



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

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

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia

Guía completa 2016 **Guía No 57**

® 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 No GPC 2016 – 57

Bogotá Colombia
Abril 2016

Nota Legal:

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de la cláusula Vigésima – PROPIEDAD INTELECTUAL, dispuesta en el convenio de asociación No 380 de 2015 “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”.



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO

Viceministra de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

ELKIN OSORIO SALDARRIAGA

Director de Promoción y Prevención

FELIX NATES SOLANO

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

GERMAN ESCOBAR MORALES

Jefe de la Oficina de Calidad



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

GUILLERMO SÁNCHEZ VANEGAS

Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

ANGELA VIVIANA PÉREZ GÓMEZ

Subdirectora de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAIME HERNÁN RODRÍGUEZ MORENO

Subdirector de Implantación y Diseminación

HERNÁN JARAMILLO ROJAS

Subdirector de Participación, Deliberación y Comunicaciones



Equipo técnico metodológico

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.

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

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

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.

Carlos Álvarez
Clínicas Colsanitas S.A
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
Médico, especialista en Infectología, magister Epidemiología Clínica.

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

Expertos invitados

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.

Juan Carlos Restrepo
Presidente de la Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatología clínica, magister en Trasplante de Órganos y Tejidos, PhD en Biopatología en Medicina (enfermedades hepáticas y gastroenterológicas).

Yanette Suarez Quintero
Asociación Colombiana de Hepatología
Médica, especialista en Gastroenterología y Hepatología, magister en Farmacoeconomía.

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

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

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

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

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

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.

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

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

Milton Cardozo Cruz
Consultor Convenio MSPS-OPS
Enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública

Jenny Carolina Peralta Carvajal
Consultor Convenio MSPS-OPS
Bacterióloga, especialista en Epidemiología, especialista en Gerencia en Salud Pública.

Gloria Edith Villota Enriquez
Ministerio de Salud y Protección Social
Oficina de Calidad
Médica, magister en Epidemiología

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

Exclusión de responsabilidad:

El presente documento 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.

Autorización de adaptación y publicación.

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 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/>

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, 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

El proceso de adopción de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y de la Protección Social, como ente gestor, mediante convenio de asociación No. 380 de 2015, 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 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. La entidad financiadora realizó un seguimiento a la elaboración del documento, sin embargo, no tuvo injerencia en el contenido del mismo.

Contenido

ANTECEDENTES.....	19
INTRODUCCIÓN.....	20
ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	22
1. RESUMEN DE RECOMENDACIONES	29
1.1 Recomendaciones para tamización de la infección por VHC.....	29
1.1.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC.	29
1.1.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC.	30
1.2 Recomendaciones para el cuidado de personas infectadas por VHC	30
1.2.1 Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol.	30
1.2.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática	31
1.3 Evaluación para el tratamiento	31
1.4 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1	32
1.4.1 Esquemas preferidos.....	32
1.4.2 Esquemas alternativos	33
1.4.3 Esquemas con recomendación en contra	33
1.5 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2	34
1.5.1 Esquemas preferidos.....	34
1.5.2 Esquemas alternativos	34
1.6 Recomendaciones para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3	34
1.6.1 Esquemas preferidos.....	34
1.6.2 Esquemas alternativos	35
1.7 Puntos generales de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con hepatitis C crónica	35
2. METODOLOGÍA.....	38
2.1 Conformación del grupo de adopción.....	38
2.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica	38
2.2.1 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica	38
2.2.2 Resultados de la búsqueda y selección de guías de práctica clínica	39
2.3 Evaluación de calidad de guías mediante el Instrumento AGREE II.....	39
2.4 Selección final de la guía de práctica clínica	39
2.5 Traducción de la guía de práctica clínica.....	40

2.6	Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano	40
2.7	Generación de recomendaciones de tratamiento	41
2.7.1	Alcance.....	42
2.7.2	Propósitos	42
2.7.3	Objetivo general	42
2.7.4	Objetivos específicos.....	42
2.7.5	Ámbito asistencial.....	42
2.7.6	Constitución del Grupo Desarrollador de las recomendaciones de tratamiento .	43
2.7.7	Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores.....	43
2.7.8	Declaración y análisis de conflictos de interés	43
2.7.9	Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces	44
2.7.10	Búsqueda de la literatura	45
2.7.11	Selección de la evidencia	45
2.7.12	Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	46
2.7.13	Extracción, calificación y síntesis de la evidencia	46
2.7.14	Generación de las recomendaciones.....	47
3.	GUÍA PARA TAMIZACIÓN, CUIDADO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON INFECCIÓN POR HEPATITIS C. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	49
3.1	Observaciones sobre el alcance de la guía	49
3.2	Cómo se desarrolló esta guía.....	49
3.3	Guía completa.....	51
3.4	Actualización de la guía	51
4.	PRINCIPIOS RECTORES	52
4.1	Derechos humanos	52
4.2	Acceso a la asistencia médica	52
4.3	Provisión de servicios.....	52
4.4	Asistencia médica integrada.....	52
5.	RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN	54
5.1	Tamización para identificar personas con infección por VHC	54
5.1.1	Antecedentes.....	54
5.1.2	Resumen de la evidencia.....	55
5.1.3	Razones para la recomendación	56
5.1.4	Implementación	58
5.1.5	Consideraciones sobre personas con coinfección VIH/VHC	58
5.1.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	58
5.1.7	Brechas en la investigación	59

5.2	Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC	59
5.2.1	Antecedentes.....	59
5.2.2	Resumen de la evidencia.....	60
5.2.3	Razones para la recomendación	60
5.2.4	Implementación	61
5.2.5	Consideraciones entre personas con coinfección VIH/VHC.....	61
5.2.6	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	61
5.2.7	Brechas en la investigación	62
6.	RECOMENDACIONES PARA EL CUIDADO DE PERSONAS INFECTADAS CON VHC.....	63
6.1	Tamización para el uso de alcohol y asesoría para reducir niveles altos y moderados de ingesta de alcohol	63
6.1.1	Antecedentes.....	63
6.1.2	Evidencia	64
6.1.3	Razones para la recomendación	65
6.1.4	Implementación	65
6.1.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	66
6.1.6	Brechas en la investigación	66
6.2	Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática	67
6.2.1	Antecedentes.....	68
6.2.2	Resumen de evidencia	69
6.2.3	Razones para la recomendación	72
6.2.4	Consideraciones para la implementación	72
6.2.5	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano	73
7.	RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC ..	73
7.1	Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.....	74
7.1.1	Antecedentes.....	74
7.1.2	Evidencia.....	75
7.1.3	Razones para la recomendación	76
7.2	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1	77
7.2.1	Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir	78
7.2.1.1	Resumen de evidencia.....	78
7.2.1.2	Razones para la recomendación.....	79
7.2.2	Ledipasvir + sofosbuvir	81
7.2.2.1	Resumen de evidencia.....	81
7.2.2.2	Razones para la recomendación.....	81

7.2.3	Daclatasvir + sofosbuvir.....	82
7.2.3.1	Resumen de evidencia.....	83
7.2.3.2	Razones para la recomendación.....	83
7.2.4	Daclatasvir + sofosbuvir para personas con tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.....	84
7.2.4.1	Resumen de evidencia.....	84
7.2.4.2	Razones para la recomendación.....	84
7.3	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1.....	85
7.3.1	Daclatasvir + asunaprevir.....	85
7.3.1.1	Resumen de evidencia.....	86
7.3.1.2	Razones para la recomendación.....	86
7.3.2	Simeprevir + sofosbuvir.....	87
7.3.2.1	Resumen de evidencia.....	87
7.3.2.2	Razones para la recomendación.....	88
7.4	Esquemas con recomendación en contra para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1.....	89
7.4.1	Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado α	89
7.4.1.1	Resumen de evidencia.....	89
7.4.1.2	Razones para la recomendación.....	90
7.5	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2.....	91
7.5.1	Sofosbuvir + ribavirina.....	91
7.5.1.1	Resumen de evidencia.....	91
7.5.1.2	Razones para la recomendación.....	91
7.6	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 2.....	92
7.6.1	Daclatasvir + sofosbuvir.....	92
7.6.1.1	Resumen de evidencia.....	93
7.6.1.2	Razones para la recomendación.....	93
7.7	Esquemas preferidos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3.....	94
7.7.1	Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a.....	94
7.7.1.1	Resumen de evidencia.....	94
7.7.1.2	Razones para la recomendación.....	94
7.7.2	Daclatasvir + sofosbuvir.....	95
7.7.2.1	Resumen de evidencia.....	95
7.7.2.2	Razones para la recomendación.....	96

7.8	Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 3	97
7.8.1	Sofosbuvir + ribavirina	97
7.8.1.1	Resumen de evidencia.....	97
7.8.1.2	Razones para la recomendación.....	97
7.9	Puntos generales de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con hepatitis C crónica	98
7.10	Ajustes para la implementación en el contexto colombiano.....	99
7.11	Brechas de investigación	100
8.	CONSIDERACIONES CLÍNICAS	101
8.1	Pruebas de genotipos	101
8.2	Prueba de la mutación Q80K	102
8.3	Pruebas IL28B	104
8.4	Contraindicaciones del tratamiento con interferón o ribavirina.....	104
8.5	Monitoreo de reacciones adversas y respuesta al tratamiento	105
8.6	Monitoreo de toxicidad	106
8.6.1	Coinfección por VHC/VIH	107
8.6.2	Modificación de dosis	108
8.6.3	Ajuste de la dosis de ribavirina	108
8.6.4	Ajuste de la dosis de interferón.....	109
8.7	Monitoreo de la efectividad.....	109
9.	CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS.....	110
9.1	Personas que se inyectan drogas	110
9.1.1	Tamización	110
9.1.2	Atención	110
9.1.3	Tratamiento	111
9.2	Personas con coinfección VIH y VHC	111
9.2.1	Tratamiento de la infección por VHC	112
9.2.2	Terapia antirretroviral en personas con coinfección VIH/VHC.....	112
9.2.3	Interacciones entre medicamentos en personas con coinfección VIH/VHC	113
9.2.4	Monitoreo de la terapia en personas con coinfección VIH/VHC	114
9.3	Niños y adolescentes	114
9.3.1	Tamización	115
9.3.2	Atención	115
9.3.3	Tratamiento	115
9.4	Personas con cirrosis hepática.....	115
9.5	Personas con coinfección VHB y TB	116

9.5.1	Coinfección VHB y VHC	116
9.5.2	Coinfección de TB y VHC	116
9.6	Personas con deficiencia renal.....	116
10.	ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN.....	118
10.1	Planeación de servicios.....	118
10.2	Prestación de servicios	119
10.3	Consideraciones futuras.....	120
10.4	Implementación de la guía: barreras y facilitadores.....	120
10.4.1	Objetivos	120
10.4.2	Alcance	121
10.4.3	Metodología para el desarrollo del plan de implementación	121
10.4.3.1	Metodología de la revisión.....	122
10.4.4	Vigilancia del progreso de la implementación	133
10.4.6	Resultados del contexto, análisis DOFA.....	135
10.4.6.1	Fortalezas y debilidades (características internas)	135
10.4.6.2	Amenazas y oportunidades (situación externa)	136
10.4.7	Análisis	142
10.4.8	Estrategias identificadas para la implementación de la guía de práctica clínica 145	
ANEXO 1.	Informe del proceso participativo para el consenso de adopción	182
ANEXO 2.	Fuentes para la búsqueda de GPC.....	189
ANEXO 3.	Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica	191
ANEXO 4.	Selección de guías de práctica clínica	194
ANEXO 5.	Diagrama PRISMA de selección de guías de práctica clínica	217
ANEXO 6.	Referencias excluidas en la selección de guías de práctica clínica	218
ANEXO 7.	Calificación de GPC AGREE II	221
ANEXO 8.	Resultados del consenso de expertos para la adopción	230
ANEXO 9.	Resultados de la priorización de desenlaces	236
ANEXO 10.	Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento	237
ANEXO 11.	Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento	240
ANEXO 12.	Características de los estudios incluidos	241
ANEXO 13.	Listado de referencias excluidas.....	246
ANEXO 14.	Evaluación de calidad de los estudios incluidos.....	275
ANEXO 15.	Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica	279
ANEXO 16.	Informe del proceso participativo para el consenso por Delphi para generación de recomendaciones de tratamiento para personas con hepatitis C crónica.....	350

ANEXO 17. Resultados del consenso de expertos por Delphi para la generación de recomendaciones de tratamiento	356
ANEXO 19. Registro INVIMA de medicamentos recomendados.....	368
ANEXO 20. Priorización de recomendaciones para implementación	369

Índice de tablas

Tabla 1. Duración de los esquemas de tratamiento y adición de ribavirina	36
Tabla 2. Poblaciones con alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de exposición riesgosa/comportamiento riesgoso	55
Tabla 3. ASSIST – Prueba de Detección de Consumo de Alcohol, Tabaco y Sustancias	66
Tabla 4. METAVIR – sistema de puntuación de biopsia del hígado (143)	68
Tabla 5. Pruebas no invasivas seleccionadas para evaluar la fibrosis hepática	69
Tabla 6. Valores altos y bajos de corte para la detección de cirrosis y fibrosis significativas	70
Tabla 7. Resumen de la sensibilidad y especificidad de APRI, FIB4 y FibroScan para la detección de cirrosis y fibrosis avanzadas (todos los valores son porcentajes).....	71
Tabla 8. Contraindicaciones de la terapia peg-IFN/RBV	104
Tabla 9. Puntos de monitoreo en el tiempo recomendados por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y por la Asociación Europea de Estudio de Enfermedades Hepáticas (EASL) y literatura de registro de drogas	105
Tabla 10. Interacciones de drogas en tratamiento para VIH y VHC	107
Tabla 11. Modificaciones de dosis recomendadas en la literatura de los productos para el interferón pegilado y para la ribavirina	108
Tabla 12. Resumen de regímenes TAR recomendados para Colombia.....	112
Tabla 13. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	127
Tabla 14. Dominios del instrumento GLIA para evaluar la posibilidad de implementar las recomendaciones de la Guía de práctica clínica	133
Tabla 15. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada entorno propuesto por el MIAS.....	138
Tabla 16. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada función del sistema de salud	139
Tabla 17. Priorización de recomendaciones para implementar la Guía de práctica clínica	142
Tabla 18. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la GPC	144
Tabla 19. Indicadores de gestión y de resultados de la implementación	149

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de diagnóstico de hepatitis C	37
Figura 2. Fórmulas de APRI y FIB4	69
Figura 3. Distribución global de genotipos de VHC	102
Figura 4. Ruta del tratamiento del paciente.....	103
Figura 5. Flujograma de selección de estudios para implementación	125

Listado de apéndices de la guía original

Apéndice 1: Preguntas PICO

Apéndice 2: Ejemplo de tabla GRADE de toma de decisión

Apéndice 3: Revisiones sistemáticas y resúmenes de evidencia

Apéndice 4: Tablas GRADE de toma de decisión

Apéndice 5: Reporte técnico de monitoreo durante el tratamiento

Apéndice 6: Resumen de declaración de intereses

Todos los apéndices están disponibles en el sitio Web de la OMS, junto con el reporte completo, en el siguiente enlace: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>

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* (1), la cual recomienda el desarrollo de guías *de novo*, dadas las rápidas innovaciones en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) identificó la necesidad de contar en el corto plazo con una GPC que oriente la toma de decisiones en el manejo de esta patología.

