamente dicho
- Soporte para la implementación de la GPC

#### **10.2.1.1 Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación**

Dada la cantidad de recomendaciones que una GPC puede contener, se debe realizar un ejercicio de priorización de las mismas para enfocar el proceso de implementación, el número de recomendaciones que se priorizan varía de acuerdo a la GPC y las circunstancias particulares (49).

Para facilitar el proceso de implementación de la GPC, la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad (GM) establece la necesidad de priorizar recomendaciones utilizando la herramienta No. 13 (Anexo 18). Esta herramienta prioriza las recomendaciones que servirán de referencia para evaluar la trazabilidad de la implementación de la de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Las recomendaciones consideradas prioritarias en esta guía para el proceso de implementación se presentan en la Tabla 11:

**Tabla 11.** Priorización de recomendaciones para implementar la Guía de práctica clínica

<b>Recomendación 2</b>	<p>Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).</p> <p>Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.</p>
<b>Recomendación 4</b>	<p>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.</p>
<b>Recomendación 6</b>	<p>Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica el uso sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.</p>

#### 10.2.1.2 Identificación de barreras y facilitadores

En el contexto de la implementación, las barreras se refieren aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica obstaculizando su adopción. Los facilitadores son aquellos elementos que pueden afectar favorablemente el proceso de adopción potenciando y propiciando los cambios necesarios.

Las barreras y los facilitadores tienen relación, principalmente con características propias de las guías, con las creencias, actitudes y prácticas de los profesionales de la salud y de los pacientes, o con las circunstancias locales y sectoriales en las cuales se pone en marcha y se mantiene la implementación (50).

Posterior al análisis que realizó el grupo desarrollador (GD) derivado de la herramienta 13 se obtuvieron las barreras y facilitadores para la implementación de cada una de las recomendaciones trazadoras, las cuales se resumen en la Tabla 12:

**Tabla 12.** Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la GPC

No de recomendación	Recomendación	Barreras	Facilitadores
<b>Recomendación 2</b>	<p>Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).</p> <p>Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.</p>	<p>1. Cobertura inadecuada de las pruebas para confirmar el diagnóstico de la infección crónica por el VHC.</p>	<p>1. Programas de atención integral en salud para individuos con alta sospecha de infección crónica por VHC.</p>
<b>Recomendación 4</b>	<p>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.</p>	<p>1. Falta de dispositivos y pruebas diagnósticas suficientes en los servicios de salud especializados y responsables en el sistema para hacer este tipo de diagnóstico</p>	<p>1. Conocimiento del procedimiento, capacitación del desarrollo de la prueba</p>
<b>Recomendación 6</b>	<p>Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica el uso sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.</p>	<p>1. Falta de disponibilidad de esquemas terapéuticos antivirales efectivos.</p> <p>2. Procesos de autorización por autoridades sanitarias para aprobación de nuevos tratamientos para la hepatitis C.</p>	<p>1. Infectólogos, hepatólogos expertos en el manejo de los pacientes de hepatitis C.</p>

## Análisis

Existen dos grandes problemáticas generales para las recomendaciones priorizadas identificadas dentro del proceso de implementación de la GPC para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, las cuales se enuncian a continuación:

- 1) Falta de educación sobre los procesos de detección temprana, diagnóstico y manejo integral: La falta de la generación de competencias en el seguimiento periódico para tamización y tratamiento antiviral por parte de los profesionales de la salud tipo médicos generales, familiares, médicos internistas, infectólogos y hepatólogos que hacen parte de la atención.
- 2) Problemas de implementación del Modelo Integral de atención en salud: El MIAS es una estrategia facilitadora de implementación de la GPC dado que integra la prestación de servicios de salud, integra la atención de las poblaciones, colectiva e individuos. El MIAS otorga funciones claras a los individuos con el autocuidado, a los prestadores y aseguradores como prestadores del sistema de salud y a la entidad territorial como el gestor a nivel local del sistema de salud. Restablece la rectoría del sistema en el Ministerio de Salud y Protección Social haciendo que las normas para regular a los actores sean cada día más eficientes.

### 10.2.1.3 Estrategias identificadas para la implementación de la guía de práctica clínica

#### 10.2.1.3.1 Fases de implementación

Los términos definidos en el proceso de implementación se basan en las definiciones más frecuentemente referenciadas en la literatura especializada (8) y pueden describirse en 4 fases, no necesariamente secuenciales, así mismo, según el contexto se pueden realizar todas o algunas de ellas (9). A continuación, se definen cada una de estas fases:

*Difusión.* Se refiere a los procesos de distribución de la información. La distribución de la guía de práctica clínica, por lo general, se desarrolla de forma pasiva, por medios clásicos como la utilización de medios masivos de comunicación para la presentación de la guía y sus recomendaciones, reuniones o eventos formales de presentación a nivel nacional, regional, local o institucional, diseño de portales de internet para consulta libre, envío de copias impresas a los actores interesados, etc.(51).

*Divulgación.* Se refiere a la comunicación y el desarrollo de actividades que buscan mejorar el conocimiento o las habilidades de los usuarios blanco de la guía, prestadores de servicio y pacientes (51).

*Implementación.* Es un proceso más activo que los dos anteriormente enunciados. El objetivo de esta fase es trasladar las recomendaciones contenidas en la guía de práctica clínica al proceso de prestación de servicios de salud. Implica estrategias de comunicación efectiva, conjuntamente con estrategias y actividades orientadas a la identificación y el manejo de las dificultades o barreras del entorno local, con el fin de poner en marcha las recomendaciones propuestas en la guía (51).

*Adopción.* Se refiere a la decisión de cambiar la práctica clínica, en la misma dirección de las recomendaciones de la guía de práctica clínica. Por lo general, esta decisión involucra al ente rector en diferentes niveles de acción del sistema de salud (institucional, entidad territorial y nacional). El efecto final de este proceso se verá reflejado en la utilización de las recomendaciones por los usuarios, entendiéndose como usuarios a los pacientes, cuidadores y prestadores de servicios de salud (51).

Los objetivos de la implementación satisfactoria de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, desde una perspectiva de los sistemas de salud, son:

- Mejoramiento de la salud (de manera equitativa)
- Protección financiera
- Mejoramiento de la calidad de la atención en salud
- Mejoramiento del desempeño del sistema de salud

#### **10.2.1.3.2 Estrategias de implementación**

Las estrategias de implementación propuestas para esta GPC son:

##### **Recomendación 2**

Estrategia de implementación 1. Implementar estrategia comunicativa para promover la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en población con prueba serológica positiva.

Estrategia de implementación 2. Hacer seguimiento a todas las personas con prueba serológica positiva

Estrategia de implementación 3. Hacer seguimiento a donantes con marcadores serológicos positivos para VHC

##### **Recomendación 4**

Estrategia de implementación 1. Gestionar con las EAPB la inclusión de prestadores de servicios que oferten la elastografía en su red de prestación de servicios habilitada en cada territorio.

Estrategia de implementación 2. Fortalecer las capacidades del talento humano en salud para la interpretación de las pruebas necesarias para la evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática en personas con hepatitis C crónica.

## **Recomendación 6**

Estrategia de implementación 1. Regulación efectiva del mercado farmacéutico de las moléculas de antivirales de acción directa para el manejo de la hepatitis C.

Estrategia de implementación 2. Fortalecimiento de los sistemas de información que permitan un adecuado seguimiento de los pacientes y de la efectividad de los esquemas terapéuticos.

Estrategia de implementación 3. Fortalecimiento de los servicios de baja complejidad (prestadores primarios de atención en salud) en el manejo de pacientes con hepatitis C, para ampliar la cobertura en el seguimiento y adherencia de estos pacientes.

Estrategia de implementación No 4. Actualización de la vía clínica para el tratamiento de hepatitis C crónica

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.

Así mismo se estructura un sistema de indicadores de seguimiento para cada uno de las recomendaciones trazadoras con los cuales se podrá realizar el seguimiento y la evaluación de la implementación de las recomendaciones propuestas en esta GPC.

### **10.2.1.4 Selección de herramientas de implementación y actividades de diseminación**

Se han identificado la necesidad de desarrollar diversos tipos de herramientas de apoyo al proceso de implementación. Las estrategias de implementación son procesos sistemáticos, actividades y recursos que son utilizados para integrar intervenciones dentro de los escenarios de práctica usuales (11). Estas herramientas deben ser específicas para cada guía, deben ser diseñadas y consideradas dentro del plan de implementación y deben acompañar los procesos de difusión y diseminación. Se han analizado las diferentes estrategias de implementación referidas en la literatura, sugiriendo que existen algunas estrategias que son más efectivas que otras (51).

Una vez se han identificado las barreras y facilitadores de la implementación se seleccionan las estrategias de diseminación más adecuadas de acuerdo a los recursos humanos,

técnicos y económicos (48). A continuación se presentan algunas estrategias a tener en cuenta de acuerdo con las barreras y facilitadores identificados:

Las estrategias de implementación identificadas para la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C fueron:

- Estrategias educativas
- Estrategias tradicionales de educación
- Reuniones educativas
- Auditoria/feedback y revisión por pares
- Intervenciones multifacéticas
- Medios de comunicación y estrategias de difusión

### 10.2.2 Vigilancia del progreso de la implementación

Se hace necesario el fortalecimiento de los sistemas de información y la generación de indicadores propios de la implementación y adherencia de las GPC por parte de los profesionales de la salud y de los pacientes y usuarios. El proceso de vigilancia se basará en dichos ejercicios de manera periódica y necesariamente reinventados, si es necesario a partir del contexto social, político y cultural.

Después de seleccionar, priorizar e identificar las implicaciones en la implementación de las recomendaciones clínicas seleccionadas, se procedió a generar los indicadores de gestión y de evaluación de dicha implementación según los resultados en salud de cada una de ellas. Para los indicadores de resultado clínico, se abordaron las dimensiones propuestas por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (8): indicadores de estructura, proceso y resultado. Concomitantemente, se hizo una revisión de la evidencia científica de indicadores de gestión y de resultado para la implementación de la guía de práctica clínica, teniendo en cuenta el proceso realizado por la cuenta de alto costo y SISPRO.

Los indicadores propuestos están fundamentados en dos metodologías:

- 1) Metodología del *Balanced Score Card*, agrupados en dos categorías:
  - *Indicadores de gestión*: describen el proceso de implementación de la guía de práctica clínica.
  - *Indicadores de resultado clínico*: describen las consecuencias en salud de la implementación de las recomendaciones. Corresponden a aspectos clínicos y asistenciales específicos que los expertos han considerado adecuados para el seguimiento de las recomendaciones propuestas en la guía de práctica clínica.

2) Clasificación de indicadores según la teoría de servicios de salud propuesta por la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (8) la cual clasifica los indicadores en tres categorías:

- a) indicadores de estructura,
- b) indicadores de proceso, e
- c) indicadores de resultado.

Para supervisar el proceso de implementación, se diseñaron los siguientes indicadores, según las recomendaciones establecidas (Tabla 13).

**Tabla 13** Indicadores de gestión y de resultados de la implementación

Recomendación	Desenlaces esperados	Indicadores de seguimiento	Ajuste de indicador
<p>Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).</p> <p>Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.</p>	<p>Aumento cobertura de población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC</p>	<p>Número de personas con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en personas con prueba serológica positiva para VHC / Número total de población con prueba serológica positiva para VHC.</p>	<p>*100</p>
<p>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.</p>	<p>Detección de fibrosis hepática, indicador de gravedad, pronóstico y elección terapéutica</p>	<p>Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica y con resultados de estadificación / Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica</p>	<p>*100</p>
<p>Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica el uso sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas. (2018, nueva)</p>	<p>Aumento de cobertura efectiva para el tratamiento antiviral en pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis genotipos 1 al 6</p>	<p>Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir / Número de personas con</p>	<p>*100</p>

Recomendación	Desenlaces esperados	Indicadores de seguimiento	Ajuste de indicador
		diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con antivirales de acción directa.	
	Reducción de la carga viral 12 semanas posterior a la culminación del esquema terapéutico con sofosbuvir + velpatasvir	Número de personas con respuesta viral sostenida a las 12 semanas posterior a la finalización del tratamiento con sofosbuvir + velpatasvir / Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica genotipos 1 al 6 tratados con sofosbuvir/velpatasvir.	*100
	Reducción de la mortalidad por hepatitis C crónica	Número de muertes por hepatitis C crónica genotipos 1 al 6 / Número de individuos de la población.	*1000 hab

## FICHA TÉCNICA INDICADORES

### Indicador 1

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
<b>Nombre del indicador</b>		Proporción de la población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC.			
<b>Definición del indicador</b>		Estima el porcentaje de cobertura de la población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC.			
<b>Objetivo del indicador</b>		Identificar cobertura de la población con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC (infección activa por VHC).			
<b>Origen del dato</b>		SISPRO, Sivigila, Modificación de RIPS			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
<b>Numerador</b>	Número de personas con prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) para la detección de ácido ribonucleico (ARN) de VHC en personas con prueba serológica positiva para VHC	100	Porcentaje	Estima el número total de la población que cuenta con cobertura para la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT)	SISPRO, Modificación de RIPS
<b>Denominador</b>	Número total de población con prueba serológica positiva para VHC.			Número total de población con prueba serológica positiva para VHC.	Sivigila
<b>Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</b>		Actualmente no se tiene registro de la validación e implementación de este indicador			

Indicador 2

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
<b>Nombre del indicador</b>		Detección de fibrosis hepática en población con diagnóstico de hepatitis C crónica			
<b>Definición del indicador</b>		Estima proporción personas con fibrosis hepática en población con diagnóstico de hepatitis C crónica			
<b>Objetivo del indicador</b>		Identificar personas con fibrosis hepática en población con diagnóstico de hepatitis C crónica			
<b>Origen del dato</b>		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica y con resultados de estadificación	100	Proporción	Estima el número total de personas con diagnóstico de hepatitis C y fibrosis hepática confirmada por elastografía	SISPRO, Cuenta de alto costo
<b>Denominador</b>	Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica.			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica	
<b>Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</b>		Incluido en el set de indicadores reportado por la Cuenta de Alto Costo, pero la tecnología no está ampliamente disponible.			

Indicador 3

**I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR**

<b>Nombre del indicador</b>	Cobertura efectiva del tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir en pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis genotipos 1 al 6
<b>Definición del indicador</b>	Estima el número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis genotipos 1 al 6 con tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir
<b>Objetivo del indicador</b>	Evaluar el acceso, utilización y calidad de las intervenciones de tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir en pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis genotipos 1 al 6
<b>Origen del dato</b>	SISPRO, Cuenta de alto costo

**II. INFORMACIÓN OPERACIONAL**

Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
<b>Numerador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir.	100	Proporción	Estima el número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis que recibieron tratamiento completo con sofosbuvir / velpatasvir.	SISPRO, Cuenta de alto costo
<b>Denominador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C crónica sin cirrosis tratados con antivirales de acción directa.			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C que requieren manejo con antivirales de acción directa.	SISPRO, Cuenta de alto costo

<b>Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</b>	Actualmente no se encuentra incluido en el set de indicadores del sistema de salud.
---	---

Indicador 4

**I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR**

<b>Nombre del indicador</b>	Carga viral sostenida 12 semanas
<b>Definición del indicador</b>	Estima la efectividad y el pronóstico obtenido a partir del tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir en pacientes con hepatitis C crónica.
<b>Objetivo del indicador</b>	Evaluar la efectividad del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C crónica que recibieron tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir.
<b>Origen del dato</b>	SISPRO, Cuenta de alto costo

**II. INFORMACIÓN OPERACIONAL**

Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
<b>Numerador</b>	Número de personas con respuesta viral sostenida a las 12 semanas posterior a la finalización del tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir	100	Proporción	Estima el número total de personas con carga viral indetectable 12 semanas después de terminar el tratamiento con sofosbuvir / velpatasvir	SISPRO, Cuenta de alto costo
<b>Denominador</b>	Número de personas con diagnóstico de hepatitis C tratados con sofosbuvir / velpatasvir			Número total de la población con diagnóstico de Hepatitis C que estuvieron tratados con sofosbuvir / velpatasvir	

<b>Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</b>	Actualmente no se ha validado e incluido dentro del set de indicadores en el sistema de salud.
---	--

Indicador 5

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
<b>Nombre del indicador</b>		Mortalidad por hepatitis C crónica			
<b>Definición del indicador</b>		Estima el número de personas que mueren resultado de la infección por hepatitis C crónica			
<b>Objetivo del indicador</b>		Evaluar modificaciones de carga de enfermedad a partir de las estrategias de salud planteadas			
<b>Origen del dato</b>		SISPRO, Cuenta de alto costo, DANE,			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
<b>Numerador</b>	Número de muertes por hepatitis C crónica	100	Proporción	Estima el número total de personas donde su causa de muerte es la Hepatitis C crónica.	SISPRO, Cuenta de alto costo, DANE
<b>Denominador</b>	Número de individuos de la población			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C crónica.	SISPRO, Cuenta de alto costo
<b>Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador</b>					

La implementación de la guía OMS 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. En Colombia se monitoreará a través del sistema de información de la Cuenta de Alto Costo - evento Hepatitis C.

### **10.2.3 Consideraciones futuras de la implementación**

El panorama para el tamizaje, diagnóstico y especialmente para el tratamiento de VHC está en una fase de rápida transformación, y se requerirán adaptaciones tan pronto se generen cambios en la práctica clínica. 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.

## Referencias de la guía OMS 2016

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, Riestter KA, Hershov 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 antiviral 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-naïve 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 infections 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, Gobble 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, Poynard 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, Gluud 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, Gluud 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, Pässe 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-coinfecting 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, Martin-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.
220. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370:1483-1493.
221. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:1879-1888.
222. NICE. Hepatitis C (chronic)-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir) (TA365). 2015

## Referencias segunda edición

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C, datos y cifras. 2018 disponible en <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Instituto Nacional de Salud, Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Boletín epidemiológico Semana epidemiológica 40 septiembre 30 al 5 de octubre de 2018.
3. World Health Organization; Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; . 2014.
4. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2014.
5. AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C.
6. 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>.
7. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):1013-20. PubMed PMID: 1.
8. Carrasquilla G, Pulido A, De la Hoz A, Alviar K, Muñoz O, Guerrero R. 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. Bogotá,.
9. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 1.
10. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Cl)*.
11. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*

5.1.0 [updated March 2011]2011.

12. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiol.*
13. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2010 De.
14. World Health Organization (WHO). Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. 2018.
15. group TG working. GRADE working group.
16. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2017;
17. Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1253–60.
18. Thong VD, Poovorawan K, Tangkijvanich P, Wasitthankasem R, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Influence of Host and Viral Factors on Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 6 Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology.* 2015;58(6):373–81.
19. Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):354–69.
20. Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–14.
21. Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang TT, Lee SS, Marinho R, Dufour JF, Pol S, Hezode C, Gordon SC, Strasser SI, Thuluvath PJ, Zhang Z, Lovell S, Pilot-Matias T, Mensa FJ. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvi.
22. Asselah T, Kowdley K V., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al.

Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417–26.

23. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yi.
24. Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):505–13.
25. Wyles D, Poordad F, Wang S, Alric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. *Hepatology*. 2018 Feb;67(2):514–23.
26. Flamm S, Mutimer D, Asatryan A, Wang S, Rockstroh J, Horsmans Y, Kwo PY, Weiland O, Villa E, Heo J, Gane E, Ryder SD, Welzel TM, Ruane PJ, Agarwal K, Ng TI, Xue Z, Lovell SS, Krishnan P, Kopecky-Bromberg S, Trinh R, Mensa FJ, Wyles DL. Glecaprevir/Pibrent.
27. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2134–46.
28. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children. A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. 1 p.
29. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2017;166(9):637–48.
30. Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2017;
31. Berden FAC, Aaldering BRRZ, Groenewoud H, Inthout J, Kievit W, Drenth JPH. Identification of the Best Direct-acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;

32. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;1253(18):1–7.
33. Stokes W, Fenton C, Clement F, James M, Ronksley P, Tang KL. The Efficacy and Safety of 12 Weeks of Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir, Ledipasvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Have Cirrhosis and Have Failed Prior Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017.
34. Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Ann Hepatol*. 2018;17(1):18–32.
35. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017;152(1):164–175.e4.
36. Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A. Safety and Efficacy of Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2017;
37. 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. PubMed PMID: 24795200.
38. 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. PubMed PMID: 24725237.
39. 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. PubMed PMID: 24720703.
40. Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. *Gastroenterology*. 2017;153(1):113–22.
41. Pockros, P. J., Reddy, K. R., Mantry, P. S., Cohen, E., Bennett, M., Sulkowski, M. S., ... Lawitz, E. (2016). Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage R.

42. Zhang QHQZD. Efficacy and Safety of Ribavirin with Sofosbuvir Plus Ledipasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(11):3108–17.
43. Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. *J Hepatol.* 2016;65(6):1112–9.
44. Gane, E., Lawitz, E., Pugatch, D., Papatheodoridis, G., Bräu, N., Brown, A., ... Mensa, F. J. (2017). Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1448–1455. doi:10.1056/nejmoa17040.
45. Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study):
46. Muñoz-Gómez, R., Rincón, D., Ahumada, A., Hernández, E., Devesa, M. J., Izquierdo, S., Fernández-Vázquez, I. (2017). Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C v.
47. 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.
48. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Manual de Implementación de las Guías de Práctica Clínica Basadas en la Evidencia, en Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. 2014.
49. Duarte A. Construcción de un Manual para el desarrollo de los planes de implementación de las Guías de Práctica Clínica –GPC- contenidas en las Guías de Atención Integral -GAI- en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia -SGSSS-. Tesis .
50. New Zealand Guidelines Group. Handbook for the preparation of explicit evidence-based clinical practice guidelines [Internet]. 2001. Available from: [www.nzgg.org.n](http://www.nzgg.org.n).
51. National Institutes of Health. PA-08-166: Dissemination, Implementation, and Operational Research for HIV Prevention Interventions (R01). 2009.
52. Dolatimehr F, Karimi-sari H, Rezaee-zavareh MS. Combination of sofosbuvir ,

pegylated- interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: a systematic review and meta-analysis. *DARU J Pharm Sci.* 2017;25(11):1–8.

53. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep;
54. Peng Q, Li K, Cao MR, Bie CQ, Tang HJ, Tang SH. Daclatasvir combined with peginterferon- $\alpha$  and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Springerplus.* 2016;5(1):1–14.
55. World Health Organization (WHO). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection (update). *WHO Libr Cat Data.* 2016;(April):138.
56. Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1062–8.
57. Hézode C, Colombo M, Bourlière M, Spengler U, Ben-Ari Z, Strasser SI, et al. Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology.* 2017;66(3):736–45.
58. Jensen DM, Asselah T, Dieterich D, Foster GR, Sulkowski MS, Zeuzem S, et al. Faldaprevir, pegylated interferon, and ribavirin for treatment-naïve HCV genotype-1: Pooled analysis of two phase 3 trials. *Ann Hepatol.* 2016;15(3):333–49.
59. Rockstroh AJK, Lacombe K, Trinh R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis.* 2018;(May).

## ANEXOS Segunda Edición

### Anexo 1. Informe del proceso participativo para la conformación del grupo desarrollador

#### Desarrollo

Para la conformación del GDG se realizó la convocatoria a través de las sociedades científicas que agremian las especialidades de: Hepatología, Infectología y Gastroenterología.

#### Sociedades científicas convocadas

Se envió una invitación dirigida a los presidentes de las sociedades científicas relacionadas a continuación, a través de correo electrónico, solicitándoles compartir la misma con sus agremiados, con el fin de contar con delegados de las mismas en el grupo desarrollador:

Sociedad Científica
Asociación Colombiana de Hepatología
Asociación Colombiana de Infectología
Asociación Colombiana de Gastroenterología

#### Delegados

Nombre	Perfil
Martin Alonso Garzón Olarte	Medicina Interna, Gastroenterología Servicio Gastroenterología, Hepatología y trasplante Hepático Fundación Cardioinfantil y Hospital Universitario la Samaritana Presidente Asociación Colombiana de Hepatología Profesor Titular Gastroenterología Universidad El Rosario
Óscar Alberto Beltrán Galvis	FAASLD: Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Jefe Servicio de Gastroenterología Fundación Cardioinfantil Profesor titular Universidad el Rosario Gastroenterología
Sandra Valderrama	Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Infectología Médica cirujana, especialista en Infectología, magister en Ciencias Médicas con mención en infecciones intrahospitalarias y epidemiología hospitalaria.

## Pacientes

Nombre	Perfil
Miriam Peraza Salazar	Paciente

## Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/HOME.aspx>. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá anexar una copia de su hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace: <http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf>

La clasificación dada por el comité 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 o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.
---	---	--

### Evaluación Comité de conflictos de intereses

La siguiente fue la calificación emitida por el Comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos en su declaración de intereses y la copia de su hoja de vida actualizada:

#### Metodólogos

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Ana Milena Herrera Torres	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Laura Julieta Vivas Martínez	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Carlos Eduardo Pinzón	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Miguel Hernando Díaz	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Lorena Andrea Cañón	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Jaime Hernán Rodríguez Moreno	A	Grupo desarrollador de la GPC	

#### Expertos clínicos

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Miriam Peraza Salazar	A	Grupo desarrollador de la GPC	
Martin Alonso Garzón Olarte	A	Grupo desarrollador de la GPC	

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Óscar Alberto Beltrán Galvis	B	Grupo desarrollador de la GPC	Medicamentos Abbvie
Sandra Valderrama	A	Grupo desarrollador de la GPC	

### Pacientes

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Miriam Peraza Salazar	A	Paciente - Grupo desarrollador de la GPC	

### Anexo 2. Resultados de la priorización de desenlaces

Desenlace	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Importancia
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas	9	9	9	Crítico
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas	9	1	5	No importante
Respuesta viral rápida	2	1	3	No importante
Relapso viral	8	7	7	Crítico
Eventos adversos serios	8	7	8	Crítico
Eventos adversos leves	6	7	6	Importante pero no crítico
Abandono de tratamiento por eventos adversos	7	5	7	Crítico
Mortalidad por todas las causas	7	9	9	Crítico

Mortalidad por causas hepáticas	8	9	9	Crítico
Carcinoma hepatocelular	6	9	7	Crítico
Progresión a cirrosis	7	9	7	Crítico
Recaída	8	9	7	Crítico

### Anexo 3. Fuentes para la búsqueda de GPC

#### Fuentes de Guías de Práctica Clínica

<b>ORGANISMO COMPILADOR</b>
National Guideline Clearinghouse
National Electronic Library for Health
Catalogage et l'indexation des Sites Médicaux
InfoBase Canadian Medical Association
Guía Salud
CENETEC

<b>ORGANISMO DESARROLLADOR</b>
Guideline International Network
New Zealand Guidelines Group
National Institute for Clinical Excellence
Scottish Intercollegiate Network
Agency for Healthcare Research and Quality
American College of Physicians
WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS
National Health and Medical Research Council
Institute for clinical Systems improvement
South African department of Health
Asociación española de gastroenterología
Singapore Ministry of health Guidelines

#### Anexo 4. Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica

ORGANISMO COMPILADOR	Hepatitis C
National Guideline Clearinghouse	1
National Electronic Library for Health	0
Catalogage et l'indexation des Sites Médicaux	0
InfoBase Canadian Medical Association	2
Guía Salud	0
CENETEC	1

ORGANISMO DESARROLLADOR	Hepatitis C
Guideline International Network	0
New Zealand Guidelines Group	1
National Institute for Clinical Excellence	0
Scottish Intercollegiate Network	0
Agency for Healthcare Research and Quality	0
American College of Physicians	0
WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	2
National Health and Medical Research Council	0
Institute for clinical Systems improvement	0
South African department of Health	0
Asociación española de gastroenterología	0
Singapore Ministry of health Guidelines	0
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>

Reporte de búsqueda electrónica #1	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update)
<b>Plataforma</b>	Ovid
<b>Fecha de búsqueda</b>	25/06/18
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Últimos 3 años
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	-
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1 Guideline [Publication Type] #2 Guideline as Topic[MeSH] #3 Practice Guideline [Publication Type] #4 #1 OR #2 OR #3 21881 #5 Hepatitis C [MeSH]

	#6 Hepatitis C, Chronic [MeSH] #7 #5 OR #6 21433 #8 #4 AND #7 51 #9 limit published in the last 3 years
<b>Referencias identificadas</b>	27

<b>Reporte de búsqueda electrónica #2</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	EMBASE
<b>Plataforma</b>	Elsevier
<b>Fecha de búsqueda</b>	25/06/18
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Últimos 3 años
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	('guideline' OR practice guideline' OR 'guideline'/exp) AND 'hepatitis c' AND [embase]/lim AND [2016- 2018]/py
<b>Referencias identificadas</b>	791

<b>Reporte de búsqueda electrónica #3</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS
<b>Plataforma</b>	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
<b>Fecha de búsqueda</b>	25/06/18
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Sin restricción
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda</b>	hepatitis c AND (instance:"regional") AND (db:"LILACS") AND mj:"Hepatite C" AND type_of_study:"guideline")
<b>Referencias identificadas</b>	10

## Anexo 5. Selección de guías de práctica clínica

**R1:** EASL (European Association for the Study of the Liver) Recommendations on Treatment of Hepatitis C

**R2:** HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America

**R3:** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. World Health Organization. Global Hepatitis Program

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	R1: EASL (European 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			
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	Aunque la guía se basa en evidencia obtenida en las publicaciones científicas y en la opinión de un panel de expertos, no se detalla la metodología con la cual se obtuvo la evidencia. No describen la pregunta PICO, ni la estrategia de búsqueda, ni criterios de elegibilidad y selección de referencias, tampoco la evaluación de calidad de las mismas. Se detalla que la evidencia fue evaluada con el sistema GRADE	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	La guía fue producida por la sociedad europea para el estudio del hígado a través del consenso de un panel de expertos que soportaron sus recomendaciones en evidencia científica publicada y evaluada con el sistema GRADE. Sin embargo, no se describe o detalla ningún proceso de desarrollo de una guía de práctica clínica	
¿Establece recomendaciones?	Si			
¿Año de publicación ≤ 4 años?	Si		Publicada en Agosto de 2018	