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

Para la introducción del presente documento se expone la epidemiología y la carga de la enfermedad para el país y no se utiliza la introducción de la guía de la OMS, dada la necesidad de contextualizar dicha información al entorno colombiano; si se desea acceder a la introducción de la guía original, se puede consultar el siguiente enlace: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf

INTRODUCCIÓN

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

Históricamente, la prevalencia más alta de la infección por el virus de la hepatitis C ha sido observada en África y Asia, en contraste con países industrializados en Norte América, Europa Occidental y Australia (4).

En América Latina se estima que entre 7 – 9 millones de adultos están infectados, siendo los países con mayor prevalencia ($\geq 2,5\%$) Granada, Bolivia, Haití, Trinidad y Tobago y El Salvador (5). En Colombia se estimó para el 2010, un número de personas infectadas de 425.191, para una prevalencia de 0,97% (6).

Existen grupos poblacionales de alto riesgo tales como personas con hemofilia, pacientes que reciben hemodiálisis, pacientes quienes han recibido transfusiones sanguíneas con productos no tamizados, internos de establecimientos penitenciarios de largo plazo, y personas con exposición ocupacional al virus (6).

Estudios prospectivos han mostrado que el 80% de los casos de hepatitis C progresan a infección crónica de los cuales, el 10 – 20% desarrollan complicaciones como enfermedad hepática crónica o cirrosis hepática, y el 1 – 5% progresan a cáncer de hígado (6). Consecuentemente, la infección crónica por hepatitis C está asociada a un riesgo incrementado de cirrosis y carcinoma hepatocelular, siendo esta infección, en conjunto con la hepatitis B, las principales causas de cirrosis y de cáncer hepático primario en la mayoría de los países del mundo (7).

Los costos asociados a esta enfermedad en Estados Unidos fueron estimados en más de US\$600 millones anuales y se estima que serán US\$184 billones para el periodo 2010 – 2019, lo cual es un indicador indirecto de la carga de la enfermedad para los sistemas de salud, inclusive en este país en el cual la prevalencia es baja (1,8%) (6).

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 (2). 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 (2).

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

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

Con el fin de ajustar las recomendaciones a las condiciones del contexto y el sistema de salud nacional, se realizó un proceso de armonización a través de reuniones con expertos clínicos. Se desarrollaron recomendaciones de novo para el capítulo de tratamiento antiviral, debido a que la guía seleccionada para adopción no presenta esquemas de tratamiento actualizados.

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 con infección por el VHC en 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, médicos y médicos especialistas que manejan personas con sospecha y diagnóstico de hepatitis C crónica.

Población diana

Las recomendaciones que se puntualizan en la presente guía deben ser susceptibles de aplicarse en todos los niveles de atención dentro del Sistema General de Salud y Seguridad Social de Colombia. La población diana serán los individuos con sospecha o diagnóstico de infección por hepatitis C crónica y los profesionales de la salud que estén relacionados con los procesos de prestación de servicios de salud para esta población (médicos generales, médicos familiares, médicos infectólogos, médicos hepatólogos y médicos internistas).

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas)
ALT	Alanina aminotransferasa
APRI	AST to Platelet Ratio Index (Índice de aspartato aminotransferasa / plaquetas)
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretroviral
ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (prueba de detección de consumo de alcohol, tabaco y sustancias)
AST	Aspartato aminotransferasa
DAA	Direct Action Antiviral (antiviral de acción directa)
EASL	The European Association for the Study of the Liver (Asociación Europea para el Estudio del Hígado) —
ECA	Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria
EIA	Enzyme immunoassay (Enzima en fase sólida de inmunoensayo)
EOT	End of the treatment (fin de tratamiento)
FBC	Full blood count (conteo total de sangre o cuadro hemático)
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Medicamentos y Alimentos)
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
gGT	Gamma glutamil transpeptidasa
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Gradación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
IC	Intervalo de confianza
INR	International Normalized Ratio (razón normalizada internacional)

INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IP	Inhibidor de proteasas
ITIN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido
LSN	Limite superior normal
mhGAP	Programa de Acción Mundial en Salud Mental de la OMS
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
NS5B	Proteína no-estructural 5B (de HCV)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAN	Prueba de ácido nucleico (NAT por sus siglas en inglés)
PCR	Polymerase chain reaction (Reacción en cadena de la polimerasa)
PEG-IFN	Interferón pegilado
PICO	Población, intervención, comparación, desenlaces
RR	Riesgo relativo
RVS	Respuesta virológica sostenida
TAR	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculosis
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C

ABREVIATURAS DE MEDICAMENTOS ANTIVIRALES

BCV	Boceprevir
BEC	Beclabuvir
DCV	Daclatasvir

FVD	Faldaprevir
IFN	Interferón
Peg-IFN/RBV	Interferón pegilado + ribavirina
LDV	Ledipasvir
OBV	Ombitasvir
Peg-IFN	Interferón pegilado
PTV	Paritaprevir
r	Ritonavir
RBV	Ribavirina
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
TDF	Tenofovir
TLV	Telaprevir

ABREVIATURAS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AZT	Zidovudina
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
NVP	Nevirapina
FTC	Emtricitabina

GLOSARIO DE TÉRMINOS

APRI	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: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri
Avance viral	ARN VHC indetectable durante el tratamiento seguido por ARN VHC detectable durante el tratamiento.
Elastografía transitoria (FibroScan)	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.
Escarificación	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.
Especificidad	La capacidad de una prueba de identificar correctamente a aquellos sin la infección/enfermedad. (Verdaderos negativos / verdaderos negativos + falsos positivos).
Falso negativo	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.
Falso positivo	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.
FIB-4	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: http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4
FibroTest (FibroSure)	Prueba comercial de biomarcadores, que utiliza los resultados de seis marcadores de la sangre para estimar la fibrosis hepática.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Graduación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de las Recomendaciones).

Guía de práctica clínica (GPC)	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).
Nivel de ALT persistentemente normal o anormal	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.
Niveles de ALT intermitentes	Se consideran niveles intermitentes de ALT los que no son persistentemente normales o anormales.
No-respuesta	ARN VHC detectable a lo largo del tratamiento.
Recaída	ARN VHC indetectable al final del tratamiento, pero ARN VHC detectable dentro de las 24 semanas después de completar el tratamiento.
Repuesta Viral Rápida Extendida (eRVR)	ARN VHC indetectable, 4 semanas (rápido) y 12 semanas (extendido) luego de iniciar el tratamiento.
Respuesta nula	Caída inferior a 2 log en el nivel de ARN VHC antes de la semana 12 del tratamiento.
Respuesta parcial	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.
Respuesta Viral Precoz (EVR)	Reducción superior a 2 log en la carga viral ARN VHC en semana 12 del tratamiento.
Respuesta Viral Rápida (RVR)	ARN VHC indetectable 4 semanas después del inicio del tratamiento.
Respuesta Viral Sostenida (RVS)	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.

Sensibilidad	La capacidad de una prueba de identificar correctamente aquellos con la infección/enfermedad. (Verdaderos positivos / verdaderos positivos + falsos negativos).
Valor predictivo negativo (VPN)	La probabilidad de que cuando el resultado de la prueba de una persona sea negativo, en realidad no tenga la infección/enfermedad.
Valor predictivo positivo (VPP)	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.
Verdadero negativo	Cuando el resultado de la prueba de una persona es negativo y ésta realmente no tiene la infección o enfermedad.
Verdadero positivo	Cuando el resultado de la prueba de una persona es positivo y ésta realmente tiene la infección o enfermedad.
VHC Agudo	Presencia de VHC dentro de los 6 meses después de la adquisición de la infección.
VHC Crónico	Presencia continuada de VHC seis meses o más después de adquirir la infección.

1. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

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

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 (Ver Anexo 19).

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.

1.1 Recomendaciones para tamización de la infección por VHC

1.1.1 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^a.



(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 intranasales.
 - Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.
 - Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965^b.
 - Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática^a.

- 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 hasta 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_rep2.pdf

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

1.1.2 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. (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)

1.2 Recomendaciones para el cuidado de personas infectadas por VHC

1.2.1 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^a.

(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).

1.2.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

4. 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^a.



(Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja)

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^b.
- 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.

1.3 Evaluación para el tratamiento

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

tratamiento antiviral.



(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

Punto de buena práctica

- ✓ 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).

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, se debe evaluar el subtipo viral (1a, 1b), la exposición previa a tratamientos con IFN, ribavirina o antivirales de acción directa de primera generación, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

1.4.1 Esquemas preferidos

6. 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).

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

1.4.2 Esquemas alternativos

10. 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.

(Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada)

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

Este esquema **no** se debe usar en pacientes con genotipo 1a quienes tienen cirrosis y polimorfismo Q80K.

(Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada)

1.4.3 Esquemas con recomendación en contra

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2, se debe evaluar la exposición previa a tratamientos con IFN o ribavirina, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

1.5.1 Esquemas preferidos

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

1.5.2 Esquemas alternativos

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3, se debe evaluar la exposición previa a tratamientos con IFN o ribavirina, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

1.6.1 Esquemas preferidos

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

1.6.2 Esquemas alternativos

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

(Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta)

1.7 Puntos generales de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con hepatitis C crónica

Puntos de buena práctica

- ✓ El tratamiento de pacientes con coinfección VHC/VIH, debe realizarse teniendo en cuenta las mismas recomendaciones establecidas para población general, realizando una evaluación cuidadosa de las interacciones medicamentosas.
- ✓ El tratamiento para pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 4, 5 o 6, debe ser decidido por un hepatólogo, infectólogo o gastroenterólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, de acuerdo a las características de cada caso particular.
- ✓ El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo, infectólogo o gastroenterólogo 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.
- ✓ 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.

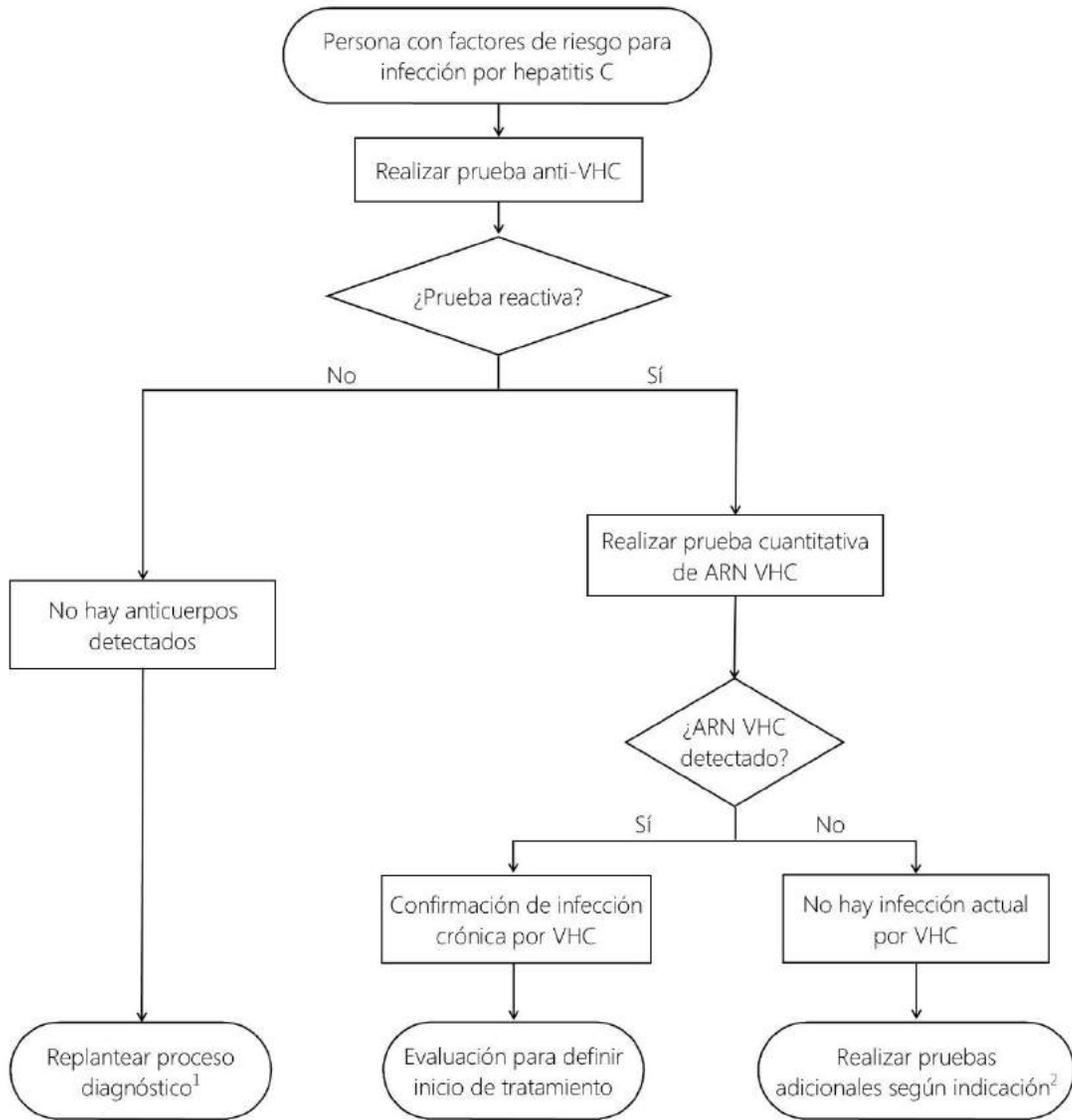
Tabla 1. Duración de los esquemas de tratamiento y adición de ribavirina

Esquema	Genotipo	Cirrosis	Duración ¹	Ribavirina
PTV + OBV + r + dasabuvir	1a	No	12	Sí
PTV + OBV + r + dasabuvir	1b	No	12	No
PTV + OBV + r + dasabuvir ²	1b	Sí	12	No
PTV + OBV + r + dasabuvir ²⁻³	1a	Sí	24	Sí
LDV + SOF	1	No	12	No
LDV + SOF	1	Sí	12	Sí
LDV + SOF ⁴	1	Sí	24	No
DCV + SOF ⁵	1	No	12	No
DCV + SOF ⁵	1	Sí	12	Sí
DCV + SOF ⁵	1	Sí	24	No
DCV + asunaprevir ³	1	No	24	No
SMV + SOF	1	No	12	No
SMV + SOF ⁶	1	Sí	12	Sí
SMV + SOF ⁶	1	Sí	24	No
SOF + RBV ⁷	2	No	12	Sí
SOF + RBV ⁷	2	Sí	16	Sí
DCV + SOF	2	No	12	No
DCV + SOF	2	Sí	16	No
SOF + RBV + peg-IFN	3	No	12	Sí
SOF + RBV + peg-IFN	3	Sí	12	Sí
DCV + SOF	3	No	12	No
DCV + SOF	3	Sí	24	Sí
SOF + RBV ⁸	3	No	24	Sí
SOF + RBV ⁸	3	Sí	24	Sí

PTV: Paritaprevir; **OBV:** Ombitasvir; **r:** Ritonavir; **LDV:** Ledipasvir; **SOF:** sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **SMV:** Simeprevir; **RBV:** Ribavirina; **peg-IFN:** Interferón pegilado 2 α

1. Duración del tratamiento en semanas.
2. Solo en pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). No se debe usar en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B - C).
3. Este esquema aplica para pacientes con falla previa a peg-IFN + RBV. No hay evidencia que sustente su uso en pacientes previamente tratados con telaprevir o boceprevir.
4. Este esquema aplica para pacientes con falla previa a peg-IFN + RBV o con inhibidores de proteasas de primera generación.
5. Este régimen aplica para pacientes previamente tratados.
6. Este régimen no se debe usar en pacientes con genotipo 1a, cirrosis y polimorfismo Q80K.
7. Este esquema aplica para pacientes previamente tratados con IFN y RBV.
8. Este esquema se debe usar en pacientes no tratados previamente y que no son candidatos a tratamiento con IFN.

Figura 1. Diagrama de flujo de diagnóstico de hepatitis C



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

2. METODOLOGÍA

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

2.1 Conformación del grupo de adopción

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

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

2.2 Revisión sistemática de Guías de práctica clínica

2.2.1 Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

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

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

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

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

Las referencias que cumplieron todos los criterios de inclusión o en las que hubo duda de su cumplimiento, fueron revisadas en texto completo para orientar la decisión de inclusión. A los documentos revisados en texto completo se aplicó un filtro general mediante la

herramienta 7 recomendada por la *Guía metodológica para elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano* (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); de esta manera se seleccionaron aquellas guías que continuaron en el proceso de evaluación de calidad.

2.2.2 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 (2, 8, 9). Para el detalle ver el Anexo 5. Las referencias revisadas en texto completo que fueron excluidas por no cumplir criterios de inclusión son presentadas en el Anexo 6.

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 (2, 8, 9), 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 (10) fue diseñado para evaluar el rigor metodológico y la transparencia con la cual son desarrolladas las guías de práctica clínica. Así mismo, proporciona criterios y pautas para su desarrollo y presentación.

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

De las guías evaluadas, 2 cumplieron los criterios de calidad previamente establecidos (2, 9) y 1 fue excluida por baja calidad (8).

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)** (2).

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

En los capítulos de “Consideraciones clínicas” (Capítulo 8) y “Consideraciones especiales para poblaciones específicas” (Capítulo 9), se eliminaron las consideraciones referentes a los medicamentos no recomendados para el tratamiento, y se hicieron los ajustes correspondientes para incluir las consideraciones correspondientes a los nuevos esquemas recomendados.

2.6 Ajuste de las recomendaciones para su implementación en el contexto colombiano

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

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

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

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

Se definió consenso cuando el 70% o más de los votos se encontraron en los niveles 4 y 5, o 1 y 2; 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 acuerdo con la metodología para el desarrollo de GPC establecida para Colombia en la Guía metodológica para la elaboración de Guías (1) 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 (1):

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

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

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 (🔑).

2.7 Generación de recomendaciones de tratamiento

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

Por lo anterior, las recomendaciones de tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C fueron generadas *de novo*, para lo cual se utilizó la metodología GRADE, siguiendo el proceso que se describe a continuación, de acuerdo con los lineamientos de la “Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia” (1).

2.7.1 Alcance

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

2.7.2 Propósitos

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

2.7.3 Objetivo general

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

2.7.4 Objetivos específicos

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

2.7.5 Ámbito asistencial

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

2.7.6 Constitución del Grupo Desarrollador de las recomendaciones de tratamiento

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

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

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

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

2.7.7 Incorporación de la perspectiva de los pacientes y cuidadores

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

2.7.8 Declaración y análisis de conflictos de interés

En la postulación a la convocatoria y a lo largo del proceso, los participantes en el proceso de generación de recomendaciones realizaron la declaración de intereses sobre temas relacionados o no con el tema de la guía. Esta declaración fue realizada específicamente en el inicio de las actividades de adopción de recomendaciones y la elaboración de la guía y en las reuniones de consenso para la identificación de percepciones de los expertos frente a las recomendaciones adoptadas y la formulación de las recomendaciones *de novo* para tratamiento. Se empleó el formato para la declaración de intereses sugerido por la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Práctica

Clínica (1), que incluye la declaración de intereses económicos personales, personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales (Ver Anexo 1).

Las diferentes declaraciones fueron analizadas por un comité conformado por los líderes de la guía y dos participantes del GDG sin conflictos de interés reportados, quienes por medio de consenso no formal analizaron las declaraciones hechas por el resto del GDG para definir las implicaciones en el proceso. Los documentos de declaración de conflictos de interés están disponibles para consulta de los interesados. A partir del análisis de dichas declaraciones, se tomaron las decisiones sobre la conformación final del GDG y sobre cuáles participantes tendrían limitaciones parciales para la formulación de recomendaciones, para cuyo reporte se empleó la herramienta 3 de la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (1).

2.7.9 Formulación de las preguntas y graduación de los desenlaces

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

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

La estructura PICO de la pregunta fue la siguiente:

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

Este esquema permitió identificar los componentes de la pregunta que guio la búsqueda de la literatura requerida para la respuesta a partir de los resultados de la investigación científica. Dichos componentes son: **P**: Población, **I**: Intervención, prueba u opción a elegir

C: Comparador y **O:** Desenlaces o variables de resultado que se espera modificar con la intervención.

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

2.7.10 Búsqueda de la literatura

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

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

2.7.11 Selección de la evidencia

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

Criterios de inclusión

1. El estudio es un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria (ECA) fase III o una revisión sistemática de la literatura con meta análisis.
2. El estudio evalúa la efectividad o seguridad de una de las siguientes intervenciones farmacológicas:
 - Interferón – interferón pegilado
 - Ribavirina
 - Boceprevir
 - Telaprevir

- Simeprevir
 - Sofosbuvir
 - Asunaprevir
 - Beclabuvir
 - Daclatasvir
 - Faldaprevir
 - Ledipasvir
 - Ombitasvir
 - Paritaprevir
 - Dasabuvir
3. El estudio evalúa la efectividad o seguridad de las intervenciones de interés en adultos de la población general.

Criterios de exclusión

1. El estudio no está disponible en idioma inglés o español.
2. El estudio no está disponible en texto completo.
3. El estudio es un ensayo clínico controlado que evalúa desenlaces de intervenciones incluidos en una revisión sistemática seleccionada.
4. El estudio es una revisión sistemática que evalúa desenlaces de intervenciones incluidos en otra revisión sistemática más reciente seleccionada.
5. El estudio es una versión previa de una revisión sistemática ya actualizada.
6. El estudio es una revisión sistemática con puntaje AMSTAR menor de 8/11.

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

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

2.7.12 Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de los instrumentos propuestos por la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (1). Para la evaluación de revisiones sistemáticas de la literatura se utilizó el instrumento AMSTAR, para las revisiones sistemáticas con meta análisis en red se utilizó en instrumento de ISPOR Internacional, y para los ECA se aplicó el instrumento de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane. El resultado de la evaluación de calidad de los estudios incluidos es presentado en el Anexo 14. Las revisiones sistemáticas que no fueron de alta calidad (puntaje menor de 8/11) fueron excluidas del cuerpo de evidencia.

2.7.13 Extracción, calificación y síntesis de la evidencia

Dos expertos metodológicos en revisiones sistemáticas de la literatura, realizaron de forma independiente la revisión de los estudios incluidos y extrajeron la evidencia

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

2.7.14 Generación de las recomendaciones

Con base en los resultados de la revisión de seguridad y efectividad, los expertos del GDG propusieron y ajustaron recomendaciones preliminares para cada esquema de tratamiento antiviral contemplado en la literatura identificada. Posteriormente, cada una de las recomendaciones preliminares fue sometida a consenso de expertos con el objetivo de determinar su incorporación en la GPC (Ver Anexo 16). El consenso se llevó a cabo mediante la técnica Delphi, con votación individual utilizando una escala Likert de 1 – 5, con los siguientes niveles:

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

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

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

Se definió consenso cuando el 70% de los votos estuvo entre los niveles 1 y 2 (En contra) o 4 y 5 (A favor). Las recomendaciones que alcanzaron consenso a favor o en contra fueron incorporadas, en tanto que aquellas que no alcanzaron consenso fueron excluidas del cuerpo de recomendaciones de la GPC. Los resultados del consenso de expertos para la generación de recomendaciones de tratamiento son presentados en el Anexo 17.

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

Las intervenciones no recomendadas, la síntesis de la evidencia para cada una de ellas, y la razón de la no recomendación son presentadas en el Anexo 18.

Los expertos clínicos del GDG definieron puntos de buena práctica requeridos para orientar el tratamiento adecuado de las personas con diagnóstico de hepatitis C crónica, en el contexto colombiano, con base en las recomendaciones clínicas consensuadas por el panel de expertos.

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

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

Publicado: Abril de 2014

Guía clínica OMS

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

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf

3.1 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.

3.2 Cómo se desarrolló esta guía

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

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

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

La calidad de la evidencia se define como la confianza de que las estimaciones reportadas del efecto son suficientes para respaldar una recomendación específica. El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia como alta, moderada, baja y muy baja. Los ECA son inicialmente clasificados como evidencia de alta calidad, pero pueden ser

degradados por varias razones, incluyendo riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados entre los estudios, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Los estudios observacionales son inicialmente clasificados como evidencia de baja calidad, pero pueden ser elevados si la magnitud del efecto del tratamiento es muy grande, si varios estudios muestran el mismo efecto, si la evidencia indica una relación dosis-respuesta o si todos los sesgos posibles subestimarían el efecto. Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia, mayor será la probabilidad de hacer una recomendación fuerte. Las categorías de los niveles de evidencia en el sistema GRADE son presentados a continuación:

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

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

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

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

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

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

Dominio	Razón
Beneficios y riesgos	Los efectos deseables (beneficios) deben sopesarse frente a los efectos indeseables (riesgos). Cuanto más los beneficios superen a los riesgos, mayor será la probabilidad de que se haga una recomendación fuerte.
Valores y preferencias	Si es probable que la recomendación sea ampliamente aceptada o altamente valorada, probablemente se hará una recomendación

Dominio	Razón
(Aceptabilidad)	fuerte. Si hay razones fuertes para que sea poco probable que el curso de acción recomendado sea aceptado, es más probable que se haga una recomendación condicional.
Costos implicaciones financieras (Uso de recursos) ^e	Costos más bajos (monetarios, infraestructura, equipos o recursos humanos) o una mayor razón de costo – efectividad, resultaran con mayor probabilidad en una recomendación fuerte.
Factibilidad	Si una intervención se puede implementar en un entorno en el que se espera el mayor impacto, una recomendación fuerte es más probable.

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

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

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

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

3.3 Guía completa

La guía original " Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización mundial de la salud (OMS)" (2) 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](#).

3.4 Actualización de la guía

El comité revisor de Guías de la OMS, expresa en su manual metodológico para el desarrollo de guías que no existe una regla absoluta sobre el tiempo de validez de una guía. Para decidir en qué momento se debe realizar una actualización, es necesario tener en cuenta la tasa de cambio de la investigación sobre el tema, preguntas para las que no se haya encontrado evidencia, y la posible necesidad de nuevas recomendaciones. Esta información podrá ampliarse en el manual [metodológico de la OMS](#).

Para el caso específico de la Guía para tamización, cuidado y tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Organización mundial de la salud (OMS) (2), que incluye recomendaciones de todos los medicamentos aprobados hasta diciembre de 2013, el Grupo Desarrollador consideró que debe actualizarse periódicamente de acuerdo a la disponibilidad de nuevas terapias. El detalle se encontrará en la versión completa de la [Guía](#).

4. PRINCIPIOS RECTORES

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

4.1 Derechos humanos

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

4.2 Acceso a la asistencia médica

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

4.3 Provisión de servicios

La provisión de tamización, cuidado y tratamiento de calidad para personas con infección por VHC requiere de la participación de personas entrenadas adecuadamente, así como de instalaciones apropiadas para el monitoreo ordinario de pacientes, especialmente de aquellos en tratamiento. Los requisitos de instalaciones para proveer tratamientos para VHC dependerán del entorno pero siempre requerirán acceso a laboratorios apropiados para monitorear la toxicidad y efectividad del tratamiento, así como suministros adecuados de medicación (incluyendo instalaciones de refrigeración para PEG-IFN). Es esencial la operación de los servicios de pruebas bajo sistemas de gestión de calidad para la provisión de resultados de calidad de las pruebas. La protección de la confidencialidad y un enfoque no coercitivo son principios fundamentales de la buena práctica clínica. La aceptabilidad de los servicios es un componente vital de la asistencia médica, e idealmente la provisión de los servicios debe incluir organizaciones que representen a los pacientes y grupos de apoyo de pares.

4.4 Asistencia médica integrada

Con frecuencia, las personas infectadas con VHC requieren asistencia médica adicional. Las tasas de depresión en las poblaciones infectadas con VHC son altas, la dependencia

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

5. RECOMENDACIONES PARA LA TAMIZACIÓN

5.1 Tamización para identificar personas con infección por VHC

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^a.