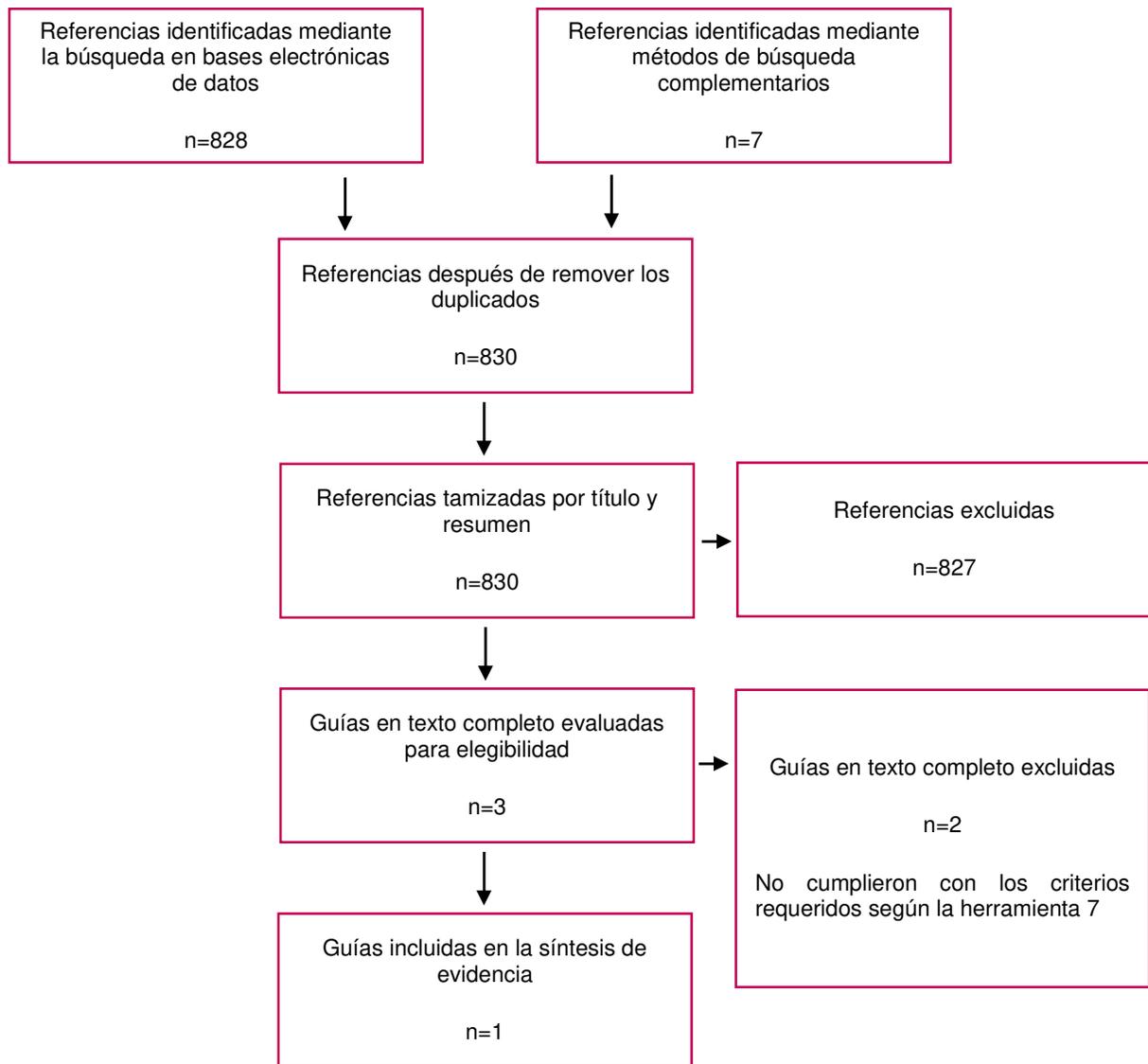
Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC				AGREE II
Nombre de la guía	R2: HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. The American Association for the Study of Liver			

	Diseases and the Infectious Diseases Society of America			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si			
¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?		No	Aunque la guía se basa en evidencia obtenida en las publicaciones científicas y en la opinión de un panel de expertos, no se detalla la metodología con la cual se obtuvo la evidencia. No describen la pregunta PICO, ni la estrategia de búsqueda, ni criterios de elegibilidad y selección de referencias, tampoco la evaluación de calidad de las mismas. Se detalla que la evidencia fue evaluada con el sistema adaptado del colegio americano de cardiología y la guía de práctica clínica de la sociedad americana del corazón (American College of Cardiology and American Heart Association Practice Guidelines). No se utiliza el sistema GRADE	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?		No	La guía fue producida por La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América a través del consenso de un panel de expertos que soportaron sus recomendaciones en evidencia científica publicada y evaluada con el sistema del colegio americano de cardiología y la guía de práctica clínica de la sociedad americana del corazón. Sin embargo, no se describe o detalla ningún proceso de desarrollo de una guía de práctica clínica	
¿Establece recomendaciones?	Si			
¿Año de publicación ≤ 4 años?	Si		Publicada en mayo de 2018	

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	R3: guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection. World Health Organization. Global Hepatitis Program.			SI
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada?	Si			

¿Es una GPC basada en la evidencia? ¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	SI			
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador?	SI			
¿Establece recomendaciones?	SI			
¿Año de publicación ≤ 4 años?			Publicada en 2018	

## Anexo 6. Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica



## Anexo 7. Referencias excluidas en la selección de guías de práctica clínica

1. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol [Internet]. 2018;69(2):461–511. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
2. The American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Hepatology [Internet]. 2017; 19:1–47. Available from: [https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance\\_September\\_21\\_2017\\_h.pdf](https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_h.pdf).

## Anexo 8. Calificación de GPC AGREE II



Evaluación crítica de:

**Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection**

**Guía para el cuidado y tratamiento de personas diagnosticadas con infección por el virus de la hepatitis C crónica de la organización mundial de la salud (OMS) 2018**

Creada con la herramienta de evaluación en línea directriz AGREE II.

URL de esta evaluación: <http://www.agreetrust.org/appraisal/58358>

### **Evaluación general**

Título: **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (OMS) 2018**

Calidad general de esta guía: 7/7

¿Pauta recomendada para su uso? Si

Dominio	Total
1. Alcance y Propósito	100%
2. Participación de partes interesadas	100%
3. El rigor de Desarrollo	98%
4. Claridad de la presentación	90%
5. Aplicabilidad	92%
6. Independencia editorial	100%

---

## 1. Enfoque y propósito

1. El (los) objetivo (s) general (es) de la guía (s) es (son) descrito (s) específicamente.

Calificación: 7

El objetivo general de esta guía está claramente delimitado así: proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia sobre la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas con infección crónica por el VHC.

2. La (s) pregunta (s) de salud cubiertas por la guía se (son) específicamente descritas.

Calificación: 7

En los anexos de la guía se describen claramente las preguntas PICO para poblaciones o intervenciones específicas. Estas son muy claras.

3. La población (pacientes, público, etc.) a quienes debe aplicarse la guía se describe específicamente.

Calificación: 7

La población a la cual está dirigida la guía está claramente descrita y delimitada.

---

## 2. Participación de las partes interesadas

4. El grupo de desarrollo de la guía incluye personas de todos los grupos profesionales relevantes.

Calificación: 7

En la formulación de las recomendaciones de esta guía han participado profesionales y expertos en las áreas pertinentes de diferentes países o regiones del mundo.

5. Se han buscado los puntos de vista y las preferencias de la población objetivo (pacientes, público, etc.).

Calificación: 7

Se han considerado situaciones especiales, subgrupos poblacionales, disponibilidad y aprobación de medicamentos o esquemas de tratamiento, etc. en esta guía.

6. Los usuarios objetivo de la guía están claramente definidos.

Calificación: 7

En esta guía se especifica claramente cuáles serán los usuarios que aplicaran las recomendaciones: *“Estas pautas están destinadas a que los funcionarios gubernamentales las utilicen como base para desarrollar políticas, planes y pautas de tratamiento nacionales sobre la hepatitis. Estos incluyen a los gerentes de los programas en los países y a los proveedores de servicios de salud responsables de planificar e implementar los programas de atención y tratamiento de la hepatitis, particularmente en los países de ingresos bajos y medianos”*

---

### **3. Rigor del desarrollo**

7. Se usaron métodos sistemáticos para buscar evidencia.

Calificación: 7

En los anexos está descrita con claridad y especificidad la metodología sistemática usada para la obtención de la evidencia que soporta las recomendaciones.

8. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen claramente.

Calificación: 7

Los criterios de elegibilidad y de exclusión de los estudios obtenidos a través de la revisión sistemática están claramente descritos.

9. Las fortalezas y limitaciones del conjunto de pruebas son claramente descritas.

Calificación: 7

Las fortalezas y limitaciones de la búsqueda sistemática y obtención de la evidencia están descritos claramente.

10. Los métodos para formular las recomendaciones son claramente descritos.

Calificación: 7

Los métodos para formular las recomendaciones son claros.

11. Se han tenido en cuenta los beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos al formular las recomendaciones.

Calificación: 7

Todos los posibles riesgos y beneficios, así como eventos adversos y la seguridad de los pacientes han sido tenidos en cuenta en la formulación de las recomendaciones

12. Hay una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia de apoyo.

Calificación: 7

Todas las recomendaciones están soportadas en la evidencia obtenida a través de la búsqueda sistemática

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.

Calificación: 7

Efectivamente existe y se enumera el grupo de expertos externos que fueron evaluadores de la guía y las recomendaciones propuestas.

14. Se proporciona un procedimiento para la actualización de la directriz.

Calificación: 6

Se describe el procedimiento por el cual la guía del año 2016 está siendo actualizada con estas nuevas recomendaciones. Sin embargo, no se encuentra claramente descrito como será el proceso de actualización constante de esta versión. Pero podría concluirse que se usará la misma metodología

---

#### **4. claridad de la presentación**

15. Las recomendaciones son específicas y no ambigua.

Calificación: 7

Las recomendaciones son muy claras y soportadas en la evidencia obtenida.

16. Se presentan con claridad las diferentes opciones para el manejo de la enfermedad o problema de salud.

Calificación: 7

Se describen los diferentes esquemas propuestos de acuerdo con la evidencia y la opinión de los expertos para las diferentes situaciones y subgrupos que se pueden presentar en el tratamiento de los pacientes infectados con hepatitis C.

17. Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.

Calificación: 5

Aunque todas las recomendaciones son claramente identificables, aquellas que son muy importantes están mezcladas con todas las recomendaciones, lo que haría difícil encontrar las más importantes.

---

## **5. Aplicabilidad**

18. La guía describe los facilitadores y barreras para su aplicación.

Calificación: 5

Se tienen referencias que hacen alusión a estos factores, pero no los tratan directamente

19. La guía proporciona asesoramiento y / o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser puestas en práctica.

Calificación: 7

Si, la guía es clara en su implementación y aplicabilidad de las recomendaciones

20. Se han considerado las posibles repercusiones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos.

Calificación: 7

Si, la guía tiene una sección completa de costo efectividad de las recomendaciones.

21. La guía presenta criterios de monitoreo y / o auditoría.

Calificación: 7

La guía presenta un claro sistema de monitoreo de respuestas y toxicidad de los esquemas recomendados.

---

## 6. Independencia editorial

22. Las opiniones del organismo de financiación no han influido en el contenido de la guía.

Calificación: 7

No se tiene financiación de la industria y las fuentes de financiación se han descrito y son estatales y no tienen influencia sobre las recomendaciones.

23. Se registraron y abordaron los intereses en conflicto de los miembros del grupo de desarrollo de directrices.

Calificación: 7

Todas las declaraciones de conflictos de interés han sido descritas en su totalidad.

---

Creado en línea en [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org) 09 de agosto 2018

## Anexo 9. Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento

Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta diagnóstico	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE/PubMed
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	Abril 2018
Fecha de actualización	Julio 2018
Rango de fecha de búsqueda	2016-2018
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 "Hepatitis C, Chronic"[Mesh]/21507</p> <p>2 Chronic hepatitis C.tw/28245</p> <p>3 Hepatitis C chronic.tw or 1 or 2/28266</p> <p>4 "Ribavirin"[Mesh]/10620</p> <p>5 Ribavirin.tw or 4/15609</p> <p>6 "Sofosbuvir"[Mesh]/815</p> <p>7 "sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept] OR "ledipasvir, sofosbuvir drug combination" [Supplementary Concept]/101</p> <p>8 Sofosbuvir.tw or 6 or 7/1847</p> <p>9 "ledipasvir" [Supplementary Concept] OR "ledipasvir, sofosbuvir drug combination" [Supplementary Concept]/251</p> <p>10 Ledipasvir.tw or 9/711</p> <p>11 "8-cyclohexyl-N-((dimethylamino)sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-methoxy-1a-((3-methyl-3,8-diazabicyclo(3.2.1)oct-8-yl)carbonyl)cycloprop(d)indolo(2,1-a)(2)benzazepine-5-carboxamide" [Supplementary Concept]/27</p> <p>12 Beclabuvir.tw or 11/48</p> <p>13 "BMS-790052" [Supplementary Concept]/356</p> <p>14 Daclatasvir.tw or 13/803</p> <p>15 "N-((cyclopentyloxy)carbonyl)-3-methylvalyl-4-((8-bromo-7-methoxy-2-(2-((2-methylpropanoyl)amino)-1,3-thiazol-4-yl)quinolin-4-yl)oxy)-N-(1-carboxy-2-ethenylcyclopropyl)prolinamide" [Supplementary Concept]/60</p> <p>16 Faldaprevir.tw or 15/98</p> <p>17 "ABT-267" [Supplementary Concept]/126</p> <p>18 Ombitasvir.tw or 17/386</p> <p>19 "ABT-450" [Supplementary Concept]/138</p> <p>20 Paritaprevir.tw or 19/402</p> <p>21 "ABT-333" [Supplementary Concept]/104</p> <p>22 Dasabuvir.tw or 21/345</p> <p>23 "velpatasvir" [Supplementary Concept] OR "sofosbuvir-velpatasvir drug combination" [Supplementary Concept]/48</p> <p>24 Velpatasvir.tw or 23/124</p> <p>25 "pibrentasvir" [Supplementary Concept]/7</p> <p>26 Pibrentasvir.tw or 25/49</p>