(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 intranasales.
 - Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.
 - Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965^b.
 - Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática^a.
 - 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 punzantea.
 - Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis.
 - Personas que recibieron transfusiones en Colombia hasta 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_rep2.pdf

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

5.1.1 Antecedentes

En muchos países, las personas tienen acceso muy limitado a las pruebas de VHC y así, permanecen no diagnosticadas hasta que se presentan en un centro de salud con

síntomas de cirrosis o de cáncer hepático (107). En este momento las pruebas se denominan “pruebas sintomáticas”. En este punto, el daño hepático inducido por el VHC es con frecuencia avanzado y la terapia puede ser contraindicada. Por lo tanto, es crítico identificar los enfoques que conducirán a un diagnóstico más temprano de la infección crónica por VHC en el curso de la enfermedad. El grupo Desarrollador de la Guía (GDG) consideró el valor de un enfoque basado en el grupo de riesgo y en la prevalencia. Estos enfoques, en los que las pruebas se basan en si una persona pertenece a un grupo que tiene comportamientos que la ponen en riesgo de una infección por VHC o si pertenece a una población con una alta prevalencia conocida de VHC, se recomiendan en muchos países de ingresos altos (108,109). La dificultad al considerar estos enfoques es que la importancia relativa de los factores de riesgo y la historia de los comportamientos relacionados con la infección por VHC varían de manera sustancial, dependiendo del entorno geográfico y de la población estudiada (Tabla 2).

Tabla 2. Poblaciones con alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de exposición riesgosa/comportamiento riesgoso

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

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

5.1.2 Resumen de la evidencia

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

Se revisaron 16 estudios; cinco 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.

5.1.3 Razones para la recomendación

El resumen de la evidencia demostró que las intervenciones basadas en los médicos o en los medios son efectivas con respecto al aumento en el uso de las pruebas, la identificación de los individuos infectados con VHC, y el hecho de referirlos para atención médica. Sin embargo, los enfoques para lograr estos resultados fueron diferentes en los estudios que fueron evaluados. Por lo tanto, el GDG no pudo recomendar un enfoque más general de focalización de los esfuerzos encaminados a las pruebas con el fin de aumentar el uso de las pruebas para VHC. En cambio, el grupo recomendó un enfoque más general para focalizar los esfuerzos encaminados a las pruebas para personas que pertenecen a poblaciones con una alta prevalencia de VHC o que tienen una historia de comportamientos que los pone en riesgo frente a la infección por VHC (Tabla 2). 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.

Balace 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.

5.1.4 Implementación

La implementación de esta recomendación requerirá una evaluación de la epidemiología del VHC en un país o región específica, buscando ampliar las pruebas. Esto es difícil ya que muchos países tienen pocos o ningún dato acerca de la prevalencia de la infección por VHC. Se toman dos enfoques en los países de ingresos altos para ampliar las pruebas de VHC. El primero es especificar los grupos de riesgo para las pruebas, mientras que un segundo enfoque, recomendado por los Estados Unidos, es definir los grupos demográficos utilizando criterios etarios.(108,109). La identificación del grupo de riesgo es un reto debido a que muchas personas no desean reconocer comportamientos que están estigmatizados tales como el uso de drogas.

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

5.1.5 Consideraciones sobre personas con coinfección VIH/VHC

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

5.1.6 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

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

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

- Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática
- Trabajadores de la salud o 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^a
- Cualquier persona que se haya sometido a hemodiálisis
- Cualquier persona que haya nacido de una madre con hepatitis C

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

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

5.1.7 Brechas en la investigación

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

5.2 Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC

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. (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)

5.2.1 Antecedentes

Cerca del 15–45% de las personas infectadas con VHC eliminarán la infección de manera espontánea (58,59). Estas personas son seropositivas para el VHC pero ya no están infectadas con el VHC. Se requiere una prueba de ácido nucleico (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.

5.2.2 Resumen de la evidencia

Se llevó a cabo una revisión sistemática para comparar si había algún beneficio al llevar a cabo la prueba VHC-ARN 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 metaanálisis. Con el fin de abordar esta brecha en los datos, se llevó a cabo una investigación ampliada de las revisiones sistemáticas, observaciones críticas y otros tipos de estudios para capturar los estudios pertinentes, relacionados con los tiempos de las 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 subutilizada 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).

5.2.3 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.

5.2.4 Implementación

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

5.2.5 Consideraciones entre personas con coinfección VIH/VHC

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

5.2.6 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

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

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

5.2.7 Brechas en la investigación

Se justifica investigación adicional acerca de los tiempos óptimos del 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.

6. RECOMENDACIONES PARA EL CUIDADO DE PERSONAS INFECTADAS CON VHC

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

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^a.

(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).

6.1.1 Antecedentes

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

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

El uso del alcohol en personas con VHC varía considerablemente en diferentes áreas geográficas y en diferentes grupos de riesgo. Muchos países no tienen publicados datos de prevalencia de uso de alcohol en personas infectadas con VHC. Algunos países, tales como Egipto y Arabia Saudita, reportan un uso de alcohol extremadamente bajo o insignificante en personas con VHC (127,128). Se encontró uso de alcohol considerablemente mayor en otros países, en especial entre personas que se inyectan drogas y población privada de la libertad. En China se encontró que la mayoría de las personas que se inyectan drogas en una región tuvieron un uso regular considerablemente mayor de alcohol antes de empezar a inyectarse drogas (129). En un estudio de Rusia, 26–30% de las personas que se inyectan drogas bebían cantidades de

alcohol entre moderadas y altas (130). En Brasil, los delincuentes jóvenes infectados con VHC tenían altas tasas de uso de alcohol (131) y en un estudio acerca de población privada de la libertad nigerianos, el 59% con VHC también tomaba alcohol (132). También se ha encontrado que la ingesta de alcohol es alta en otros grupos de individuos infectados con VHC; se encontró que el 37% de los donantes comerciales masculinos de plasma y el 9% de las donantes mujeres infectados/as con VHC en Guam, China, bebían >40 g de alcohol cada día.(113)¹ 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.

6.1.2 Evidencia

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

Se identificaron cinco estudios que cumplieron los criterios PICO para la evaluación (Ver apéndice 3 de la guía 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 / 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

¹ 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/.

mayoría de los estudios incluidos en estas revisiones eran de América del Norte y de Europa; así, es incierto qué tan generalizables son en otras partes del mundo.

6.1.3 Razones para la recomendación

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

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

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

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

6.1.4 Implementación

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

Los elementos del enfoque ASSIST se resumen en la Tabla 3 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)

6.1.5 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

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

6.1.6 Brechas en la investigación

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

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

Tabla 3. 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.

6.2 Evaluación del grado de fibrosis y cirrosis hepática

4. 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^a.



(Recomendación condicional, calidad de la evidencia baja)

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 anormalidades clínicas o de ultrasonido, o con niveles de ALT sérica persistentemente elevados (dos veces el límite superior de lo normal) se debe considerar realizar biopsia hepática^b.
- 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.

6.2.1 Antecedentes

Las decisiones relacionadas con el inicio del tratamiento para VHC se basan en el grado de fibrosis de un paciente y el balance entre la probabilidad de la cura frente a los efectos adversos serios del tratamiento. Los pacientes con una fibrosis menos avanzada responden mejor al tratamiento para VHC con una tasa mayor de RVS. Sin embargo, algunas de estas personas podrían no llegar nunca a la cirrosis y así, son expuestas innecesariamente a drogas potencialmente tóxicas. De otra parte, las personas con fibrosis más avanzada y cirrosis compensada responden menos bien al tratamiento, con una tasa RVS más baja. Si logran la RVS, se benefician más que las personas con cirrosis menos avanzada ya que se encuentran en un mayor riesgo de muerte debido a la enfermedad hepática avanzada si no reciben el tratamiento. De acuerdo con las guías desarrolladas para países altos ingresos, debe considerarse la terapia para todas las personas con infección por VHC crónica (110,111). En países de ingresos más bajos, en los que la disponibilidad del tratamiento puede estar 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 4).

Tabla 4. METAVIR – sistema de puntuación de biopsia del hígado (143)

Etapas 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 5). 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 2); 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 2. Fórmulas de APRI y FIB4

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

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

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 5. 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, α 2-macroglobulina	Pruebas especializadas. Pruebas en laboratorios especificados	++
FibroScan	Elastografía transitoria	Equipo dedicada	+++

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

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

6.2.2 Resumen de evidencia

La pregunta PICO para esta recomendación se basó en dos supuestos. Primero, que la biopsia del hígado no estaría disponible debido a las razones ya enumeradas y, segundo, que todos los lugares tendrían acceso a las pruebas de laboratorio necesarias para calcular los índices APRI y FIB4. Así, los resultados de las revisiones sistemáticas se analizaron para evaluar el beneficio de pruebas más complejas y costosas (por ejemplo, FibroTest o FibroScan) en comparación con APRI y FIB4. Se llevó a cabo una revisión sistemática para evaluar la precisión diagnóstica de las pruebas no invasivas de evaluación de fibrosis en pacientes adultos con infección crónica por VHC (Ver apéndice 3 de la guía 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 6 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 7.

Habiendo establecido la sensibilidad y la especificidad de las pruebas no invasivas en comparación con la biopsia de hígado como prueba de referencia (Tabla 7) 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 6. 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 7. Resumen de la sensibilidad y especificidad de APRI, FIB4 y FibroScan para la detección de cirrosis y fibrosis avanzadas (todos los valores son porcentajes)

		APRI (corte bajo)	APRI (corte alto)	FIB4 (corte bajo)	FIB4 (corte alto)	Elastografía transitoria*
Fibrosis significativa (METAVIR \geq F2)	Sensibilidad (IC 95%)	82 (77–86)	39 (32–47)	89 (79–95)	59 (43–73)	79 (74–84)
	Especificidad (IC 95%)	57 (49–65)	92 (89–94)	42 (25–61)	74 (56–87)	83 (77–88)
Cirrosis (METAVIR F4)	Sensibilidad (IC 95%)	77 (73–81)	48 (41–56)	-	-	89 (84–92)
	Especificidad (IC 95%)	78 (74–81)	94 (91–95)	-	-	91 (89–93)

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

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

Se consideraron una serie de advertencias. Primero, el sistema de puntuación de APRI puede ser menos confiable en las personas con VIH debido a la posibilidad de trombocitopenia asociada con la infección VIH en lugar de estarlo con la cirrosis. No obstante, la trombocitopenia asociada al VIH podría dar como resultado una puntuación APRI más alta, y así un tratamiento más temprano. Aunque no se evaluó en el análisis actual, un metaanálisis mostró que la precisión diagnóstica de APRI no divergía significativamente entre pacientes mono infectados con VHC y aquellos coinfectados con VHC y VIH (149). En teoría, la prueba FIB4 también podría verse afectada por la trombocitopenia pero este sistema de puntuación se evaluó primero en pacientes con VIH y se encontró que funciona bien (150). Los valores de la elastografía transitoria pueden

aumentarse de manera artificial debido a un número de factores, incluyendo inflamación aguda del hígado, congestión hepática (por ejemplo, falla cardíaca), una comida reciente, amiloidosis y colestasis. Adicionalmente, la falta de cortes validados para el diagnóstico de estadios específicos de fibrosis podría afectar la interpretación de los resultados de las pruebas.

6.2.3 Razones para la recomendación

El GDG consideró preferible el uso del monitoreo no invasivo frente a las pruebas invasivas, en especial en los países de ingresos bajos y medios, ya que la biopsia de hígado es un procedimiento costoso e invasivo asociado con incomodidad del paciente, un pequeño riesgo de hemorragia 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.

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

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

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

6.2.4 Consideraciones para la implementación

El cálculo de la puntuación APRI debe ser fácil de implementar ya que se apoya en pruebas que están disponibles en la mayoría de las clínicas. La evaluación de los resultados es más desafiante debido a la necesidad de evaluar dos valores de corte. Sin embargo, la estrategia ya mencionada provee un enfoque que debe ser posible y permitirá a los clínicos decidir quién debe ser tratado. Debido a que las personas con fibrosis y cirrosis avanzadas (estadios F3 y F4 de METAVIR) están en el riesgo más alto de morir a causa de complicaciones del VHC, son éstas las personas que deben priorizarse para el tratamiento. Si los recursos lo permiten, podría considerarse el tratamiento de las personas con estadios menos avanzados de cirrosis.

6.2.5 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

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

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

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

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

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

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

7. RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

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 (Ver Anexo 19).

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.

7.1 Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC

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



(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

Punto de buena práctica

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

7.1.1 Antecedentes

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

El manejo de la hepatitis crónica por hepatitis C se ha revolucionado con la llegada de nuevos fármacos antivirales de acción directa, incluyendo inhibidores de la NS3 / NS4A serina proteasa, inhibidores de la NS5A, nucleósidos y no nucleósidos NS5B inhibidores de la polimerasa, e inhibidores de la ciclofilina. Las guías clínicas han tratado de mantener el ritmo de esta evolución y han recomendado el uso de las opciones terapéuticas que producen la mayor respuesta virológica sostenida (RVS), con el menor riesgo de eventos adversos, en el menor tiempo. Tales opciones incluyen sofosbuvir y los nuevos fármacos. 1. La incorporación de estas tecnologías propone a los sistemas de salud un reto para el acceso, cobertura efectiva y utilización de estos esquemas de tratamiento en la práctica clínica habitual. El alto costo de las últimas opciones terapéuticas representa un obstáculo importante para la adopción de estas directrices en los países de ingresos bajos y medios, donde más del 80% de los pacientes infectados por el VHC (2). Por lo tanto, los tratamientos menos eficaces serán parte de la práctica clínica común en la mayoría de los

países, y se necesitan datos de alta calidad para ofrecer las mejores opciones terapéuticas realistas.

7.1.2 Evidencia

Las indicaciones de tratamiento propuestos por la AASLD son generalmente aceptados por la comunidad científica. Proporciona un orden de prioridad para el tratamiento de la hepatitis C basado en dos factores clínicos y de salud pública (151):

Prioridad alta para tratamiento debido a alto riesgo de complicaciones hepáticas y extrahepáticas graves relacionadas con el VHC. La definición de prioridad alta para el tratamiento se basa en la presencia de fibrosis avanzada (Metavir F3) o cirrosis compensada (Metavir F4), trasplante de órgano, crioglobulinemia mixta esencial tipo 2 o 3 con manifestaciones de falla orgánica, proteinuria, síndrome nefrótico, o glomerulonefritis membranosa (152).

Prioridad alta para el tratamiento debido al alto riesgo de complicaciones basado en la fibrosis moderada (Metavir F2) u otras complicaciones concomitantes como coinfección por el virus de HIV, coinfección por el virus de la hepatitis B, otras enfermedades coexistentes del hígado (ej. NASH), fatiga debilitante, diabetes mellitus tipo 2 y porfiria cutánea tardía; y prioridad alta basada en el riesgo elevado de transmisión del virus de la hepatitis C, como son, los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con prácticas de alto riesgo, uso de drogas inyectables, personas en cárceles, personas en hemodiálisis a largo plazo, mujeres infectadas con el virus de la hepatitis C con deseos de quedar en estado de embarazo, profesionales de la salud infectados por el virus de la hepatitis C por exposición en procedimientos médicos (152, 153).

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

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

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

Las revisiones sistemáticas de la efectividad de diferentes tipos de interferón (IFN o PEG-IFN), en combinación con RBV comparados con el placebo mostraron un beneficio claro del tratamiento versus el placebo en logro de la RVS. Hubo efectos inconsistentes o estadísticamente insignificantes del peg-IFN/RBV sobre el CHC, la morbilidad relacionada con el hígado y la mortalidad por todas las causas. Un estudio que comparó la RBV con el placebo no mostró efecto benéfico alguno de la RBV en el logro de la RVS reduciendo la mortalidad por todas las causas o la calidad de vida (163).

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

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

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

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

7.1.3 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: La terapia basada en IFN, utilizando el IFN estándar o el PEG-IFN, incrementa la probabilidad de RVS. Aunque los estudios evaluados no

podieron mostrar un beneficio de supervivencia o de calidad de vida al lograr la RVS, otros estudios con períodos más largos de seguimiento han mostrado esta relación (165). Existe evidencia, principalmente de estudios experimentales y observacionales analíticos, para la efectividad del tratamiento de VHC entre las personas que se inyectan drogas, incluyendo aquellos que continúan inyectándose drogas durante el tratamiento. El tratamiento para la infección por VHC también es efectivo entre personas coinfectadas con VIH.

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

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

Consideraciones sobre los recursos: El costo del tratamiento para la infección por VHC es alto. Un régimen de tratamiento de PEG-IFN más RBV cuesta entre US\$ 2.000 y US\$ 28.000 por persona (166). Este amplio rango en los precios refleja el éxito en algunos países de la negociación con los productores para reducir los precios. El tratamiento para VHC requiere la infraestructura clínica y de laboratorios para el seguimiento y monitoreo de la terapia; por lo tanto, la posibilidad de proveer tratamiento es un reto. Varios países de ingresos medios han ampliado con éxito el tratamiento para VHC. Egipto es el ejemplo más impresionante donde se han tratado 300.000 personas que viven con VHC. Un análisis económico basado en datos de Egipto indicó que tratar a los pacientes con la enfermedad más avanzada (METAVIR F4) se consideró más efectivo con respecto al costo que tratar a pacientes con fibrosis menos avanzadas (100). Las evaluaciones económicas indicaron que el tratamiento para las personas que se inyectan drogas es efectivo en relación con el costo y puede serlo más en algunos escenarios que tratar a aquellos que no tienen un riesgo actual de infección debido a que la infección por VHC puede evitarse. Estas proyecciones de modelos también mostraron que escalar el tratamiento para VHC podría ser crítico en la reducción de la prevalencia de infección crónica por VHC entre las personas que se inyectan drogas (98,99). (Ver la sección 8.6).

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, se debe evaluar el subtipo viral (1a, 1b), la exposición previa a tratamientos con IFN, ribavirina o antivirales de acción

directa de primera generación, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

7.2.1 Paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir

6. 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).

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

7.2.1.1 Resumen de evidencia

Un ensayo clínico controlado fase III que incluyó 321 pacientes, evaluó la efectividad y seguridad de paritaprevir (PTV) + ombitasvir (OBV) + ritonavir (r) en el tratamiento de pacientes japoneses con hepatitis C crónica de genotipo 1b, previamente tratados o no tratados, (12). En los resultados de este estudio el régimen de OBV / PTV / r en pacientes de genotipo 1 sin cirrosis con o sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 94.9% (204/215), (IC 95% 91.1-97.1), eventos adversos de cualquier tipo en 68.8% (148/215), suspensión del tratamiento por eventos adversos en 0.9% (2/215), y eventos adversos serios en 33.3% (7/215) (12) (Calidad de la evidencia alta).

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

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

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

Un ensayo clínico controlado fase III llevado a cabo en Australia con 419 sujetos, evaluó el uso de OBV + PTV+ r + dasabuvir, con o sin ribavirina (RBV) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados (13).

Los resultados en pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo, el uso de OBV / PTV / r + dasabuvir mostraron RVS a las 12 semanas en 90.2% (182/205), eventos adversos de

cualquier tipo en 82.4% (169/205), y eventos adversos serios en 0.5% (1/205) (13) (Calidad de la evidencia alta).

En pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo, este esquema mostró RVS a las 12 semanas en 99.0% (207/209), eventos adversos de cualquier tipo en 67.0% (140/209), y eventos adversos serios en 1.9% (4/210) (13) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de este esquema en pacientes con genotipo 1a sin tratamiento previo mostró en este estudios RVS a las 12 semanas en 95.3% (307/322), (IC 95% 93.0-97.6) (14) y en 97.0% (97/100) (13), eventos adversos de cualquier tipo en 92.0% (92/100) y eventos adversos serios en 3.0% (3/100) (13) (Calidad de la evidencia alta).

En pacientes con genotipo 1b sin tratamiento previo, el esquema tuvo RVS a las 12 semanas en 98.0% (148/151), (IC 95% 95.8-100) (14) y en 99.5% (209/210) (13), eventos adversos de cualquier tipo en 80.0% (168/210) y eventos adversos serios en 1.9% (4/210) (13) (Calidad de la evidencia alta).

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 (14). En este estudio el uso de OBV / PTV / r + 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) (14) (Calidad de la evidencia alta).

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 (15), y los resultados del uso de OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (12 semanas) mostraron RVS a las 12 semanas de 92.2% (59/64) en pacientes con genotipo 1a, y de 100% (22/22) en pacientes con genotipo 1b (15) (Calidad de la evidencia alta). En pacientes de genotipo 1 con cirrosis y sin tratamiento previo, este esquema tuvo eventos adversos de cualquier tipo en 91.8% (191/208), eventos adversos serios en 6.2% (18/208), y suspensión del tratamiento por eventos adversos en 1.9% (4/208) (15) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (24 semanas) en pacientes sin tratamiento previo que tienen cirrosis, mostró RVS a las 12 semanas de 92.9% (52/56) en pacientes con genotipo 1a, y de en 100% (22/22) en pacientes con genotipo 1b (15) (Calidad de la evidencia alta). En pacientes de genotipo 1 con cirrosis y sin tratamiento previo, este esquema tuvo eventos adversos de cualquier tipo en 90.7% (156/172), eventos adversos serios en 4.7% (8/172) y suspensión del tratamiento por eventos adversos en 2.3% (4/172) (15) (Calidad de la evidencia alta).

7.2.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: Una revisión de la literatura Klibanov OM, 2015 (16), evaluó 6 ensayos clínicos fase III que valoraron la seguridad y efectividad del ombitasvir/dasabuvir paritaprevir/ritonavir. En cada ensayo, el desenlace primario de eficacia fue RVS12. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir se aplicó en dosis de 25/150/100 mg una vez al día, y 250 mg dos veces al día (BID), respectivamente; en

todos los ensayos de fase III. Si se incluyó ribavirina en el régimen, se dosificó por el peso de los pacientes (1.000 mg al día, si <75 kg, 1200 mg al día si ≥75 kg).

El estudio de etiqueta abierta PEARL II (NCT01674725) evaluó si la ribavirina es un componente necesario de los regímenes de tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir en en pacientes sin cirrosis infectados con el genotipo 1b del VHC (n = 186), que previamente fracasaron al tratamiento con peginterferón/ribavirin (17). 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 RVS a las 12 semanas (18).

El ensayo PEARL III fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y aleatorizado (NCT01767116), que evaluó ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, durante 12 semanas, en pacientes sin cirrosis, sin tratamiento previo y genotipo 1b del VHC (n = 419) (14). 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 y dasabuvir sin ribavirina, también se evaluó para la no inferioridad con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir más ribavirina, utilizando un margen de no inferioridad del 10,5%. RVS12 con un porcentaje de no inferioridad del 99,5% (IC del 95% 98,6 a 100,0) y 99% (IC del 95% 97,7 a 100,0) de los pacientes que recibieron ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con 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/peginterferón/ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1b-VHC 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 (19).

Los efectos adversos del tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir son generalmente de gravedad leve, y más comúnmente consisten en fatiga, dolor de cabeza, náuseas y diarrea. El riesgo de efectos adversos es mayor si la ribavirina está 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 antivirales de acción directa 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 de eventos adversos y eventos adversos serios con estas nuevas moléculas en comparación con el PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: Ombitasvir-paritaprevir-ritonavir cuesta £ 10,733.33 IVA excluido para el suministro de 28 días. El coste total de 12 semanas y un curso de 24 semanas de ombitasvir-paritaprevir-ritonavir son 32.200 (ambos IVA excluido: 2015) £ 64.400 y £ respectivamente. Dasabuvir cuesta £ 933.33 sin IVA para el suministro de 28 días. El coste total de 12 semanas y un curso de 24 semanas de dasabuvir son 3100 y £ 6200 (ambos IVA excluido: febrero de 2015) respectivamente. Los costos pueden variar en diferentes entornos, debido a descuentos negociados de compra (17).

7.2.2 Ledipasvir + sofosbuvir

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

7.2.2.1 Resumen de evidencia

Dos revisiones sistemáticas de alta calidad identificadas evaluaron la efectividad del uso de esquemas con sofosbuvir (SOF) + ledipasvir (LDV) en el tratamiento de personas con hepatitis C. La primera, fue llevada a cabo en Canadá en 2012, e incluyó 13 ensayos clínicos, con el objetivo de evaluar el uso de ledipasvir (LDV) + sofosbuvir (SOF) con o sin interferón pegilado / ribavirina (peg-IFN/RBV), para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados (20). La segunda, fue realizada en China en 2016, con el objetivo de evaluar la efectividad de los diferentes antivirales de acción directa, incluyendo LDV + SOF + peg-IFN/RBV, en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados (21). Los resultados de estas revisiones mostraron que el uso de LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV no tuvo diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo (21) (Calidad de la evidencia moderada), en tanto que el LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con LDV + SOF, tampoco mostró beneficio en términos de este desenlace (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) (20) (Calidad de la evidencia moderada).

7.2.2.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: Una combinación de dosis fija de ledipasvir + sofosbuvir ha sido autorizada en la Unión Europea para los adultos con infección por VHC de genotipo 1 (VHC-1), HCV-3 o HCV-4. Ledipasvir se dirige a la proteína del VHC NS5A, mientras que el sofosbuvir inhibe la HCV RNA polimerasa NS5B. El ledipasvir + sofosbuvir no se ha comparado directamente con otros medicamentos antivirales. No se dispone de información sobre su capacidad para prevenir complicaciones hepáticas, incluso en pacientes con cirrosis. En cuatro ensayos clínicos, que incluyeron más de 1800 pacientes no tratados previamente infectados con VHC-1, un esquema de 12 semanas de ledipasvir + sofosbuvir presentó una RVS en casi todos los casos. Este resultado es mejor que el reportado con regímenes basados en peginterferón alfa. En cuatro ensayos que incluyeron más de 900 pacientes infectados por el VHC-1, en los que habían fracasado los tratamientos que incluyen peginterferón alfa, un esquema de 24 semanas de ledipasvir + sofosbuvir dio como resultado una RVS en casi todos los casos, lo cual muestra beneficio

en comparación con lo reportado con peginterferón alfa + ribavirina + inhibidor de proteasa, con base en comparaciones indirectas. En estos ensayos, un esquema de 24 semanas de la combinación ledipasvir + sofosbuvir fue efectivo en casi todos los pacientes con cirrosis compensada. El mismo tratamiento también mostró mayor eficacia en un ensayo no controlado en 337 pacientes infectados por el VHC-1 con cirrosis descompensada o que se habían sometido a un trasplante de hígado. Los datos comparativos sobre los efectos adversos del ledipasvir + sofosbuvir se basan principalmente en un ensayo controlado, doble ciego, que incluyó 155 pacientes. En general, los efectos adversos graves fueron poco frecuentes en este y otros ensayos. Los principales efectos adversos fueron cefalea, fatiga, trastornos del sueño, irritabilidad y elevaciones de lipasa. Hipertensión, trastornos musculares y disnea fueron otros efectos adversos observados. Trastornos de la conducción cardíaca y bradicardia han sido reportados con el uso concomitante de sofosbuvir y amiodarona. A partir del año 2015 el tratamiento con ledipasvir + sofosbuvir es de primera elección debido a su eficacia virológica, a pesar de sus efectos adversos poco documentados.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: Para la estimación de los resultados económicos de salud para LDV/SOF en comparación con los tratamientos actuales en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, en Estados Unidos, se desarrolló un árbol de decisiones y un modelo de Markov. El modelo capturó los resultados para varios esquemas de tratamiento LDV/SOF con comparadores, incluyendo los resultados de salud a largo plazo, el número necesario para tratar, años de vida ganados, años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados, estimación de la razón de costo efectividad incremental y costos por la RVS. LDV/SOF disminuyó el número de casos de enfermedad hepática avanzada por 0-93%, en comparación con los regímenes actuales o ningún tratamiento, en pacientes sin tratamiento previo. En la experiencia con los esquemas peg-IFN y ribavirina (peg-IFN/RBV) o un inhibidor de la proteasa (PI) + peg-IFN/RBV vs tratamiento con LDV/SOF, el tratamiento disminuyó la incidencia de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada en la mayoría de los casos analizados, excepto SOF + SMV. Para todos los sub-grupos de pacientes, LDV/SOF se asoció con mayores costos de un año por RVS y, con respecto a la vida útil, los costos incrementales por AVAC ganado, fue dominante o el tratamiento más rentable. En general, el inicio del tratamiento en las primeras etapas de la fibrosis hepática resultó en la mejora de los resultados económicos. LDV/SOF se asoció, a corto y largo plazo, con mejores relaciones de costo efectividad, en comparación con las terapias actuales para los pacientes en todos los estadios de la enfermedad.

7.2.3 Daclatasvir + sofosbuvir

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

daclatasvir + sofosbuvir por 12 semanas.