	<p>27 "MK-5172" [Supplementary Concept] OR ""elbasvir-grazoprevir drug combination"" [Supplementary Concept]"/62</p> <p><b>28</b> Grazoprevir.tw or 27/172</p> <p>29 "elbasvir-grazoprevir drug combination" [Supplementary Concept] OR ""2-(pyrrolidin-2-yl)-5-(2-(4-(5-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzofuran-5-yl)-1H-imidazole"" [Supplementary Concept]"/57</p> <p><b>30</b> Elbasvir.tw or 29/155</p> <p>31 "ABT-493" [Supplementary Concept]"/9</p> <p><b>32</b> Glecaprevir.tw or 31/50</p> <p>33 "voxilaprevir" [Supplementary Concept]"/10</p> <p><b>34</b> Voxilaprevir.tw or 33/31</p> <p>35 "Interferons"[Mesh]"/126646</p> <p><b>36</b> Interferon.tw or 35/186056</p> <p><b>37</b> 5 or 8 or 10 or 12 or 14 or 16 or 18 or 20 or 22 or 24 or 26 or 28 or 30 or 32 or 34/191508</p> <p>38 3 AND 37/14291</p> <p>39 Limit 38 to yr="01/01/2016 -Current" [Limit]/1759</p> <p>40 Limit 39 to "systematic review" [Limit]/ 85</p>
<b># de referencias identificadas</b>	85

<b>Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta diagnostico</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	Cochrane
<b>Plataforma</b>	Cochrane
<b>Fecha de búsqueda</b>	Abril 2018
<b>Fecha de actualización</b>	Julio 2018
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2016-2018
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros limites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>#1 Ribavirin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)/3611</p> <p>#2 Sofosbuvir/539</p> <p>#3 Ledipasvir/229</p> <p>#4 Beclabuvir/23</p> <p>#5 Daclatasvir/216</p> <p>#6 Faldaprevir/67</p> <p>#7 Ombitasvir/163</p> <p>#8 Paritaprevir/150</p> <p>#9 Velpatasvir/67</p> <p>#10 Pibrentasvir/21</p> <p>#11 Grazoprevir/92</p> <p>#12 Elbasvir/87</p> <p>#13 Glecaprevir/22</p> <p>#14 Voxilaprevir/19</p> <p>#15 Interferon/13699</p> <p><b>#16</b> 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15/15104</p> <p>#17 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees/1671</p> <p>#18 Chronic hepatitis C/6314</p>

	<b>#19</b> 16 AND 17 OR 18/7809 <b>#20</b> limit 19 year of publication from 2016 to 2018/1332 <b>#21</b> limit 20 to Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews/179
<b># de referencias identificadas</b>	179

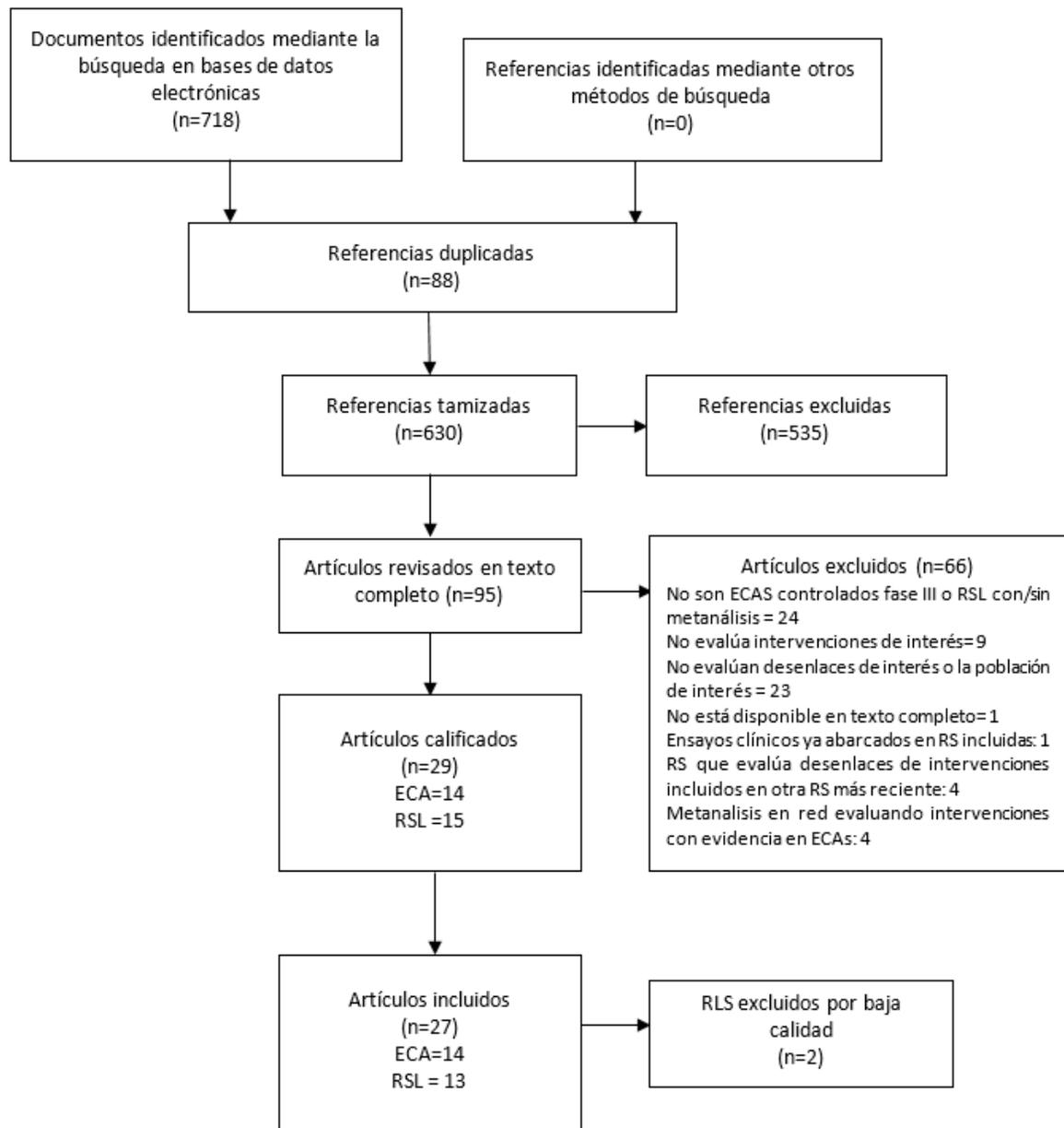
<b>Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta diagnóstico</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
<b>Plataforma</b>	Wiley
<b>Fecha de búsqueda</b>	Abril 2018
<b>Fecha de actualización</b>	Julio 2018
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2016-2018
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	#1 Ribavirin/250 #2 Sofosbuvir/10 #3 Ledipasvir/2 #4 Beclabuvir/0 #5 Daclatasvir/7 #6 Faldaprevir/0 #7 Ombitasvir/2 #8 Paritaprevir/1 #9 Velpatasvir/0 #10 Pibrentasvir/0 #11 Grazoprevir/0 #12 Elbasvir/0 #13 Glecaprevir/0 #14 Voxilaprevir/0 #15 Interferon/1616 <b>#16</b> Hepatitis AND C AND crónica/885 #17 16 AND 1/149 #18 16 AND 2/6 #19 16 AND 3/2 #20 16 AND 5/4 #21 16 AND 7/2 #22 16 AND 8/1 #23 16 AND 15/235
<b># de referencias identificadas</b>	399

<b>Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta diagnóstico</b>	
<b>Tipo de búsqueda</b>	Nueva
<b>Base de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Búsqueda realizada por última vez: Apr 10, 2018</li> <li>• Pubmed Búsqueda realizada por última vez: Apr 10, 2018</li> <li>• EMBASE Búsqueda realizada por última vez: Apr 6, 2018</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CINAHL (The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) Búsqueda realizada por última vez: Apr 6, 2018</li> <li>• PsycINFO Búsqueda realizada por última vez: Apr 6, 2018</li> <li>• LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) Búsqueda realizada por última vez: Apr 6, 2018</li> <li>• The Campbell Collaboration online library Búsqueda realizada por última vez: Apr 10, 2018</li> <li>• JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports Búsqueda realizada por última vez: Feb 14, 2018</li> <li>• EPPI-Centre Evidence Library Búsqueda realizada por última vez: Feb 14, 2018</li> </ul>
<b>Plataforma</b>	Epistemonikos
<b>Fecha de búsqueda</b>	Abril 2018
<b>Fecha de actualización</b>	Julio 2018
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	2016-2018
<b>Restricciones de lenguaje</b>	Ninguna
<b>Otros límites</b>	Ninguno
<b>Estrategia de búsqueda (resultados)</b>	<p>1 (title:(title:(Chronic hepatitis C) OR abstract:(Chronic hepatitis C)) AND (title:(Hepatitis C, Chronic) OR abstract:(Hepatitis C, Chronic)) AND (title:(Hepatitis C chronic) OR abstract:(Hepatitis C chronic))) OR abstract:(title:(Chronic hepatitis C) OR abstract:(Chronic hepatitis C)) AND (title:(Hepatitis C, Chronic) OR abstract:(Hepatitis C, Chronic)) AND (title:(Hepatitis C chronic) OR abstract:(Hepatitis C chronic)))/1997</p> <p>2 (title:(title:(Ribavirin) OR abstract:(Ribavirin)) OR (title:(Sofosbuvir) OR abstract:(Sofosbuvir)) OR (title:(Ledipasvir) OR abstract:(Ledipasvir)) OR (title:(Beclabuvir) OR abstract:(Beclabuvir)) OR (title:(Daclatasvir) OR abstract:(Daclatasvir)) OR (title:(Faldaprevir) OR abstract:(Faldaprevir)) OR (title:(Ombitasvir) OR abstract:(Ombitasvir)) OR (title:(Paritaprevir) OR abstract:(Paritaprevir)) OR (title:(Dasabuvir) OR abstract:(Dasabuvir)) OR (title:(Velpatasvir) OR abstract:(Velpatasvir)) OR (title:(Pibrentasvir) OR abstract:(Pibrentasvir)) OR (title:(Grazoprevir) OR abstract:(Grazoprevir)) OR (title:(Elbasvir) OR abstract:(Elbasvir)) OR (title:(Glecaprevir) OR abstract:(Glecaprevir)) OR (title:(Voxilaprevir) OR abstract:(Voxilaprevir)) OR (title:(Interferon) OR abstract:(Interferon))) OR abstract:(title:(Ribavirin) OR abstract:(Ribavirin)) OR (title:(Sofosbuvir) OR abstract:(Sofosbuvir)) OR (title:(Ledipasvir) OR abstract:(Ledipasvir)) OR (title:(Beclabuvir) OR abstract:(Beclabuvir)) OR (title:(Daclatasvir) OR abstract:(Daclatasvir)) OR (title:(Faldaprevir) OR abstract:(Faldaprevir)) OR (title:(Ombitasvir) OR abstract:(Ombitasvir)) OR (title:(Paritaprevir) OR abstract:(Paritaprevir)) OR (title:(Dasabuvir) OR abstract:(Dasabuvir)) OR (title:(Velpatasvir) OR abstract:(Velpatasvir)) OR (title:(Pibrentasvir) OR abstract:(Pibrentasvir)) OR (title:(Grazoprevir) OR abstract:(Grazoprevir)) OR (title:(Elbasvir) OR abstract:(Elbasvir)))</p>

	<p>OR (title:(Glecaprevir) OR abstract:(Glecaprevir) OR (title:(Voxilaprevir) OR abstract:(Voxilaprevir)) OR (title:(Interferon) OR abstract:(Interferon))))/3054</p> <p><b>3</b> 1 AND 2/1084</p> <p><b>4</b> Limit 3 Publication year from 2016 to 2018/60</p> <p><b>5</b> Limit 4 to systematic review/55</p>
<b># de referencias identificadas</b>	55

**Anexo 10. Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento**



**ECA:** Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria; **RSL:** Revisión sistemática de la literatura

## Anexo 11. Listado de referencias excluidas

### No es un ensayo clínico aleatorizado controlado o una revisión sistemática de la literatura con meta análisis

1. Zeuzem S. Therapieoptionen bei Hepatitis C. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(1–2):11–21.
2. Nkuize M, Serste T, Mulkay J-P, Buset M. Combination ledipasvir-sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review and clinical perspective. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2016;861. Available from: <https://www.dovepress.com/comboination-ledipasvir-sofosbuvir-for-the-treatment-of-chronic-hepatit-peer-reviewed-article-TCRM>
3. Mensing S, Polepally AR, König D, Khatri A, Liu W, Podsadecki TJ, et al. Population Pharmacokinetics of Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir, Ritonavir, and Ribavirin in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Combined Analysis from 9 Phase 1b/2 Studies. *AAPS J* [Internet]. 2016;18(1):270–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-015-9846-1>
4. Ooka K, Lim JK. Treatment of Hepatitis C in Patients Undergoing Immunosuppressive Drug Therapy. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016; 4:206–27. Available from: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2FJCTH.2016.00017>
5. Pérez-Pitarch A, Guglieri-López B, Ferriols-Lisart R, Merino-Sanjuán M. A model-based meta-analysis of sofosbuvir-based treatments in chronic hepatitis C patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;47(3):184–94.
6. Dos Reis M, Naves De Resende, P; Vieira, G; Perez Medina, G; Molina R, Cançado De Oliveira S. Cirrose por HCV genótipo 1a, tratada com 7 semanas de interferon peguilado/ribavirina, transplantada por hepatocarcinoma, em RVS. *GED gastroenterol endosc dig.* 2016;35(1):28–31.
7. Fakhri-ravari A, Malakouti M, Brady R. Interferon-Free Treatments for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *J Clin Transl Hepatol* [Internet]. 2016;4(2):97–112. Available from: <http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2FJCTH.2016.00007>
8. Smith MA, Regal RE, Mohammad RA. Daclatasvir: A NS5A replication complex inhibitor for hepatitis C infection. *Ann Pharmacother.* 2016;50(1):39–46.
9. Thokala P, Simpson EL, Tappenden P, Stevens JW, Dickinson K, Ryder S, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for Treating Chronic Hepatitis C: A NICE Single Technology Appraisal—An Evidence Review Group Perspective. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(8):741–50.
10. Gimeno-Ballester V, Mar J, O’Leary A, Adams R, San Miguel R. Cost-effectiveness analysis of therapeutic options for chronic hepatitis C genotype 3 infected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;11(1):85–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2016.1222271>
11. Jaspe RC, Ortega J, Zambrano JL, Pujol FH. Presente y futuro de la terapia contra la hepatitis C. *Invest Clin* [Internet]. 2016;57(1):93–107. Available from: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v57n1/art10.pdf>

12. Trombatt WD, Koerner PH, Craft ZN, Miller RT, Kamal KM. Retrospective analysis of the medication utilization and clinical outcomes of patients treated with various regimens for hepatitis c infection. *J Pharm Pract.* 2017;30(2):154–61.
13. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9(6):887–97.
14. Van Sanden S, Pisini M, Duchesne I, Mehnert A, Belsey J. Indirect comparison of the antiviral efficacy of peginterferon alpha 2a plus ribavirin used with or without simeprevir in genotype 4 hepatitis C virus infection, where common comparator study arms are lacking: a special application of the matching adjuste. *Curr Med Res Opin.* 2015;7995(December 2015):1–8.
15. Langness JA, Nguyen M, Wieland A, Everson GT, Kiser JJ. Optimizing hepatitis C virus treatment through pharmacist interventions: Identification and management of drug-drug interactions. *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1618–26.
16. VABO ILC, FERREIRA LEVV de C, PACE FHL. Depressive Episode Incidence in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Pegylated Interferon and Ribavirin. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2016;53(1):20–4. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032016000100020&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032016000100020&lng=en&tlng=en)
17. IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria. Seguridad y eficacia de Telaprevir en pacientes con Hepatitis Crónica por virus hepatitis C que han recibido terapia dual con Peginterferon alfa y Ribavirina. 2016.
18. IETSI. Dictamen preliminar. Eficacia y seguridad de Simeprevir en combinación con Peginterferon alfa y Ribavirina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica, genotipo 1 A negativos a la mutación Q80k o genotipo 1 B, con fibrosis significativa. 2016.
19. Xie Y, Ogah CA, Jiang X, Li J, Shen J. Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B Polymerase: *Curr Drug Targets.* 2016; 17:1560–76.
20. Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):566–75
21. Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(15):1448–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704053>
22. Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* [Internet]. 2018 Apr 19;77(5):1–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.30046>
23. Rockstroh AJK, Lacombe K, Trinh R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Co-infected with Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus-1: the EXPEDITION-2 Study. *Clin Infect Dis.* 2018;(May)

24. Bourlière M, Gordon SC, Schiff ER, Tran TT, Ravendhran N, Landis CS, et al. Deferred treatment with sofosbuvir–velpatasvir–voxilaprevir for patients with chronic hepatitis C virus who were previously treated with an NS5A inhibitor: an open-label substudy of POLARIS-1. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;1253(18):1–7.