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

7.2.3.1 Resumen de evidencia

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 sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento de la hepatitis C crónica (22). En este estudio, el uso de SOF + DCV + RBV por 12 semanas mostró ser efectivo y seguro en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, en términos de RVS a las 12 semanas (Proporción: 95%), RVS a las 24 semanas (Proporción: 93%), eventos adversos (Proporción: 93%), y eventos adversos serios (Proporción: 0%) (22) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, el SOF + DCV + RBV por 24 semanas mostró los siguientes resultados de seguridad y efectividad: RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 90%, eventos adversos serios en 7% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF + DCV por 12 semanas en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 95%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 2% (22) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, el SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

El tratamiento con SOF por 7 días y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo mostró RVS a las 12 semanas en 100%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

7.2.3.2 Razones para la recomendación

Balace de beneficios y daños: Debido a los resultados del tratamiento con la combinación DCV/SOF para genotipos 1 y 3 del VHC, observados en ensayos clínicos de fase II, se evaluó (26) esta doble combinación sin RBV en un estudio de fase III (ALLY-3) (22) 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 DCV más 400 mg de SOF, 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. Sin embargo, la presencia de cirrosis influyó negativamente en los resultados del tratamiento, lo que se evidenció con el resultado de RVS12, que fue del 63% en pacientes con cirrosis (n = 20/32) en comparación con el 96% en el resto (n = 105/109). 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.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: Se estima que los regímenes basados en daclatasvir, vs. telaprevir en combinación con interferón pegilado α + ribavirina (peg-IFN/RBV), boceprevir en combinación con peg-IFN/RBV, es eficiente en comparación con ningún tratamiento, estableciendo una razón de costo efectividad incremental: £ 3715- £ 15 408). La relación costo-efectividad incremental de los regímenes basados en daclatasvir vs. regímenes emergentes (basados en sofosbuvir o simeprevir) es menos consistente, pero fue dominante o rentable (Intervalo de relación costo-efectividad incremental: 1394 £ £ 28 393).

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

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

7.2.4.1 Resumen de evidencia

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 sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento de la hepatitis C crónica (19). En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, los resultados del uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas fueron: RVS a las 12 semanas en 95%, eventos adversos de cualquier tipo en 95%, eventos adversos serios en 5% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

En este grupo de pacientes, el SOF + DCV por 24 semanas mostró RVS a las 12 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 0% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

7.2.4.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: Un estudio publicado por Sulkowski MS et al, en el año 2014, evaluó la efectividad del daclatasvir más sofosbuvir en pacientes infectados con VHC de genotipo 1, 2, o 3, tratados o no tratados previamente (22). 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 peginterferón alfa-ribavirina). En total, 211 pacientes recibieron tratamiento. El criterio principal de valoración fue la RVS (un nivel de ARN del VHC <25 UI por ml) en la semana 12 después del final del tratamiento. Entre los pacientes con infección por genotipo 1, el 98% de los 126 pacientes no tratados previamente y 98% de los 41 pacientes tratados previamente, sin una respuesta virológica sostenida con inhibidores de la proteasa del VHC, tuvieron RVS a las 12 semanas después del final del tratamiento. Un total de 92%, de 26 pacientes con infección por genotipo 2, y 89%, de 18 pacientes con infección por genotipo 3, tuvo una RVS en la semana 12. Se observaron altos porcentajes de RVS a las 12 semanas en los pacientes con HCV 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. El daclatasvir oral una vez al día más sofosbuvir se asoció con altos porcentajes de RVS en los pacientes infectados con VHC de genotipo 1, 2 o 3, incluyendo los pacientes sin respuesta al tratamiento previo con telaprevir o boceprevir.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

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

7.3 Esquemas alternativos para el tratamiento de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1

7.3.1 Daclatasvir + asunaprevir

10. 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.

7.3.1.1 Resumen de evidencia

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 (DCV) + asunaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica de genotipo 1b (23). El estudio incluyó pacientes no tratados previamente, pacientes quienes no respondieron previamente a regímenes con peg-IFN/RBV y pacientes quienes son 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 DCV + 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 (Calidad de la evidencia moderada).

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

7.3.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: En un estudio fase III publicado por Michael Manns en el año 2014 (HALLMARK-DUAL Study) (23), 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 peginterferón alfa más ribavirina (82%), o los que fueron intolerantes a peginterferón alfa o ribavirina, o ambos (83%).

En este estudio, la respuesta al tratamiento fue similar en pacientes con o sin cirrosis. La tasa de RVS12 en pacientes con recuentos basales de plaquetas entre 50×10^9 células por L y menos de 90×10^9 células por L fue alta (71%), pero inferior que en los pacientes sin trombocitopenia (86%), no obstante, el tamaño de la muestra fue pequeño. Esta diferencia podría estar asociada con cirrosis o con hipertensión portal, lo que podría resultar en una menor exposición de medicamentos hepáticos.

La proporción de fracasos virológicos con daclatasvir más asunaprevir, mostraron beneficios en el tratamiento, teniendo en cuenta los resultados de un estudio cruzado de sofosbuvir más ribavirina en grupos de pacientes similares, con genotipos del VHC 1-3. 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.

Daclatasvir más 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 antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: En un estudio publicado por Vargas CL en el año 2015, se evaluó la razón de costo efectividad del esquema DCV/asunaprevir en Chile (24). En este estudio se mostró dominancia extendida frente al resto de inhibidores de la proteasa. La razón de costo – efectividad incremental (RCEI) de DCV/ASV en comparación con peg-IFN/RBV, fue de US \$ 16.635/QALY, a un precio total de tratamiento de US \$ 77.419; US \$ 11.581/QALY a un precio de US \$ 58.065; US \$ 6.375/QALY a un precio de US \$ 38.710; y US \$ 1,364/QALY a un precio de US \$ 19.355. La probabilidad de la relación costo-efectividad a un precio de US \$ 38.710 fue del 91,6%, mientras que se observó una probabilidad del 21,43% de que el DCV/asunaprevir domine peg-IFN/RBV, si el precio total del tratamiento es de US \$ 19.355. Aunque los resultados son sensibles a ciertos parámetros, la RCEI no aumentó por encima del umbral recomendado de 1 producto interno bruto (PIB) per cápita. Por lo tanto DCV/asunaprevir puede considerarse costo-efectivo a cualquier precio del rango estudiado.

7.3.2 Simeprevir + sofosbuvir

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

Este esquema **no** se debe usar en pacientes con genotipo 1a quienes tienen cirrosis y polimorfismo Q80K.

(Recomendación condicional, calidad de la evidencia moderada)

7.3.2.1 Resumen de evidencia

Un ensayo clínico fase III, realizado en Estados Unidos en 2014, con 167 sujetos incluidos, evaluó la efectividad y seguridad del uso de simeprevir (SMV) + sofosbuvir (SOF), con o sin ribavirina (RBV), en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados (25). En este estudio, el uso de SMV + SOF por 24 semanas con RBV en pacientes de genotipo 1 tratados previamente mostró RVS a las 12 semanas en 79%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de

cualquier tipo en 94% y eventos adversos serios en 6% (25) (Calidad de la evidencia moderada).

El SMV + SOF por 24 semanas sin RBV en pacientes de genotipo 1 tratados previamente tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de cualquier tipo en 94% y eventos adversos serios en 3% (25) (Calidad de la evidencia moderada).

El esquema de SMV + SOF por 12 semanas sin RBV pacientes de genotipo 1 tratados previamente mostró RVS a las 12 semanas en 93%, y en pacientes con o sin tratamiento previo, eventos adversos de cualquier tipo en 71%, sin eventos adversos serios (25) (Calidad de la evidencia moderada).

7.3.2.2 Razones para la recomendación

Balace de beneficios y daños: Un ensayo clínico de fase III evaluó la efectividad de simeprevir más sofosbuvir para el tratamiento de pacientes con infección por hepatitis C genotipo 1 sin tratamiento previo o tratados previamente, sin respuesta, con interferón pegilado y ribavirina (25).

Este estudio incluyó pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, quienes previamente no respondieron al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, y pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes fueron asignados al azar en una relación 2: 2 y 1: 1 para recibir 150 mg de simeprevir y 400 mg de sofosbuvir al día durante 24 semanas, con (grupo 1) o sin (grupos 2) ribavirina, o durante 12 semanas con (grupo 3) o sin (grupo 4) ribavirina. Los pacientes fueron divididos en dos cohortes: anteriores no respondedores con puntuaciones METAVIR F0-F2 (cohorte 1) y no respondedores previos o no tratados previamente con puntuaciones METAVIR F3-F4 (cohorte 2). El desenlace principal fue la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas después de terminar el tratamiento (RVS12). El análisis se realizó por intención de tratar. Los datos de seguridad de las cohortes 1 y 2 se combinaron para el análisis.

En el estudio se reclutaron 168 pacientes de los cuales 167 comenzaron el tratamiento (n = 80 en la cohorte 1 y n = 87 en la cohorte 2). La RVS12 fue alcanzada en 92% de los pacientes (95% IC 81 a 96) en la cohorte 1, y 94% (95% IC 87 a 98) en la cohorte 2. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, cefalea y náuseas. Se observaron eventos adversos grado 4 en uno de 54 pacientes (2%) en cada uno de los grupos. Cuatro pacientes (2%) abandonaron todo el tratamiento del estudio debido a eventos adversos, tres antes de la semana 12.

Con base en estos resultados, los miembros del GDG consideraron que los beneficios del tratamiento con este esquema en pacientes con hepatitis C crónica por genotipo 1, son superiores a los observados históricamente con esquemas basados en interferón, y superan los potenciales riesgos.

Consideraciones sobre los recursos: En un estudio publicado por Mar J et al, en el año 2016 (26) se evaluó la relación de costo-efectividad en España, del tratamiento con simeprevir y sofosbuvir, para hepatitis C crónica de genotipo 1, en pacientes con niveles F3-F4 de la fibrosis, de acuerdo con los resultados del estudio COSMOS. En el estudio se utilizó un modelo de Markov, incluyendo costos y resultados clínicos desde el inicio de la terapia. En el modelo, la progresión fue simulada junto a los diferentes estados de salud de la enfermedad hepática crónica asociada con la hepatitis C, utilizando toda la vida

como horizonte temporal. Los esquemas de tratamiento de 12 semanas estuvieron por debajo del umbral de € 40.000 por año de vida ajustado por calidad. Por el contrario, a pesar de la reducción de costos del 50%, el esquema de 24 semanas demostró un nivel limitado de eficiencia en comparación con la disposición a pagar en España.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

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

7.4.1 Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado α

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

7.4.1.1 Resumen de evidencia

Dos revisiones sistemáticas de alta calidad identificadas, evaluaron la efectividad y seguridad del uso de boceprevir (BOC) + ribavirina + IFN pegilado α (peg-IFN/RBV), para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados. La primera de éstas fue realizada en México en 2015, e incluyó 33 estudios, dentro de los que se enfocaron ensayos clínicos controlados y estudios observacionales (27). La segunda revisión fue llevada a cabo en Estados Unidos en 2014, e incluyó 10 ensayos clínicos controlados) (28).

Los resultados de estas revisiones mostraron que el uso de BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.95, IC 95% 1.70 a 2.22) (27) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV mostró mejor RVS a las 24 semanas (OR 2.93, IC 95% 1.12 a 7.36) (21) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.70, IC 95% 1.56 a 1.86) (28) (Calidad de la evidencia alta), sin diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.28, IC 95% 0.99 a 1.66) (28) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, el uso de BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 2.98, IC 95% 2.29

a 3.87) pero más frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.81, IC 95% 1.05 a 3.14) (28) (Calidad de la evidencia alta).

7.4.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: Los datos de este análisis destacan el beneficio del tratamiento con boceprevir junto con peginterferón/ribavirina en comparación con peginterferón/ribavirina solamente, particularmente entre aquellos con alta carga viral basal. Los resultados de los estudios realizados, independientemente del nivel de pretratamiento de la viremia, mostraron tasas de RVS mayores en los pacientes que recibieron BOC junto con peginterferón/ribavirina que en los que recibieron interferón pegilado/ribavirina. Esta observación fue consistente, independientemente de los antecedentes de tratamiento previo. Las proporciones de RVS fueron generalmente más altas en los pacientes con carga viral basal <1 millón de UI / ml, en comparación con aquellos con una mayor carga viral; sin embargo, el aumento de la carga viral basal pretratamiento > 1 millón de UI / ml, no estuvo inversamente relacionada con la respuesta virológica.

A pesar de que la efectividad observada del uso de este esquema en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, en comparación con esquemas basados en peginterferon y RBV, la frecuencia de eventos adversos serios es similar con estos últimos, siendo significativamente mayor que los observados con otros esquemas libres de interferón. Por lo anterior, los miembros del GDG consideraron que, en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, el beneficio del uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado α , no supera los riesgos potenciales y por lo tanto es un esquema que no debe ser utilizado.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: En un estudio publicado por Elbasha EH y cols en el año 2013 (29), se evaluaron los resultados clínicos a largo plazo y la razón de costo efectividad de las estrategias terapéuticas utilizando BOC con peginterferón más ribavirina (peg-IFN/RBV), en comparación con la peg-IFN/RBV sola, para tratar la infección por VHC de genotipo 1 en Portugal. Se planteó un modelo de markov para proyectar los costos de vida útil previstos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Las estrategias terapéuticas basadas en boceprevir mostraron diferencia en función de si o no, el paciente fue tratado con anterioridad, independientemente de si el paciente tuvo cirrosis compensada.

En comparación con el tratamiento con peg-IFN/RBV solo, se proyectaron los regímenes basados en boceprevir para reducir la incidencia de por vida de la enfermedad hepática avanzada, el trasplante de hígado y la muerte relacionada con hepatitis por 45-51% y aumentar la esperanza de vida por 2.3-4.3 años. Aunque la adición de BOC aumentó los costos de tratamiento por € 13,300- € 19,700, la reducción de la carga de la enfermedad

con una disminución de € € 5,400- 9,000 en costos descontados del estado de salud y un aumento de 0,68 a 1,23 en los AVAC descontados por paciente. Las razones de costo-efectividad incremental de los regímenes basados en boceprevir en comparación con la peg-IFN/RBV, en pacientes previamente tratados y no tratados, fueron € 11.600 / AVAC y € 8.700 / AVAC, respectivamente. Los resultados fueron más sensibles a las variaciones en las tasas de respuesta virológica sostenida, las tasas de descuento y la edad al tratamiento.

No se identificaron evaluaciones económicas que evalúen la razón de costo-efectividad del uso de esquemas basados en BOC, en comparación con regímenes libres de interferón.

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2, se debe evaluar la exposición previa a tratamientos con IFN o ribavirina, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

7.5.1 Sofosbuvir + ribavirina

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta)

7.5.1.1 Resumen de evidencia

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 (SOF) + ribavirina (RBV) con o sin interferón pegilado (30).

Los resultados de esta revisión mostraron que en pacientes con genotipo 2, con o sin tratamiento previo, el uso de SOF + RBV (12 semanas), en comparación con no tratamiento, tuvo beneficio en términos de falla de la RVS (RR 0.08, IC 95% 0.06 a 0.12) (30) (Calidad de la evidencia alta).

El uso de SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42) (Calidad de la evidencia muy baja) (30).

7.5.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: El GDG concluyó que los beneficios del uso de sofosbuvir superaron plenamente los potenciales riesgos. La efectividad de sofosbuvir ya sea solo con RBV, o con RBV y PEG-IFN, mostró proporciones más altas de RVS y una tasa baja de eventos adversos asociados al sofosbuvir. Las personas infectadas con VHC de genotipos 1 y 2 podrían beneficiarse de una duración más corta de PEG-IFN, y aquellas infectadas con VHC de genotipos 2 y 3 podrían evitar todas las dificultades y toxicidades asociadas al PEG-IFN; no se identificaron eventos adversos en las pruebas clínicas. El grupo notó que estos resultados se basan en un pequeño número de estudios con relativamente pocos participantes (un total de cerca de 3.000 personas han recibido sofosbuvir en varios ensayos de sofosbuvir de fases 2 y 3). Aunque los datos se obtuvieron de pruebas llevadas a cabo en América del Norte y de Europa, éstas incluyeron personas de origen asiático o africano. No se notaron diferencias en la respuesta al tratamiento o al perfil de seguridad en estas personas. El grupo también notó que estos estudios no incluyen varios subgrupos importantes, en especial pacientes previamente tratados con infección por VHC de genotipo 1 y existen muy pocos datos disponibles acerca de pacientes con VHC de genotipos 5 y 6.

Valores y preferencias: El grupo consideró que el sofosbuvir sería aceptable para los pacientes debido a la tasa RVS más alta esperada y a la conveniencia de un tratamiento más corto. La introducción de fármacos antivirales de acción directa ha cambiado la expectativa de los pacientes con Hepatitis C, en términos de sobrevida y mortalidad. 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Los pacientes con infección de genotipo 2 o 3 también se beneficiarían de un régimen exclusivamente oral con pocos efectos secundarios. Sin embargo, para los pacientes con genotipo 1 o 4 la aceptabilidad podría disminuir debido al hecho de que el sofosbuvir debe administrarse con RBV y PEG-IFN, exponiéndolos así a la inconveniencia de la inyección de IFN y a la toxicidad de estos dos medicamentos.

Consideraciones sobre los recursos: En el momento de la reunión del GDG, la información de precios del sofosbuvir estuvo disponible únicamente para los EEUU, donde el precio para un solo tratamiento de 12 semanas fue de US\$ 84.000. Es claro que el alto precio actual del medicamento puede ser una barrera significativa para su implementación. El productor ha expresado que está “desarrollando un programa de acceso al tratamiento de la hepatitis C, focalizándose en aquellos países que tienen la mayor carga de VHC”. Sin embargo, hasta ahora hay pocos datos disponibles (178).

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

7.6.1 Daclatasvir + sofosbuvir

14. 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.

7.6.1.1 Resumen de evidencia

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 sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento de la hepatitis C crónica (22). Los resultados de este estudio mostraron que en pacientes de genotipo 2 – 3, sin tratamiento previo, el uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas, tuvo RVS a las 12 semanas en 86%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de cualquier tipo en 90%, y eventos adversos serios en 7% (22) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF por 7 días, y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 88%, RVS a las 24 semanas en 88%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

7.6.1.2 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 DCV/SOF, con base en los resultados en términos de RVS12 y de eventos adversos observados.

Los miembros del GDG consideraron que los beneficios evidenciados del tratamiento con DCV/SOF 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 SOF/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 antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: No se encontraron estudios económicos que evaluarán la costo-efectividad de la implementación del esquema daclatasvir + sofosbuvir, en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C genotipo 2. Sin embargo, se puede considerar la evidencia indirecta encontrada de la efectividad, seguridad y costo-efectividad en los pacientes con infección por hepatitis C genotipo 1 y 4 enunciada en la sección anterior. Con base en esto, se considera necesario el desarrollo de estudios económicos en este escenario clínico, para poder constituir evidencia consistente que sustente la toma de decisiones.

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

Punto de buena práctica

- ✓ En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3, se debe evaluar la exposición previa a tratamientos con IFN o ribavirina, y la presencia de cirrosis, para definir la duración del tratamiento y la necesidad de ribavirina (Ver Tabla 1).

7.7.1 Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

7.7.1.1 Resumen de evidencia

Una revisión sistemática de la literatura en pacientes de genotipo 3 con o sin tratamiento previo, el esquema de SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento mostró menor falla de la RVS (RR 0.51, IC 95% 0.46 a 0.57) (Calidad de la evidencia moderada) (31), no obstante, el esquema de SOF + RBV (24 semanas) en comparación con no tratamiento, mostró un mayor beneficio en este desenlace (RR 0.15, IC 95% 0.11 a 0.20) (Calidad de la evidencia alta) (31).

El uso de SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42) (Calidad de la evidencia muy baja) (31).

7.7.1.2 Razones para la recomendación

Balance de beneficios y daños: Sofosbuvir es un medicamento primero de su clase. Es un análogo de nucleótido (NA) inhibidor de la polimerasa potente, que actúa como un terminador de cadena dentro del sitio catalítico de la polimerasa NS5B. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), aprobaron sofosbuvir para el tratamiento del VHC, en combinación con PEG-IFN o en combinaciones sin IFN, ya sea con RBV u otros DAA ².

Un régimen triple de SOF (400 mg al día) más peg-IFN/RBV durante 12 semanas se estudió en la *estrella solitaria-2*, estudio de fase Ib. Se trataron 23 pacientes con VHC de genotipo 2-3, con tratamiento previo, incluyendo 14 con cirrosis, de los cuales el 96% (22/23) lograron una RVS (31).

² <http://www.infohep.org/Two-new-hepatitis-C-drugs-recommended-for-US-approval/page/78679/>

Más del 93% de pacientes con VHC de genotipo 2-3 alcanzaron RVS en tres grandes ensayos clínicos fase III (FISSION, POSITRON y VALENCIA) con este régimen durante 12 semanas (27-29). Además, el estudio FISSION (n=496) mostró que SOF más RBV durante 12 semanas fue significativamente más efectivo que el estándar de peg-IFN/RBV durante 24 semanas (31) en pacientes naive infectados por el virus de la hepatitis C, genotipo 2 y 3. En estos tres estudios de tratamiento de 30 pacientes sin tratamiento previo con cirrosis, 28 (93%) alcanzaron RVS con un régimen de 12 semanas. Con base en los resultados de estos ensayos, tanto la FDA y EMA aprobaron sofosbuvir y RBV durante 12 semanas en todos los pacientes sin tratamiento previo del VHC-2. Los mismos resultados se obtuvieron en un ensayo de pacientes coinfectados con VIH y VHC con una tasa de RVS del 88% en los pacientes VHC-2 (31).

En el estudio FUSION, 68 pacientes con VHC de genotipo 2 -3 que fracasaron antes al tratamiento con peg-IFN/RBV, fueron aleatorizados para recibir SOF más RBV durante 12 o 16 semanas (31). La proporción de RVS fue similar en ambos grupos, en los 49 pacientes sin cirrosis: 96% después de 12 semanas y 100% después de 16 semanas de tratamiento. Por otra parte, la RVS en los 19 pacientes con cirrosis fue del 60% después de 12 semanas y 78% después de 16 semanas, lo que sugiere que un tratamiento más prolongado podría mejorar la SVR. Por otra parte, en el estudio VALENCE, en el que los pacientes con VHC de genotipo 2-3 fueron tratados durante 12 semanas, la RVS fue del 78% en los nueve pacientes con cirrosis tratados previamente (31).

En este grupo de pacientes el uso de SOF + ribavirina + IFN pegilado α 2a (peg-IFN/RBV) por 12 semanas, mostró beneficios en comparación con SOF + RBV por 24 semanas. Con base en estos resultados, los miembros del GDG consideraron que los beneficios del tratamiento con este régimen en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3, superan los potenciales riesgos, por lo cual debe ser recomendado.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

7.7.2 Daclatasvir + sofosbuvir

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

(Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada)

7.7.2.1 Resumen de evidencia

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 sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) con o sin ribavirina (RBV) para el tratamiento de la hepatitis C crónica (22). En los resultados de este estudio, en pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo, el uso de SOF + DCV + RBV por 24 semanas, mostró RVS a las 12 semanas en 86%, RVS a las 24 semanas en 93%, eventos adversos de cualquier tipo en 90%, y eventos adversos serios en 7% (22) (Calidad de la evidencia moderada). En esta población, SOF + DCV por 24 semanas tuvo RVS a las 12 semanas en 93%, RVS a las 24 semanas en 100%, eventos adversos de cualquier tipo en 93%, y eventos adversos serios en 14% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

El uso de SOF por 7 días, y luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes de genotipo 2 - 3 sin tratamiento previo, mostró RVS a las 12 semanas en 88%, RVS a las 24 semanas en 88%, eventos adversos de cualquier tipo en 81%, y eventos adversos serios en 6% (22) (Calidad de la evidencia moderada).

7.7.2.2 Razones para la recomendación

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

La FDA de los Estados Unidos aprobó el uso de Daclatasvir más sofosbuvir para la terapia antiviral de la infección por VHC de genotipo 3 en julio de 2015.

Los beneficios del tratamiento con SOF + DCV en este grupo de pacientes, es consistente con los reportados para aquellos con infección crónica por VHC de genotipo 2 discutidos previamente, razón por la cual los miembros del GDG consideraron que los beneficios de esta opción terapéutica sobrepasan los potenciales riesgos, y que SOF + DCV debe ser recomendado para el tratamiento de pacientes infectados por VHC genotipo 3.

Consideraciones sobre los recursos: Un estudio de costo efectividad publicado por Moshyk A y colaboradores en el año 2016 (32) tuvo como objetivo evaluar la razón de costo-efectividad de dos nuevos regímenes orales sin interferón, para el tratamiento de pacientes con VHC de genotipo 3: Daclatasvir más sofosbuvir (DCV + SOF) y sofosbuvir más ribavirina (SOF + RBV), desde el punto de vista del sistema de salud canadiense. Se planteó un modelo de Markov para comparar el efecto de diferentes estrategias de tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad y los costos asociados en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La efectividad clínica, los costos y las probabilidades de transición de calidad de vida relacionada con la salud, se basaron en la literatura científica publicada. Los resultados evidenciaron, en pacientes sin tratamiento previo, que los años de vida ajustados por calidad esperados (AVAC) para los regímenes sin interferón fueron mayores para DCV + SOF y SOF + RBV en comparación con la de peg-IFN + RBV. Los costos esperados fueron mayores para DCV + SOF (\$ 170.371) y SOF + RBV (\$ 194.776) frente al régimen de peg-IFN + RBV (\$ 90.905). En comparación con peg-IFN + RBV, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) fue de \$ 120.671 y \$ 135.398 por AVAC para DCV + SOF y SOF + RBV, respectivamente. En pacientes con tratamiento previo, el esquema de DCV + SOF dominó el régimen de SOF + RBV. El análisis de sensibilidad probabilístico indicó una probabilidad del 100% de que un régimen

de DCV + SOF sea más costo-efectivo en pacientes con tratamiento previo, en el contexto del sistema de salud canadiense.

Se concluyó que daclatasvir más sofosbuvir es una opción segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con infección por hepatitis C genotipo 3, y que este régimen puede ser considerado una opción costo-efectiva después de un tratamiento de primera línea con peg-IFN/RBV.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

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

7.8.1 Sofosbuvir + ribavirina

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

(Recomendación condicional, calidad de la evidencia alta)

7.8.1.1 Resumen de evidencia

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 (SOF) + ribavirina (RBV) con o sin interferón pegilado (31). De acuerdo con los resultados de esta revisión, en pacientes de genotipo 3, con o sin tratamiento previo, el esquema de SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento, mostró menor falla de la RVS (RR 0.51, IC 95% 0.46 a 0.57) (Calidad de la evidencia moderada) (31). Sin embargo, el esquema de SOF + RBV (24 semanas) en comparación con no tratamiento, mostró un mayor beneficio en este desenlace (RR 0.15, IC 95% 0.11 a 0.20) (Calidad de la evidencia alta) (31).

No obstante el uso de SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas), mostró menor falla de la RVS (RR 0.42) (Calidad de la evidencia muy baja) (31).

7.8.1.2 Razones para la recomendación

Balance riesgo beneficio: Los pacientes con VHC genotipo 3, especialmente aquellos con enfermedad hepática avanzada, son una población desafiante en necesidad de

terapias eficaces y seguras. La evidencia mostró que en esta población la combinación de SOF + peg-IFN/RBV por 12 semanas ofrece beneficios en efectividad (menor falla de la RVS), clínicamente significativos, que justifican su uso. Sin embargo, el esquema SOF + RBV por 24 semanas, que mostró menor efectividad en el control de la enfermedad para pacientes con VHC de este genotipo, evidenció beneficios que superan los riesgos, y que sustentan su uso en pacientes que no son susceptibles de recibir INF.

Con base en estos resultados el GDG consideró que SOF + RBV es un esquema de tratamiento seguro y efectivo para los pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3, cuando no es posible la administración de peg-IFN/RBV.

Valores y preferencias: La introducción de fármacos antivirales de acción directa 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 PEG-IFN es mucho menor, lo que hace que el paciente se adhiera más fácilmente a los esquemas de tratamiento propuestos por el cuerpo médico. Los pacientes, así mismo, comparten su satisfacción por la estandarización de las dosis y la frecuencia de aplicación.