### **No evalúa intervenciones de interés**

1. Kim H-B, Myung S-K, Lee Y-J, Park B-J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2017;1–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jhn.12503>
2. Wang J, Xin S, Jin X, Cheng Y, Yan T, Qing S, et al. Meta-analysis of combination therapy of chinese herbs plus interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis c. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016; 22:1817–26. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84977550301&partnerID=40&md5=bdaa98e422f83883c1bb2aae99ef934c>
3. Wang H, Ren Y, Qiu Y, Zheng J, Li G, Hu C, et al. Integrated pharmacokinetic/viral dynamic model for daclatasvir/asunaprevir in treatment of patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2018;39(1):140–53. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/aps.2017.84>
4. Guo P, Li G, Sun X, Wu D. Influence of IL10 Gene polymorphisms on the sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2016; 45:48–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2016.08.016>
5. Ferreira VL, Leonart LP, Tonin FS, Borba HHL PR. Sustained Virological Response in Special Populations with Chronic Hepatitis C Using Interferon-Free Treatments: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Cohort Studies. *Clin Drug Investig*. 2018
6. Chaiteerakij R, Zhang X, Addissie BD, Essa A, Harmsen WS, Theobald PJ, et al. Impact of sustained viral response post curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Manag Stud*. 2016;2–43.
7. Li Y, Yang L, Sha K, Liu T, Zhang L. Correlation of interferon-lambda 4 ss469415590 with the hepatitis C virus treatment response and its comparison with interleukin 28b polymorphisms in predicting a sustained virological response: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016; 53:52–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.023>
8. Pecoraro V, Cariani E, Villa E, Trenti T. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(8):737–48.
9. Qu Y, Li T, Wang L, Liu F, Ye Q. Efficacy and safety of simeprevir for chronic hepatitis virus C genotype 1 infection: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2016;40(2):203–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.06.021>

### **No evalúa los desenlaces de interés o población de interés en el tratamiento de la hepatitis C crónica**

1. Luhn M, Waffenschmidt S, Gerber-Grote A, Hanke G. Health Economic Evaluations of Sofosbuvir for Treatment of Chronic Hepatitis C: a Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 2016;14(5):527–43. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-016-0253-2>
2. Machado MO, Oriolo G, Bortolato B, Köhler CA, Maes M, Solmi M, et al. Biological mechanisms of depression following treatment with interferon for chronic hepatitis C: A critical systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2017; 209:235–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.11.039>
3. Cariani E, Roli L, Missale G, Villa E, Ferrari C, Trenti T. Interleukin 28B polymorphisms as predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2016;16(1):18–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2015.28>
4. Chhatwal J, He T, Hur C, Lopez-Olivo MA. Direct-Acting Antiviral Agents for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Are Cost-Saving. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;15(6):827–837.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.015>
5. Liu Z, Wei X, Chen T, Huang C, Liu H, Wang Y. Characterization of fibrosis changes in chronic hepatitis C patients after virological cure: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;32(3):548–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.13500>
6. Neesgaard B, Ruhwald M, Weis N. Inducible protein-10 as a predictive marker of antiviral hepatitis C treatment: A systematic review. *World J Hepatol*. 2017;9(14):677–88.
7. Polepally AR, Badri PS, Eckert D, Mensing S, Menon RM. Effects of Mild and Moderate Renal Impairment on Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin Pharmacokinetics in Patients with Chronic HCV Infection. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017;42(2):333–9.
8. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection with Hepatitis C Virus after Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;62(6):683–94.
9. Singh S, Facciorusso A, Loomba R, Falck-Ytter YT. Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;16(1):27–38. e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.04.038>
10. Swallow E, Song J, Yuan Y, Kalsekar A, Kelley C, Peeples M, et al. Daclatasvir and Sofosbuvir Versus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Coinfected with HIV: A Matching-adjusted Indirect Comparison. *Clin Ther* [Internet]. 2016;38(2):404–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.017>
11. Xie X, Zhang L, Chen Y zhi. Association between IFNL4 rs368234815 polymorphism and sustained virological response in chronic hepatitis C patients undergoing PEGylated interferon/ribavirin therapy: A meta-analysis. *Hum Immunol* [Internet]. 2016;77(7):609–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2016.05.007>

12. Vutien P, Jin M, Le MH, Nguyen P, Trinh S, Huang JF, et al. Regional differences in treatment rates for patients with chronic hepatitis C infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9):1–17.
13. H.-Y. R, H. C, J. S, Q. X, Z.-L. G, J. L, et al. Real world clinical outcomes and disease progression of HCV treatment-naïve patients in China: An interim analysis from the CCgenos study. *Hepatol Int [Internet]*. 2017;11(1 Supplement 1 PG-S33-S34): S33–4.
14. Shen Y, Wang X-L, Xie J-P, Shao J-G, Lu Y-H, Zhang S, et al. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(2):227–34.
15. Wen W-S, Yuan Z-M, Ma S-J, Xu J, Yuan D-T, Sciences L. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2013;1–23.
16. Aminizadeh E, Alavian SM, Sari AA, Daryani NE. Safety and Efficacy of Adding Ribavirin to Interferon or Peginterferon in Treatment of Hepatitis C Infection in Patients With Thalassemia: A Systematic Review on Randomized Controlled Trials. *Hepat Mon*. 2016;16(3):1–10.
17. Kalafateli M, Buzzetti E, Thorburn D, Br D, Tsochatzis E, Ks G. Pharmacological interventions for acute hepatitis C infection : an attempted network meta-analysis ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev Pharmacol*. 2017;(3).
18. Andersohn F, Claes A, Kulp W, Mahlich J, Rockstroh JK. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV : a meta-analysis and historical comparison. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1311-3>
19. Li G, Zang K, Zhang G, Zhu D, Deng X. Efficacy and safety of Sofosbuvir-containing regimens in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus : a meta-analysis. *Virology*. 2018;15:1–7.
20. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol [Internet]*. 2017;67(6):1204–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.025>
21. Ji F, Ogawa BWYHYE, Dang S, Li BZCDSZ. Systematic review with meta-analysis : effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;(November 2017):1–13
22. Guarino M, Morisco F, Valvano MR, Ippolito AM, Librandi M, Andriulli N, et al. Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(9):1193–200
23. Caldeira D, Rodrigues FB, Duarte MM. Cardiac Harms of Sofosbuvir : Systematic Review and. *Drug Saf*. 2017

### **No se encuentra en texto completo**

1. B., Wei F., Ji Y.H., Yeo B., Zou E., Ogawa L., Henry R., Cheung Z., Li S., Dang N., Furusyo M.H., Nguyen. Real-world effectiveness (RWE) of SOFOSBUVIR+ ribavirin (SOF+RBV) chronic hepatitis C genotype 2 (CHC GT 2) in Asia: A systemic

review and meta-analysis of pooled RVS12. *Hepatology* pp. 811A - published 2017-01-01

### **Ensayos clínicos abarcados en revisiones sistemáticas incluidas**

1. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):625–34

### **RS que evalúa desenlaces de intervenciones incluidos en otra RS más reciente**

1. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, Borba HH, Wiens A, Muzzillo DA PR. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: a pairwise meta-analysis Vinicius L. Ferreira; Nayara A. Assis Jareka; Fernanda S. Tonina; Helena H. L. Borba; Astrid Wiensa; Dominique Araújo Muzzillo. 2017;32(4):749–55
2. Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet].* 2017;55:56–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.023>
3. Gimeno-Ballester V, Buti M, San Miguel R, Riveiro M, Esteban R. Interferon-free therapies for patients with chronic hepatitis C genotype 3 infection: A systematic review. *J Viral Hepat.* 2017;24(11):904–16
4. Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. *Clin Drug Investig.* 2017;37(7):635–46

### **Revisión sistemática y metanálisis excluidos por baja calidad**

1. Ali M, Afzal S, Zia A, Hassan A, Khalil AT, Ovais M, et al. A systematic review of treatment response rates in Pakistani hepatitis C virus patients; current prospects and future challenges. *Med.* 2016;95(50).
2. Yang Y-M, Choi EJ. Efficacy and safety outcomes of sofosbuvir-based treatment regimens for hepatitis C virus-infected patients with or without cirrhosis from phase III clinical trials. *Ther Clin Risk Manag [Internet].* 2017;Volume 13:477–97. Available from: <https://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-outcomes-of-sofosbuvir-based-treatment-regimens-fo-peer-reviewed-article-TCRM>

### **Metanálisis en red evaluando intervenciones con evidencia en ECAs**

1. Berden FAC, Aldering BRRZ, Groenewoud H, Inthout J, Kievit W, Drenth JPH. Identification of the Best Direct-acting Antiviral Regimen for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.034>
2. Borba HH, Wiens A, Steimbach LM, Perlin CM, Tonin FS, Pedroso MLA, et al. Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C

- genotype 1 : efficacy based on RVR and SVR 24. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-016-2146-6>
3. Ferreira VL, Jarek NAA, Tonin FS, Borba HHL, Wiens A, Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C : a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017;1–8.
  4. Zhu G-Q, Zou Z-L, Zheng J-N, Chen D-Z, Zou T-T, Shi K-Q, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(9):e3004. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201603010-00078>

## Anexo 12. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

### Evaluación de revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR

Criterio	Ahmed et al. 2017 (26)	Ahmed et al. 2017 (20)	Ahmed et al. 2018 (24)	Dolatimehr et al. 2017 (52)	Falade-Nwulia et al. 2017 (29)	Fathi et al. 2017 (20)	He et al. 2016 (42)	Indolfi et al. 2018 (28)	Jakobsen et al. 2017 (52)	Peng et al. 2016 (54)	Stokes et al. 2017 (23)	Thong et al. 2016 (18)	OMS 2016 (55)	Ali et al. 2016	Yang y Choi. 2017
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori?</p> <p>La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No claro	No
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?</p> <p>Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?</p> <p>La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados.</p> <p>Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

Criterio	Ahmed et al. 2017 (36)	Ahmed et al. 2017 (30)	Ahmed et al. 2018(34)	Dolatimehr et al. 2017 (52)	Falade-Nwulia et al. 2017 (29)	Fathi et al. 2017 (20)	He et al. 2016 (42)	Indolfi et al. 2018 (28)	Jakobsen et al. 2017(53)	Peng et al. 2016 (54)	Stokes et al. 2017 (33)	Thong et al. 2016 (18)	OMS 2016 (55)	Ali et al. 2016	Yang y Choi. 2017
Los autores declararon que se buscó la literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.															
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? 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 criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	No claro	No
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	No claro	No

Criterio	Ahmed et al. 2017 (36)	Ahmed et al. 2017 (30)	Ahmed et al. 2018(34)	Dolatimehr et al. 2017 (52)	Falade-Nwulia et al. 2017 (29)	Fathi et al. 2017 (20)	He et al. 2016 (42)	Indolfi et al. 2018 (28)	Jakobsen et al. 2017(53)	Peng et al. 2016 (54)	Stokes et al. 2017 (33)	Thong et al. 2016 (18)	OMS 2016 (55)	Ali et al. 2016	Yang y Choi. 2017
<p>9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?</p> <p>Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I<sup>2</sup>). 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?).</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No claro
<p>10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?</p> <p>La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
<p>11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?</p> <p>Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.</p>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>Calidad global†</b>	11/11	11/11	11/11	11/11	11/11	9/11	11/11	9/11	11/11	11/11	11/11	9/11	11/11	4/11	3/11

†Revisiones sistemáticas con puntaje menor a 8 fueron excluidas.

 Revisiones incluidas

 Revisiones no incluidas por baja calidad

## Evaluación de ensayos clínicos controlados mediante la herramienta de calificación de riesgo de sesgo de Cochrane

<b>Dominio</b>	<b>Asselah et al. 2017 (22)</b>	<b>Bourrière et al. 2017 (27)</b>	<b>Chayama et al. 2017 (16)</b>	<b>Forns et al. 2017 (56)</b>	<b>Hézode et al. 2017 (57)</b>	<b>Jacobson et al. 2017 (40)</b>	<b>Jensen et al. 2016 (58)</b>
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Resumen del riesgo de sesgo †	<b>Bajo riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Bajo riesgo</b>

Resumen del riesgo de sesgo: **bajo** (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), **alto** (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y **no claro** (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Dominio	Kwo et al. 2017 (35)	Poordad et al. 2017 (17)	Rockstroh et al. 2018 (59)	Sperl et al. 2016 (43)	Toyoda et al. 2017 (24)	Wyles et al. 2017 (25)	Zeuzem et al. 2018 (19)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	No claro	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Otras fuentes de sesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Resumen del riesgo de sesgo †	<b>Alto riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>No claro</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>	<b>Alto riesgo</b>

### Anexo 13. Características de los estudios incluidos

#### 1. Revisiones sistemáticas con meta análisis

Autor / año	País	No <sub>1</sub>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	AMSTAR
Cooper 2012 {Cooper, 2013 #23}	Canadá	13	• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados	• LDV • SOF • peg-IFN/RBV	• RVS 12	10/11
Yang 2013 {Yang, 2013 #24}	China	22	• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados	• TLV • peg-IFN/RBV	• RVS 24 • Recaída • Eventos adversos serios	9/11
Zhu 2016 {Zhu, 2016 #25}	China	22	• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados	• FVD • TLV • SOF • LDV • SMV • BEC • DCV • BCV • peg-IFN/RBV	• RVS 24 • RVS 12	9/11

**RVS 24:** Respuesta viral sostenida a las 24 semanas; **RVS 12:** Respuesta viral sostenida a las 12 semanas; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón; **FVD:** Faldaprevir; **LDV:** Ledipasvir; **BEC:** Beclabuvir; **DCV:** Daclatasvir

- Número de estudios incluidos en la revisión
- Desenlaces evaluados en la revisión que fueron priorizados como importantes o críticos

## 2. Ensayos clínicos controlados fase III

Autor / año	País	No <sub>1</sub>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	Riesgo de sesgo <sup>3</sup>
Ferenci, 2014 {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 {Poordad, 2014 #15}	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 {Kumada, 2015 #26}	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

Autor / año	País	No <sub>1</sub>	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés <sup>2</sup>	Riesgo de sesgo <sup>3</sup>
Sulkowski, 2014 {Sulkowski, #20}	Estados Unidos	21 1	• Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados o no tratados	• SOF • DCV • RBV	• RVS 24 • RVS 12 • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios	Bajo
Feld, 2014 {Feld, 2014 #16}	Canadá	63 1	• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados	• OBV • PTV • r • Dasabuvir • RBV	• RVS 12 • Recaída • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento • Eventos adversos serios	Bajo
Manns, 2014 {Manns, #27}	18 países	74 7	• Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b, previamente tratados o no tratados.	• DCV • Asunaprevir	• RVS 12 • Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento • Eventos adversos serios	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; **DCV:** Daclatasvir

1. Número de pacientes incluidos en el ensayo
2. Desenlaces evaluados en el ensayo que fueron priorizados como importantes o críticos
3. Riesgo de sesgo para los desenlaces que fueron priorizados como críticos

## Anexo 14. Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica

### Daclatasvir + Sofosbuvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Julio 31 de 2018

**Pregunta:** Daclatasvir + sofosbuvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 y 3

**Bibliografía:** Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):1–14.

Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	daclatasvir + sofosbuvir	Otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
12	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c,d</sup>	ninguno	136/140		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97.5 (93.2 a 99.8)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
12	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c,d</sup>	ninguno	328/350		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91.7 (87.9 a 94.9)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
12	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c,d</sup>	ninguno	55/60		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90.8 (79.6 a 98.4)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes con <b>cirrosis</b> infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	daclatasvir + sofosbuvir	Otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
12	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c,d</sup>	ninguno	32/51		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 62.5 (44.9 a 78.6)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y coinfectados con VIH (seguimiento: mediana 12 semanas)												
12	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c,d</sup>	ninguno	13/14		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92.3 (69.9 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	238/243		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) -- (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	24/26		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 con o sin experiencia en el tratamiento y coinfectado con VIH (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	13/13		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	daclatasvir + sofosbuvir	Otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91/101		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90 (83 a 95)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	44/51		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 86 (74 a 94)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/32		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 63 (58 a 69)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza

- a. Algunos estudios sin aleatorización ni grupo control
- b. Algunos estudios sin cegamiento ni enmascaramiento
- c. Algunos estudios observacionales
- d. Alta heterogeneidad en los estudios

## Elbasvir + Grazoprevir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Julio 31 de 2018

**Pregunta:** Elbasvir + Grazoprevir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1, 4 y 6

**Bibliografía:** Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology [Internet]. 2017; 152(1):164–175.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.045>

Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Ann Hepatol. 2018; 17(1):18–32

Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L, et al. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. J Hepatol [Internet]. 2016; 65(6):1112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.050>

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	145/157		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (86 a 96)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	130/131		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (95 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	207/208		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	143/145		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.6 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32/36		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 88.9 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/6		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 83.3 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipos 1, 4, y 6 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	135/144		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 93.8 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipos 1, 4 y 6 con o sin experiencia en el tratamiento y con carga viral < 2,000,000 IU/mL (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	202/207		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipos 1, 4 y 6 con o sin experiencia en el tratamiento y con carga viral > 2,000,000 IU/mL (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	188/201		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97.7 (94.3 a 97.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.4 (97.3 a 99.4)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	
Respuesta virológica sostenida para pacientes cirróticos infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			<b>Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95.7</b> (93.9 a 97.5)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento y con coinfección por VIH (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>d</sup>	ninguno			<b>Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94.1</b> (91.2 a 97.1)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/48		<b>Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100</b> (82 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	8/10		<b>Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 80</b> (44 a 98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1, 4 y 6 con o sin experiencia en el tratamiento con <b>cirrosis</b> (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	22/22		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1, 4 y 6 con o sin experiencia en el tratamiento con carga viral >800,000 IU/ml (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	89/90		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1, 4 y 6 con o sin experiencia en el tratamiento con carga viral ≤800,000 IU/ml (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39/39		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

- a. Ausencia de aleatorización ni grupo control
- b. Ausencia de cegamiento ni enmascaramiento
- c. Información selectiva
- d. Alta heterogeneidad en los estudios

## Glecaprevir + Pibrentasvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Agosto 1 de 2018

**Pregunta:** Glecaprevir + Pibrentasvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6

**Bibliografía:** Poordad F, Pol S, Asatryan A, Buti M, Shaw D, Hézode C, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 and past direct-acting antiviral treatment failure. Hepatology [Internet]. 2018 Apr; 67(4):1253–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29671>

Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. J Gastroenterol [Internet]. 2017; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00535-017-1391-5>

Zeuzem S, Foster GR, Wang S, Asatryan A, Gane E, Feld JJ, et al. Glecaprevir–Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in HCV Genotype 1 or 3 Infection. N Engl J Med [Internet]. 2018; 378(4):354–69. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702417>

Asselah T, Kowdley K V., Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection without Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018; 16(3):417–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>

Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, Sato K, Atarashi T, Watanabe T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. Hepatology [Internet]. 2018 Feb; 67(2):505–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29510>

Wyles D, Poordad F, Wang S, Alaric L, Felizarta F, Kwo PY, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for hepatitis C virus genotype 3 patients with cirrhosis and/or prior treatment experience: A partially randomized phase 3 clinical trial. Hepatology [Internet]. 2018 Feb; 67(2):514–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29541>

Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):1–14

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	105/106		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99.2 (– a –)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	348/351		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99.1 (98.0 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39/44		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 89 (76 a 95)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	351/352		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99.7 (99.0 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	38/30		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con experiencia en el tratamiento durante 16 semanas (seguimiento: mediana 16 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43/47		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91 (80 a 97)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 con experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	88/90		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97.8 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipo 2 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	18/18		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	222/233		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (93 a 98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	149/157		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (91 a 98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	59/62		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (87 a 98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento por 16 semanas (seguimiento: mediana 16 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	66/69		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (88 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	39/40		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98 (87 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	84/87		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (90 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	4/4		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento y con coinfección por VIH (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b,c</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>f</sup>	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94.1 (91.2 a 97.1)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	48/48		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (82 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	43/46		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 93 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	75/76		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	2/2		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	26/26		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con o sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/10		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	19/19		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (– a –)	– por 1000 paciente(s) por years (de – a –)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento

b. Parte del estudio de un solo brazo sin aleatorización

c. Aleatorización parcial

## Glecaprevir + Pibrentasvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Diciembre 21 de 2018

**Pregunta:** Glecaprevir + Pibrentasvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6

**Bibliografía:** Puoti M, Foster GR, Wang S, Mutimer D, Gane E, Moreno C, Chang TT, Lee SS, Marinho R, Dufour JF, Pol S, Hezode C, Gordon SC, Strasser SI, Thuluvath PJ, Zhang Z, Lovell S, Pilot-Matias T, Mensa FJ. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. J Hepatol. 2018 Aug; 69(2):293-300. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.007. Epub 2018 Mar 16. PubMed PMID: 29551706.

Flamm S, Mutimer D, Asatryan A, Wang S, Rockstroh J, Horsmans Y, Kwo PY, Weiland O, Villa E, Heo J, Gane E, Ryder SD, Welzel TM, Ruane PJ, Agarwal K, Ng TI, Xue Z, Lovell SS, Krishnan P, Kopecky-Bromberg S, Trinh R, Mensa FJ, Wyles DL. Glecaprevir/Pibrentasvir in patients with chronic HCV genotype 3 infection: An integrated phase 2/3 analysis. J Viral Hepat. 2018 Nov 12. doi: 10.1111/jvh.13038. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30421537.

Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, Felizarta F, Sulkowski MS, Gane E, Maliakkal B, Overcash JS, Gordon SC, Muir AJ, Aguilar H, Agarwal K, Dore GJ, Lin CW, Liu R, Lovell SS, Ng TI, Kort J, Mensa FJ. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. J Hepatol. 2017 Aug; 67(2):263-271. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.039. Epub 2017 Apr 13. PubMed PMID: 28412293.

Evaluación de calidad							Número de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Número de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida global para pacientes infectados con VHC genotipo 1-6, con o sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	943/964		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (96.6-98.5)	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en tratamiento, sin cirrosis por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	198/208		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en tratamiento, sin cirrosis por 12-16 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	44/49		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
1	ensayos aleatorios	serio <sup>c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	22/24		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (74-98)	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

**CI:** Intervalo de confianza

- Sesgo de selección de estudios incluidos (no hubo criterios de elegibilidad de los estudios)
- Información extraída de otros estudios. Se hace análisis a partir de resultados de ensayos clínicos publicados
- Ensayo clínico sin cegamiento ni enmascaramiento

## Ledipasvir + Sofosbuvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Agosto 1 de 2018

**Pregunta:** Ledipasvir + Sofosbuvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6

**Bibliografía:** Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Kris V. Kowdley, 1\* Vinay Sundaram, 2\* Christie Y. Jeon, 3 Kamran Qureshi, 4 Nyan L. Latt, 5 Amandeep Sahota, 5 Stephen Lott, 6 Michael P. Curry, 7 Naoky Tsai, 8 Nathorn Chaiyakunapruk, 9–12 Yoori Lee, 13 Jorg Petersen 14 and Peter Buggisch. Eight Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir Is Effective for Selected Patients with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. HEPATOLOGY. 2017; 65(4):1094–103

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral <6,000,000 IU/mL por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	372/381		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97.6 (96.1 a 99.1)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral <6,000,000 IU/mL por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	176/178		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.8 (97.3 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral <6,000,000 IU/mL de raza caucásica por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	329/333		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.8 (97.6 a 99.9)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral <6,000,000 IU/mL de raza negra por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	160/167		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95.8 (92.7 a 98.8)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento, sin cirrosis, con carga viral <6,000,000 IU/mL con coinfección por VIH por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	15/15		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento durante 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/314		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/86		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (88 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento durante 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/110		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (94 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/23		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 87 (67 a 97)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/25		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 64 (43 a 82)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/50		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 82 (69 a 91)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/21		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (76 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/22		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (77 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/22		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91 (71 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/21		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (76 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/20		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (75 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/25		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (80 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento a las 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/143		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (97 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento a las 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/85		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (94 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/143		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (97 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/88		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (89 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento a las 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/68		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (90 a 97)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento a las 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/24		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (86 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Ledipasvir + Sofosbuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/67		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (94 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/23		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (85 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

- a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento
- b. Estudio de un solo brazo
- c. Sin secuencia de aleatorización clara
- d. Aleatorización parcial

## Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Agosto 1 de 2018

**Pregunta:** Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipo 1

**Bibliografía:** Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A, Mohamed A, Negida A, Loutfy SA, Abdel-Daim MM. Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Drug Investig. 2017 Nov; 37(11):1009-1023. Doi: 10.1007/s40261-017-0565-5. Review. PubMed PMID: 28871475

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.6 (97.0 a 99.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (77 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes <b>cirróticos</b> infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97.5 (75.0 a 99.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/205		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90 (87 a 94)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/209		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (98 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>ab</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/91		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94.5 (92.0 a 96.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96.3 (92.0 a 98.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (77 a 96)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/273		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (93 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/322		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (93 a 98)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/211		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (93 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para esquema con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/361		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

- a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento
- b. Sin secuencia de aleatorización clara
- c. Algunos estudios sin aleatorización ni grupo control
- d. Algunos estudios sin cegamiento ni enmascaramiento

## Sofosbuvir + Velpatasvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Agosto 1 de 2018

**Pregunta:** Sofosbuvir + Velpatasvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6

**Bibliografía:** Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. J Infect Public Health [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.09.004>

Fathii H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):1–14

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/49		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (93 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/161		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (94 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/24		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (79 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/94		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/144		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (69 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,e</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/227		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,e</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/80		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91 (83 a 96)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	serio <sup>a,e</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/197		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (93 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y con coinfección con VIH (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>c,d</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/12		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91.7 (67.6 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/27		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (87 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/28		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (96 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/5		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (48 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/29		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (82 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/6		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (54 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con o sin experiencia en el tratamiento y sin cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/35		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (90 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento

b. Estudio de un solo brazo

c. Algunos estudios sin aleatorización ni grupo control

d. Algunos estudios sin cegamiento ni enmascaramiento e. Sin secuencia de aleatorización clara

## Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Agosto 1 de 2018

**Pregunta:** Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6

**Bibliografía:** Jacobson IM, Lawitz E, Gane EJ, Willems BE, Ruane PJ, Nahass RG, et al. Efficacy of 8 Weeks of Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir in Patients With Chronic HCV Infection: 2 Phase 3 Randomized Trials. Gastroenterology [Internet]. 2017; 153(1):113–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.047>

Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. N Engl J Med [Internet]. 2017; 376(22):2134–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613512>

Fathi H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):1–14

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 a 6 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	476/500		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (93 a 97)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 a 6 sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	82/90		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	155/169		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	61/63		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	61/63		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 97 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	91/92		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 99 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/63		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	17/18		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 sin experiencia en el tratamiento por 8 semanas (seguimiento: mediana 8 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/30		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (-- a --)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	97/101		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (90 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	45/45		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (92 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 2 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	5/5		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (48 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	74/78		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95 (87 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 4 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/22		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 91 (71 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 5 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1/1		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (– a –)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 6 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/6		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (54 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y con cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/55		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92.9 (83.9 a 98.8)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/54		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.7 (92.7 a 100.0)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 sin experiencia en el tratamiento (seguimiento: mediana 12 semanas)												

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	-/57		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 94.4 (86.1 a 99.4)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

- a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento
- b. Algunos estudios sin aleatorización ni grupo control
- c. Algunos estudios sin cegamiento ni enmascaramiento

## Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirina

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Julio 31 de 2018

**Pregunta:** Daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 y 3

**Bibliografía:** Fathii H, Clark A, Hill NR, Dusheiko G. Effectiveness of current and future regimens for treating genotype 3 hepatitis C virus infection: A large-scale systematic review. BMC Infect Dis. 2017; 17(1):1–14.

Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis c virus infection: A systematic review. Ann Intern Med. 2017; 166(9):637–48

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	daclatasvir + sofosbuvir + ribavirina	Otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y cirrosis (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	/24		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 88 (68 a 97)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 3 con o sin experiencia en el tratamiento y cirrosis por 16 semanas (seguimiento: mediana 16 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	/26		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 92 (75 a 99)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Estudio sin cegamiento o enmascaramiento

## Glecaprevir + Pibrentasvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Diciembre 01 de 2018

**Pregunta:** Glecaprevir + Pibrentasvir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1 a 6 y enfermedad renal crónica

**Bibliografía:** Gane, E., Lawitz, E., Pugatch, D., Papatheodoridis, G., Bräu, N., Brown, A., Mensa, F. J. (2017). Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1448–1455. Doi: 10.1056/nejmoa1704053

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Glecaprevir + Pibrentasvir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 a 6 con o sin experiencia en el tratamiento, con o sin cirrosis, y con enfermedad renal crónica por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	102/104		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98 (95 a 100)	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 a 6 con o sin experiencia en el tratamiento, con o sin cirrosis, y con enfermedad renal crónica por 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	100/104		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 96 (95 a 100.0)	- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento

b. Estudio de un solo brazo sin aleatorización

## Elbasvir + Grazoprevir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Diciembre 01 de 2018

**Pregunta:** Elbasvir + Grazoprevir comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipos 1, y enfermedad renal crónica

**Bibliografía:** Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H

Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. Lancet. 2015; 386:1537-45. [PMID: 26456905] doi: 10.1016/S0140-6736(15)00349-9

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Elbasvir + Grazoprevir	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a con o sin dependencia de hemodiálisis, con o sin experiencia en tratamiento con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica estadio 4-5 por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	61/61		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (94.1 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b con o sin dependencia de hemodiálisis, con o sin experiencia en tratamiento con IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica estadio 4-5 por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>a,b</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54/55		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 98.2 (90.3 a 100)	-- por 1000 paciente(s) por years (de -- a --)	⊕⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

- a. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento
- b. Estudio de un solo brazo sin aleatorización

## Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir

**Autor(es):** Ana Milena Herrera

**Fecha:** Diciembre 01 de 2018

**Pregunta:** Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± Ribavirina comparado con otros esquemas o placebo para pacientes con por VHC de genotipo 1 y 4, y enfermedad renal crónica

**Bibliografía:** Muñoz-Gómez, R., Rincón, D., Ahumada, A., Hernández, E., Devesa, M. J., Izquierdo, S., Fernández-Vázquez, I. (2017). Therapy with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir is effective and safe for the treatment of genotypes 1 and 4 hepatitis C virus (HCV) infection in patients with severe renal impairment: A multicenter experience. *Journal of Viral Hepatitis*, 24(6), 464–471. doi:10.1111/jvh.12664  
Pockros, P. J., Reddy, K. R., Mantry, P. S., Cohen, E., Bennett, M., Sulkowski, M. S., Lawitz, E. (2016). Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*, 150(7), 1590–1598. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.078

Evaluación de calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Paritaprevir / ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir ± ribavirina	otros esquemas o placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 y 4 sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	Estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	44/46		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 95.7 (- a -)	-- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 y 4 sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica por 24 semanas (seguimiento: mediana 24 semanas)												
1	Estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	38/38		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (- a -)	-- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1 y 4 sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	18/20		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 90 (69.9 a 97.2)	-- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1a sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	11/13		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 85 (- a -)	-- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida para pacientes infectados con VHC genotipo 1b sin experiencia en tratamiento con AAD, sin cirrosis o con cirrosis compensada, y con enfermedad renal crónica por 12 semanas (seguimiento: mediana 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio <sup>b,c</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/7		Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 100 (- a -)	-- por 1000 paciente(s) por years (de - a -)	⊕⊕ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

a. Estudio retrospectivo

b. Estudio sin cegamiento ni enmascaramiento

c. Estudio de un solo brazo sin aleatorización

## Anexo 15. Informe del proceso participativo del consenso para generación de recomendaciones de tratamiento para personas con hepatitis C crónica.

### Desarrollo

El consenso de expertos se realizó el día lunes 13 de agosto de 2018 a las 5:00 p.m. en las instalaciones del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Para el desarrollo de este panel se convocaron profesionales de las siguientes especialidades médicas de carácter individual y a través de las sociedades científicas que los agremian: Hepatología, Infectología y Gastroenterología.

### Especialistas convocados

Nombre	Perfil
Adriana Varón Puerta	Especialista en Gastroenterología, Especialista en Hepatología
Andrés José Gómez Aldana	Médico cirujano, Especialista en Medicina Interna y Subespecialista en Gastroenterología
Carlos Arturo Álvarez	Especialista en Infectología, Magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en Medicina Tropical
Jhon Edisson Prieto Ortiz	Especialista en Hepatología
Juan Carlos Restrepo	Médico-Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Maestría en Trasplante de Órganos y Tejidos, Ph.D) Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas), Especialista en Hepatología Clínica.
Juan Ignacio Marín Zuluaga	Especialista en Hepatología, Especialista en Medicina Interna
Mónica Tapias	Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Fellow Ship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático.
Otto Alberto Sussman Peña	Especialista en Infectología
Sandra Gualtero	Médica, Especialista en Infectología
Yanette Suarez Quintero	Médica general, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología, Maestría en Farmacoeconomía

## Sociedades científicas convocadas

Se envió una invitación dirigida a los presidentes de las sociedades científicas relacionadas a continuación, a través de correo electrónico, solicitándoles compartir la misma con sus agremiados, con el fin de contar con delegados de las mismas en la reunión:

Sociedad Científica
Asociación Colombiana de Hepatología
Asociación Colombiana de Infectología
Asociación Colombiana de Gastroenterología

## Asistentes

Nombre	Perfil
Miriam Peraza Salazar	Paciente - Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C
Mario Valero	Paciente - Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C
Andrés José Gómez Aldana	Médico cirujano, Especialista en Medicina Interna y Subespecialista en Gastroenterología
Martin Alonso Garzón Olarte	Medicina Interna, Gastroenterología Servicio Gastroenterología, Hepatología y trasplante Hepático Fundación Cardioinfantil y Hospital Universitario la Samaritana Presidente Asociación Colombiana de Hepatología Profesor Titular Gastroenterología Universidad El Rosario
Otto Alberto Sussmann Peña	Especialista en Infectología
Óscar Alberto Beltrán Galvis	FAASLD: Medicina Interna, Gastroenterología, Hepatología Jefe Servicio de Gastroenterología Fundación Cardioinfantil Profesor titular Universidad el Rosario Gastroenterología

Nombre	Perfil
Yanette Suarez	Médica general, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología, Maestría en Farmacoeconomía
Sandra Gualtero	Médica, Especialista en Infectología
Sandra Valderrama	Vicepresidente de la Asociación Colombiana de Infectología Médica cirujana, especialista en Infectología, magister en Ciencias Médicas con mención en infecciones intrahospitalarias y epidemiología hospitalaria.
Adriana Varón	Especialista en Gastroenterología, Especialista en Hepatología
Carlos Álvarez	Especialista en Infectología, Magíster en Epidemiología Clínica, Especialista en Medicina Tropical
Mónica Tapias	Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna, Fellow Ship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático.

### Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/HOME.aspx>. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo, se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos, la persona deberá anexar una copia de su hoja de vida actualizada.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación determina la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, disponible en el siguiente enlace: <http://www.iets.org.co/quienes-somos/Documents/Reglamento%20Conflicto.pdf>

La clasificación dada por el comité 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 o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

### Evaluación Comité de conflictos de intereses

La siguiente fue la calificación emitida por el Comité de conflictos de intereses a la información referida por los expertos en su declaración de intereses y la copia de su hoja de vida actualizada:

### Metodólogos

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Ana Milena Herrera Torres	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Miguel Hernando Díaz	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Carlos Eduardo Pinzón	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Laura Julieta Vivas Martínez	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	

### Expertos Clínicos

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Miriam Peraza Salazar	A	Paciente - Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Mario Valero	A	Paciente - Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Andrés José Gómez Aldana	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Martin Alonso Garzón Olarte	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Otto Alberto Sussmann Peña	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Óscar Alberto Beltrán Galvis	B	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	Medicamentos Abbvie
Yanette Suarez	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	

Nombre	Categoría otorgada por el CCI	Tipo de participación (Implicación)	Observaciones
Sandra Gualtero	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Sandra Valderrama	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Adriana Varón	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Carlos Álvarez	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	
Mónica Tapias	A	Guía de práctica clínica para el tratamiento de la hepatitis C	

## Anexo 16. Recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C (2016) que se han modificado

Las recomendaciones que están etiquetadas (2018, modificada) son aquellas en que la evidencia ha sido revisada y de acuerdo con ella se han presentado modificaciones a la recomendación hecha en la versión de la guía del año 2016.

Las recomendaciones que están etiquetadas (2018, nueva) son aquellas en que la evidencia ha sido revisada y de acuerdo con ella se han formulado nuevas recomendaciones que en algunas situaciones derogan las recomendaciones hechas con anterioridad en la versión de la guía del año 2016.

Recomendación en la guía 2016	Recomendación en la guía actual 2018	Razón para el cambio
<p><b>Daclatasvir + asunaprevir:</b> 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 24 semanas. Este esquema aplica para pacientes sin tratamiento previo o con falla previa a interferón pegilado + ribavirina. No hay evidencia que sustente su uso en pacientes previamente tratados con telaprevir o boceprevir (7.3.1)</p>	<p><b>Daclatasvir + asunaprevir:</b> Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, No se recomienda como una opción terapéutica el uso de Daclatasvir + Asunaprevir, dado que se considera un esquema sub- optimo. (2018, nueva) (8.2.1)</p>	<p>Las tasas de RVS que se han reportado para este esquema en pacientes con o sin experiencia en el tratamiento están en el rango de 89-92%, valores que se consideran sub-óptimos frente a los resultados que se pueden obtener con otros esquemas de tratamiento.</p>
<p><b>Daclatasvir + sofosbuvir:</b> 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 (7.2.3)</p>	<p><b>Daclatasvir + sofosbuvir:</b> Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se sugiere como una opción terapéutica alternativa el uso de</p>	<p>La actual recomendación reemplaza las 4 recomendaciones mencionadas debido a las características del esquema, que por tratarse de la combinación de medicamentos pangenotípicos hacen que se sugiera su uso</p>

Recomendación en la guía 2016	Recomendación en la guía actual 2018	Razón para el cambio
<p>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 (7.2.4)</p> <p>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 /7.6.1)</p> <p>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 (7.7.2)</p>	<p>Daclatasvir + Sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.2)</p>	<p>para los pacientes de cualquier genotipo con o sin experiencia en el tratamiento.</p> <p>Las tasas reportadas de RVS para pacientes con infección por VHC de cualquier genotipo están en el rango de 88-98%.</p>
<p><b>Ledipasvir + sofosbuvir:</b> 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 (7.2.2).</p>	<p><b>Ledipasvir + sofosbuvir:</b> Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica el uso Ledipasvir + Sofosbuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.5)</p>	<p>En la actualidad se dispone de evidencia para este esquema en pacientes de todos los genotipos que alcanzan una tasa de RVS que varía entre 64-98%, obteniendo mejores resultados para los genotipos 1, 4, 5 y 6.</p>

Recomendación en la guía 2016	Recomendación en la guía actual 2018	Razón para el cambio
<p><b>Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir:</b> 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. Este esquema aplica para pacientes sin tratamiento previo o con falla previa a interferón pegilado + ribavirina. No hay evidencia que sustente su uso en pacientes previamente tratados con telaprevir o boceprevir. No se debe usar en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B - C) (7.2.1)</p>	<p><b>Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir:</b> Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento excepto con inhibidores NS5a o NS3; se sugiere como una opción terapéutica el uso Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.6)</p> <p>Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se sugiere como una opción terapéutica alternativa el uso paritaprevir/ritonavir + Ombitasvir/Dasabuvir + Ribavirina por 12 semanas. (2018, modificación) (8.2.6)</p>	<p>En las recomendaciones actuales (2018), se modifica la recomendación del 2016 para hacer diferenciación entre los subgenotipos 1a y 1b debido a la nueva evidencia que muestra tasas de RVS con este esquema en pacientes con genotipo 1 que varían de 92-96% para el subgenotipo 1a y 92-98% para el subgenotipo 1b. También se hace énfasis en la falla al tratamiento previo de los pacientes del subgenotipo 1 a, que <b>no</b> deben haber tenido experiencia previa con inhibidores NS5a o NS3.</p>

**Anexo 17. Matriz de juicios según el marco EtD de las recomendaciones de tratamiento**

<b>Matriz resumen de juicios marco EtD</b>				
<b>N° de recomendación</b>	<b>Criterios</b>			<b>Tipo de recomendación</b>
	<b>¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?</b>	<b>¿La opción es factible de implementar?</b>	<b>¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?</b>	
5	Sí	Sí	Sí	Recomendamos NO ofrecer esta opción
	Sí	Sí	Sí	
6	No	Sí	Sí	Sugerimos ofrecer esta opción
		Varía	Probablemente sí	
		Probablemente sí		
7	No	Incierto	Sí	Sugerimos ofrecer esta opción
		Probablemente sí		
8	Probablemente no	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
9	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
	Incierto	Incierto		
10	Probablemente sí	Sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
11	Probablemente sí	Sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
12	Incierto	Sí	Sí	Sugerimos ofrecer esta opción
			Probablemente sí	
13	No	Probablemente sí	Probablemente no	Sugerimos ofrecer esta opción
14	Probablemente sí	Sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
		Probablemente sí		
15	Incierto	Incierto	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	

<b>Matriz resumen de juicios marco EtD</b>				
<b>N° de recomendación</b>	<b>Criterios</b>			<b>Tipo de recomendación</b>
	<b>¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?</b>	<b>¿La opción es factible de implementar?</b>	<b>¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?</b>	
16	Sí	Sí	Sí	Recomendamos NO ofrecer esta opción
17	Probablemente no	Sí	Probablemente sí	Sugerimos ofrecer esta opción
			Probablemente no	
18	Sí	Sí	Sí	Recomendamos NO ofrecer esta opción
19	No	Incierto	Probablemente sí	Sugerimos ofrecer esta opción
		Probablemente sí		
20	No	Probablemente sí	Probablemente sí	Sugerimos ofrecer esta opción
21	No	Incierto	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
		Probablemente sí		
22	No	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
23	Sí	Sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
	Probablemente sí			
24	Sí	Sí	Probablemente no	Sugerimos ofrecer esta opción
	Probablemente sí		Sí	
25	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
26	Probablemente sí	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción
27	No	Probablemente sí	Sí	Recomendamos ofrecer esta opción

<b>Matriz resumen de juicios marco EtD</b>				
<b>N° de recomendación</b>	<b>Criterios</b>			<b>Tipo de recomendación</b>
	<b>¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?</b>	<b>¿La opción es factible de implementar?</b>	<b>¿La opción es aceptable para las partes interesadas clave?</b>	
29	Sí	Sí	Sí	Recomendamos NO ofrecer esta opción

Las recomendaciones 30, 31, 32 fueron generadas por el grupo desarrollador posterior al desarrollo del consenso de expertos. Por tanto no se presentan los juicios del marco EtD.

## Anexo 18. Priorización de recomendaciones para implementación

Dimensión de priorización / recomendación	1		2		3		4		5	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	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.		Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).  Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC		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 moderada a alta.		Se recomienda la elastografía transitoria o elastosonografía (FibroScan o elastosonografía) 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		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 al 6 excepto el genotipo 3 con o sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. (2018, nueva)	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No

	1		2		3		4		5	
	<p><b>Dimensión de priorización / recomendación</b></p> <p>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.</p> <p>Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).</p> <p>Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC.</p> <p>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 moderada a alta.</p> <p>Se recomienda la elastografía transitoria o elastosonografía (FibroScan o elastosonografía) 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.</p> <p>Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 al 6 excepto el genotipo 3 con o sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. (2018, nueva).</p>									
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	Si	Si	No	No	No	No	No	No	Si	Si
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	SI
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el	No	No	Si	No	No	No	Si	Si	No	No

	1		2		3		4		5	
	<p><b>Dimensión de priorización / recomendación</b></p> <p>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:</p> <p>Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).</p> <p>Se sugiere realizar la PAN para ARN de VHC como parte de la evaluación para iniciar tratamiento para la infección por VHC</p>									
desarrollo de nuevas destrezas y competencias										
Implica un cambio en la práctica	No	No	Si							
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	Si							

		1		2		3		4		5	
<b>Dimensión de priorización / recomendación</b>		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:		Se sugiere que la prueba de ácido nucleico (PAN o NAT) 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. (Ver Figura 1).		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.		Se recomienda la elastografía transitoria o elastosonografía (FibroScan o elastosonografía) 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		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 al 6 excepto el genotipo 3 con o sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas. (2018, nueva)	
	Otras consideraciones:										
Priorizada?	No	No	<b>Si</b>	<b>Si</b>	No	No	<b>Si</b>	<b>Si</b>	No	No	
	No		<b>Si</b>		No		<b>Si</b>		No		

## Continuación

Dimensión de priorización / recomendación	6		7		8		9		10	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN, RBV y Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 con falla al uso previo con resistencia a inhibidores de la proteína NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípico, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C para genotipos 1a y 1b sin tratamiento previo, carga viral <6'000.000 UI/mL, que no son de raza negra, ni infección por VIH, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad pangenotípico, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 8 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV y una carga viral <800.000 UI/mL, se sugiere como una opción en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípico, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas.	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										

Dimensión de priorización / recomendación	6		7		8		9		10		
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN, RBV y Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 con falla al uso previo con resistencia a inhibidores de la proteína NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangénotípico, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C para genotipos 1a y 1b sin tratamiento previo, carga viral <6'000.000 UI/mL, que no son de raza negra, ni infección por VIH, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangénotípico, el uso de ledipasvir / sofosbuvir por 8 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV y una carga viral <800.000 UI/mL, se sugiere como una opción en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangénotípico, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas.		
La intervención no hace parte de la atención estándar	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica un cambio en la práctica	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Implica la implementación de cambios en	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si

	6		7		8		9		10	
<b>Dimensión de priorización / recomendación</b>	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN, RBV y Ns3, se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1 al 6 con falla al uso previo con resistencia a inhibidores de la proteína NS5a, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípico, el uso ledipasvir / sofosbuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C para genotipos 1a y 1b sin tratamiento previo, carga viral <6'000.000 UI/mL, que no son de raza negra, ni infección por VIH, se recomienda como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípico, el uso ledipasvir / sofosbuvir por 8 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV y una carga viral <800.000 UI/mL, se sugiere como una opción en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípico, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas.	
múltiples agencias										
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Otras consideraciones:										
Priorizada?	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No
	<b>Si</b>		<b>No</b>		<b>No</b>		<b>No</b>		<b>No</b>	

## Continuación

Dimensión de priorización / recomendación	11		12		13		14		15	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina por 12 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento interferón, ribavirina, NS3 de primera generación, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No

	11		12		13		14		15		
	Dimensión de priorización / recomendación		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina por 12 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento interferón, ribavirina, NS3 de primera generación, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.
de la atención estándar											
Implica cambios en la oferta de servicios	Si	SI	Si	SI	Si	SI	Si	Si	No	No	
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
Implica un cambio en la práctica	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No	
Se prevén dificultades específicas en	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	

Dimensión de priorización / recomendación	11		12		13		14		15	
		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 sin experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con experiencia en tratamiento, se recomienda como el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 12-16 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritaprevir/ritonavir + ombitasvir/dasabuvir + ribavirina por 12 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento IFN y RBV; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasabuvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento interferón, ribavirina, NS3 de primera generación, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.
el proceso de implementación										
Otras consideraciones:										
Priorizada?	No	No	No	No	No	No	Si	Si	No	No
	No		No		No		Si		No	

## Continuación

Dimensión de priorización / recomendación	16		17		18		19		20	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub-óptimo.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 12 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.		. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a IFN, RBV, Ns3, se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de pangenotípicos el uso de ledipasvir / sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o ledipasvir + sofosbuvir por 24 semanas.	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	SI
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	SI	Si	No	SI
Promueve la equidad y elección de los pacientes	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	SI
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si

	16		17		18		19		20	
	Dimensión de priorización / recomendación									
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub-óptimo.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 12 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.		. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a IFN, RBV, Ns3, se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de pangenotípicos el uso de ledipasvir / sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o ledipasvir + sofosbuvir por 24 semanas.	
Implica cambios en la oferta de servicios	Si	No	Si	Si	No	Si	No	No	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica un cambio en la práctica	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	Si	Si	No	Si	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:										
Priorizada?	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

	16	17	18	19	20
<b>Dimensión de priorización / recomendación</b>	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub-óptimo.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a; se recomienda el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, excepto el genotipo 3, con cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 o Ns5a, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 12 semanas	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos el uso de ledipasvir + sofosbuvir por 12 semanas.	. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipos 1, 4, 5 y 6 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a IFN, RBV, Ns3, se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de pangenotípicos el uso de ledipasvir / sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas o ledipasvir + sofosbuvir por 24 semanas.
	No	No	No	No	No

**Continuación**

Dimensión de priorización / recomendación	21		22		23		24		25	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 4 cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, con carga viral <800.000 UI /mL, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		.Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a Ns3 Ns5a, se recomienda para pacientes de difícil tratamiento el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 de primera; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas o 12 semanas con ribavirina.	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si	SI	Si	Si	Si	Si	Si
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	No	Si	SI	Si	Si	Si	Si	Si
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Dimensión de priorización / recomendación	21		22		23		24		25	
	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 4 cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, con carga viral <800.000 UI /mL, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		.Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a Ns3 Ns5a, se recomienda para pacientes de difícil tratamiento el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 de primera; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas o 12 semanas con ribavirina.	
Implica cambios en la oferta de servicios	Si	Si	No	Si	No	Si	No	SI	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Implica un cambio en la práctica	SI	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	SI
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Si	Si	No	No	No	Si	No	SI	Si	SI
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si

		21		22		23		24		25	
<b>Dimensión de priorización / recomendación</b>		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 4 cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, con carga viral <800.000 UI /mL, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda el uso de glecaprevir + pibrentasvir por 16 semanas		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 con cirrosis, sin tratamiento previo, se recomienda como opción terapéutica el uso de sofosbuvir + velpatasvir por 12 semanas.		.Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 y cirrosis compensada, con falla previa al tratamiento a Ns3 Ns5a, se recomienda para pacientes de difícil tratamiento el uso de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir por 12 semanas.		Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1a y 1b con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN, RBV, Ns3 de primera; se sugiere como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de daclatasvir + sofosbuvir por 24 semanas o 12 semanas con ribavirina.	
	Otras consideraciones:										
Priorizada?	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	No	
	No		No		No		No		No		

## Continuación

	26	27	28	29	30	31	32
Dimensión de priorización / recomendación	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1b y cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se sugiere como una opción terapéutica en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir + grazoprevir por 12 semanas.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo, cirrosis, y sin tratamiento previo o con falla previa a cualquier tratamiento, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir+ ribavirina.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C genotipo 3 y cirrosis, sin tratamiento previo, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + sofosbuvir.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C y cirrosis descompensada Genotipo 1b, sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN RBV, <b>NO</b> se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir, dado que se considera un esquema sub-óptimo.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de cualquier genotipo 1 a 6 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con falla previa al tratamiento con IFN, RBV e inhibidores Ns3 y Ns5a, sin cirrosis o con cirrosis compensada, se recomienda, el uso de glecaprevir / pibrentasvir por 8-16 semanas como se ha recomendado en pacientes sin enfermedad	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 y 4 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina > 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de elbasvir / grazoprevir por 12 semanas.	Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1a y 1b y 4 y enfermedad renal crónica con depuración de creatinina menor a 30ml/min sin tratamiento previo o con falla previa al tratamiento con IFN y RBV, se recomienda como una opción terapéutica alternativa en ausencia de disponibilidad de tratamientos pangenotípicos, el uso de paritabrevir / ritonavir / ombitasvir + dasabuvir por 12 semanas,

	Exper		Expe		Expe		Expe		Expe		Expe		Expe		como se ha recomenda do en pacientes sin enfermeda d renal crónica.
	to 1	to 2	rto 1	rto 2											
Impacto potencial															
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	No	Si											
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	No	Si											
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	No	Si											
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación															
La intervención no hace parte de la atención estándar	No	No	Si	No											
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si						
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No

Implica un cambio en la práctica	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Otras consideraciones:														
Priorizada?	No	No	No	No	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si
	No		No		No		No		No		<b>Si</b>		No	

## Anexo 19 Revisión externa instrumento AGREE II

### A critical group appraisal of: Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Date: 17 January 2019

URL of this appraisal: <http://www.agreetrust.org/group-appraisal/9872>

Guideline URL: -

#### Comments

#### Domain 1. Scope and Purpose

##### Item 1

Appraiser 1: Proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia, para la tamización de la infección por el VHC, el cuidado y tratamiento de personas con infección por el VHC en Colombia.

##### Item 2

Appraiser 1: Una sola pregunta (Cuadro 1) con múltiples comparaciones. La pregunta global debería estar desagregada para precisión y claridad.

##### Item 3

Appraiser 1: La población diana serán los individuos con sospecha o diagnóstico de infección por hepatitis C crónica.

Requiere precisión en cuanto al grupo etario. ¿Incluye niños y adolescentes?

#### Domain 2. Stakeholder Involvement

##### Item 4

Appraiser 1: Descrito en "Equipo técnico metodológico Segunda Edición".

##### Item 5

Appraiser 1: "El proceso de clasificación se realizó desde la perspectiva de los pacientes y de los expertos temáticos del grupo desarrollador, teniendo en cuenta sus preferencias de

manera individual, a través de una consulta presencial con pacientes y una consulta virtual con los expertos temáticos."

"Con estos insumos, los expertos temáticos y los pacientes generaron las recomendaciones preliminares, en un ejercicio orientado por cuatro criterios del marco EtD."

"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."

### **Item 6**

Appraiser 1: Esta guía está dirigida principalmente a los encargados de formular políticas en salud para ayudar en el desarrollo de planes nacionales de prevención y tratamiento de la hepatitis C. Además, se prevé que las agencias gubernamentales y profesionales de la salud, entidades prestadoras de servicios de salud utilizarán las recomendaciones para definir los elementos necesarios de este tipo de servicios para prestarlos con calidad y equidad. Estas recomendaciones serán un recurso útil para los profesionales de la salud que estén relacionados con los procesos de prestación de servicios de salud para esta población (enfermeras, bacteriólogos, médicos generales, médicos familiares, infectólogos, gastroenterólogos, hepatólogos y médicos internistas).

## **Domain 3. Rigour of Development**

### **Item 7**

Appraiser 1: Anexo 9.

### **Item 8**

Appraiser 1: Cuadro 2.

### **Item 9**

Appraiser 1: Método GRADE.

### **Item 10**

Appraiser 1: 4.10 Formulación de las recomendaciones

### **Item 11**

Appraiser 1: "Con estos insumos, los expertos temáticos y los pacientes generaron las recomendaciones preliminares, en un ejercicio orientado por cuatro criterios del marco EtD (10):

- ¿Cuál es la certeza general de esta evidencia? (calidad de la evidencia)
- ¿Los efectos deseables esperados son grandes? (efectividad)
- ¿Los efectos indeseables anticipados son pequeños? (seguridad)"

Se dan las razones para la recomendación en términos de beneficio y riesgo.

¿Los efectos deseables son más grandes en relación con los efectos indeseables? (balance de beneficios y riesgos)\")

#### **Item 12**

Appraiser 1: Se dan las razones para la recomendación con base en un resumen previo de la evidencia.

#### **Item 13**

Appraiser 1: 4.6 \"El protocolo de la revisión fue sometido a una revisión interna por pares.\" Se menciona revisión interna, pero no revisión externa. Hay una mención a un par revisor al comienzo de la guía.

#### **Item 14**

Appraiser 1: 5.4 Actualización de la guía. El procedimiento no es explícito y remite al Manual de la OMS.

### **Domain 4. Clarity of Presentation**

#### **Item 15**

Appraiser 1: R1: Falta precisar qué se considera alta prevalencia.

R4: Precisar población.

R5, R8–12, R20, R21: Revisar redacción.

Las recomendaciones no contienen los desenlaces de interés. Varias de ellas son confusas por la cantidad de información técnica que contienen y que podría estar presentada de una mejor manera (i. g. listas).

#### **Item 16**

Appraiser 1: Se describen diferentes opciones.

#### **Item 17**

Appraiser 1: En \"Resumen de Recomendaciones\". El cuadro de puntos clave de implementación no debe estar en esta sección.

Señalan las recomendaciones clave con el símbolo de la llave. Revisar la posición del símbolo en la R6.

### **Domain 5. Applicability**

#### **Item 18**

Appraiser 1: Están descritos para la actualización de recomendaciones.

#### **Item 19**

Appraiser 1: Contiene algoritmos clínicos.

**Item 20**

Appraiser 1: \ "Seguido a esto, con la orientación de un moderador (MD o CP), un participante del panel, incluyendo a los expertos temáticos del grupo desarrollador, emitió de forma voluntaria e individual sus juicios en relación con tres criterios del marco EtD (10):

¿Los recursos (costos) requeridos son pequeños?\ "

Incluidos en matriz de juicios y en las razones de la recomendación en algunas de ellas.