Consideraciones sobre los recursos: Un estudio de costo efectividad publicado por Moshyk A y colaboradores en el año 2016 (32) tuvo como objetivo evaluar la razón de costo-efectividad de dos nuevos regímenes orales sin interferón, para el tratamiento de pacientes con VHC de genotipo 3: Daclatasvir más sofosbuvir (DCV + SOF) y sofosbuvir más ribavirina (SOF + RBV), desde el punto de vista del sistema de salud canadiense. Se planteó un modelo de Markov para comparar el efecto de diferentes estrategias de tratamiento sobre la historia natural de la enfermedad y los costos asociados en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo. La efectividad clínica, los costos y las probabilidades de transición de calidad de vida relacionada con la salud, se basaron en la literatura científica publicada. Los resultados evidenciaron, en pacientes sin tratamiento previo, que los años de vida ajustados por calidad esperados (AVAC) para los regímenes sin interferón fueron mayores para DCV + SOF y SOF + RBV en comparación con la de peg-IFN + RBV. Los costos esperados fueron mayores para DCV + SOF (\$ 170.371) y SOF + RBV (\$ 194.776) frente al régimen de peg-IFN + RBV (\$ 90.905). En comparación con peg-IFN + RBV, la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) fue de \$ 120.671 y \$ 135.398 por AVAC para DCV + SOF y SOF + RBV, respectivamente. En pacientes con tratamiento previo, el esquema de DCV + SOF dominó el régimen de SOF + RBV.

7.9 Puntos generales de buena práctica clínica para el tratamiento de personas con hepatitis C crónica

Puntos de buena práctica

- ✓ El tratamiento de pacientes con coinfección VHC/VIH, debe realizarse teniendo en cuenta las mismas recomendaciones establecidas para población general, realizando una evaluación cuidadosa de las interacciones medicamentosas.

- ✓ El tratamiento para pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipos 4, 5 o 6, debe ser decidido por un hepatólogo, infectólogo o gastroenterólogo con experiencia en el manejo de hepatitis C, de acuerdo a las características de cada caso particular.
- ✓ El esquema de tratamiento para cada paciente debe ser formulado por un hepatólogo, infectólogo o gastroenterólogo 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.
- ✓ 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.

7.10 Ajustes para la implementación en el contexto colombiano

Aspectos en la prestación de servicios de salud

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

Aspectos en las funciones de los sistemas de salud

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

- a) Sistemas de información: El sistema de salud requiere mejoras en el sistema de información en términos de notificación y sistemas de vigilancia para enfermedades infecciosas tipo Hepatitis B, C y VIH. Así mismo en los sistemas de diagnóstico y procedimientos médicos individuales para conocer las ventajas y desventajas del proceso de prestación de servicios de salud y poder tomar decisiones informadas en el sistema.
- b) Financiamiento: Desarrollar un plan de financiamiento de nuevas tecnologías sanitarias para enfermedades de manejo crónico y la generación de nuevos

esquemas de tratamiento efectivo y seguro como lo es la hepatitis C. Fortalecer el FOSYGA para mejorar el proceso de compra de medicamentos de acuerdo a las necesidades poblacionales

- c) Aseguramiento: Garantizar la prestación de servicios de salud desde el punto de vista de la gestión administrativa de los procesos de atención. Implementar mecanismos de pago efectivos que garanticen la utilización y calidad de los servicios de salud.
- d) Rectoría: Regular los precios de entrada y de mercado de los nuevos medicamentos antivirales que demuestren ser efectivos y seguros para aumentar el acceso y la cobertura de los pacientes con hepatitis secundaria a la infección por hepatitis C que requieren tratamiento antiviral

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

7.11 Brechas de investigación

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

- Estimación de la carga de la enfermedad y seroprevalencia: El conocimiento de los genotipos circulantes y sus características virológicas y de resistencia antiviral son fundamentales para ofrecer manejos médicos dirigidos y más efectivos para los pacientes con hepatitis C.
- Estrategias efectivas de acceso al sistema de salud en población rural dispersa.
- Estudios de pruebas diagnósticas para la identificación de portadores sanos por el virus de la hepatitis C.
- Investigación en nuevos medicamentos antivirales efectivos y seguros para poblaciones de alto riesgo, infección concomitante con VIH y población pediátrica.

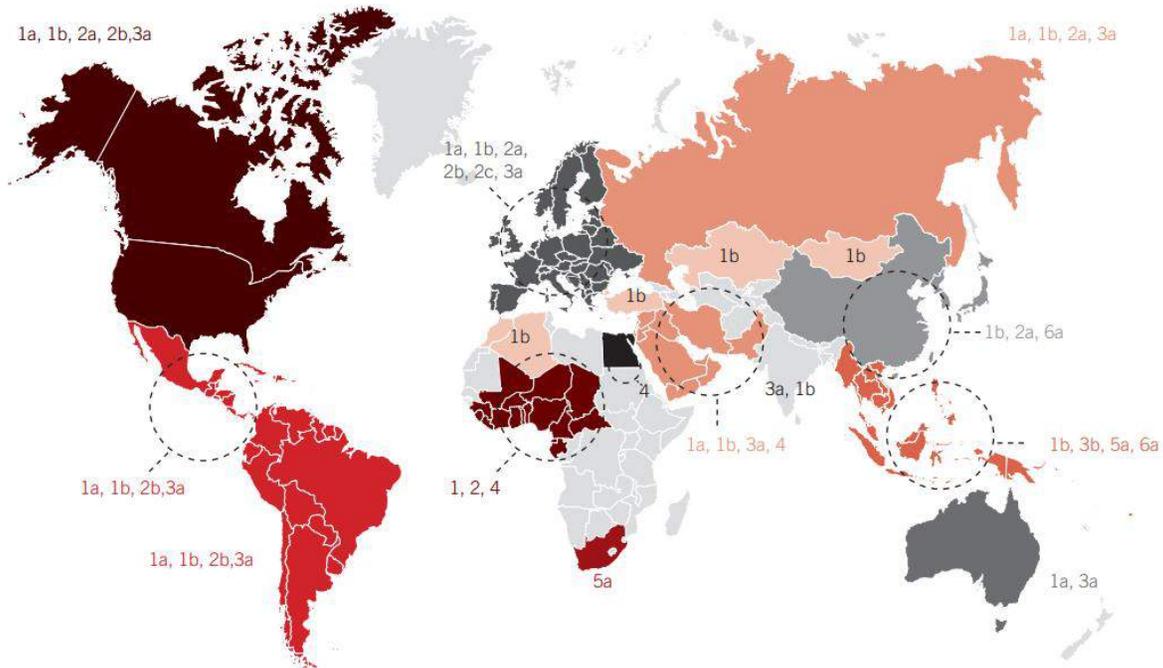
8. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Existe un número importante de consideraciones clínicas para el manejo de las personas con infección crónica por VHC. Algunas de ellas se han incluido en las recomendaciones analizadas en el Capítulo 7. Debido a la complejidad de las preguntas incluidas, el GDG no evaluó formalmente un número de consideraciones adicionales. Más bien, las recomendaciones, las guías y el folleto existentes se revisaron y se discutieron. Estos se presentan aquí para ayudar a los legisladores y a los profesionales médicos a considerar los componentes esenciales de los servicios para el tratamiento de la infección por VHC. La ruta típica del tratamiento de un paciente se muestra en la Figura 4..

8.1 Pruebas de genotipos

El virus de la hepatitis C es un pequeño virus de cadena positiva con envoltura ARN, que es de aproximadamente 9,6 kb de longitud. La secuencia genética se caracterizó por primera vez en 1989 (54) ubicando el virus en el género Hepacivirus dentro de la familia Flaviviridae (55,56). Tiene un genoma muy variable y múltiples genotipos y subgenotipos (57). La distribución de los genotipos y subgenotipos del VHC varía considerablemente en diferentes partes del mundo (Figura 3). En la mayoría de los países existe una mezcla de genotipos de VHC entre las personas con infección crónica por VHC). Ciertos medicamentos para el tratamiento del VHC (por ejemplo simeprevir) son activos solamente contra genotipos específicos, mientras que la duración del tratamiento con otros medicamentos debe ajustarse con base en el genotipo. Por lo tanto, es importante conocer el genotipo del paciente para determinar el régimen de tratamiento más apropiado. Ordinariamente, el análisis del genotipo se lleva a cabo siguiendo la secuenciación del 5'UTR (región no traducida) o de la región NS5b del genoma del VHC. La determinación del genotipo, sin embargo, es costosa y no está disponible en todas las partes. Cuando la información del genotipo no está disponible puede requerirse una toma de decisiones pragmática, teniendo en cuenta los genotipos comunes que circulan en la población afectada. Esta recomendación sería practicable solamente en países tales como Egipto en el que casi todas las personas están infectadas con un solo genotipo.

Figura 3. Distribución global de genotipos de VHC

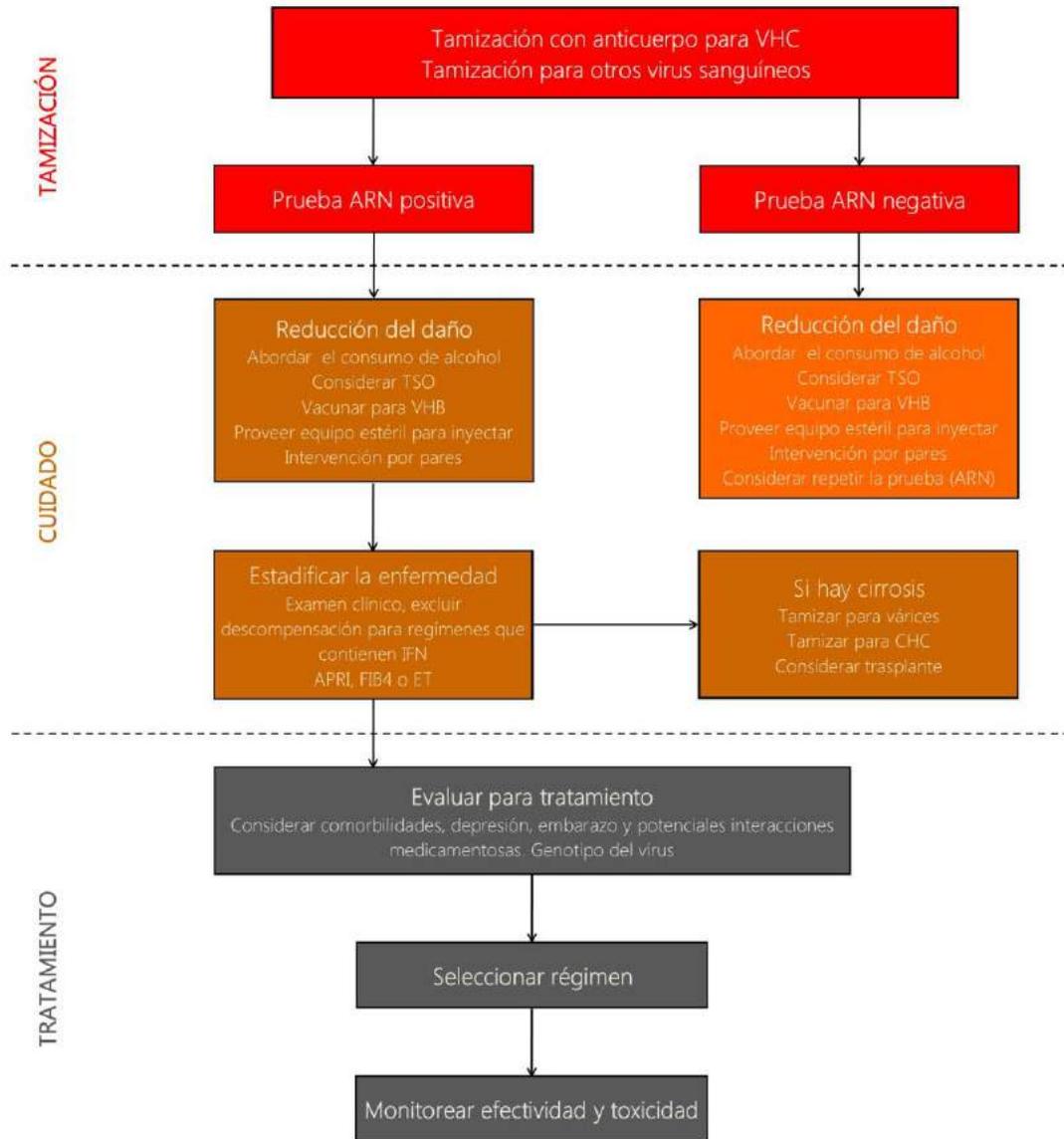


Tomado de: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; World Health Organization; 2014. **Fuente:** Hussain Z. Genomic heterogeneity of hepatitis viruses (A–E): role in clinical implications and treatment. In: Servideo G, editor. Practical management of chronic viral hepatitis. Rijeka, Croatia: InTech; 2013. (www.intechopen.com/books/practical-management-ofchronic-viral-hepatitis/genomic-heterogeneity-of-hepatitis-viruses-a-role-in-clinical-implications-and-treatment, accessed 10February 2014)

8.2 Prueba de la mutación Q80K

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

Figura 4. Ruta del tratamiento del paciente



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

8.3 Pruebas IL28B

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

La implementación de los programas de tratamiento para la infección por VHC en entornos de recursos limitados no requiere el uso de pruebas de pronóstico de marcadores (por ejemplo, pruebas IL28B) para predecir la respuesta al tratamiento con IFN.

8.4 Contraindicaciones del tratamiento con interferón o ribavirina

El tratamiento para la hepatitis C está contraindicado en personas con un número de enfermedades/situaciones. La

Tabla 8 las enumera con base en las guías de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) y por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver – EASL). El tratamiento de las personas que tienen cirrosis descompensada (Child–Pugh B o más alta) con IFN o PEG-IFN es riesgoso debido a que dichas personas pueden desarrollar infecciones que atenten contra su vida y a una descompensación acelerada que lleve a la muerte. Las mujeres embarazadas no deben recibir RBV ya que éste causa malformaciones fetales. Debido a este riesgo, se aconseja a las mujeres sexualmente activas en edad reproductiva y a sus compañeros hombres que utilicen anticoncepción doble (incluyendo condones con espermicida) durante la terapia y seis meses después de ella. Muchas personas tratadas con IFN desarrollarán depresión, que puede volverse más grave en aquellos con depresión pre-existente. Existen informes de suicidios entre personas que reciben terapia con IFN y por ello se requiere una selección cuidadosa de los pacientes en personas con depresión.

Tabla 8. Contraindicaciones de la terapia peg-IFN/RBV

Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none">• Depresión o psicosis no controladas• Epilepsia no controlada• Enfermedad autoinmune no controlada• Cirrosis descompensada (Child–Pugh \geqB7 o B6 en coinfección por VHC/VIH)• Embarazo o rechazo al uso de anticoncepción• Mujeres lactantes• Enfermedad médica grave concurrente incluyendo infecciones severas• Hipertensión con control deficiente• Falla cardíaca con control deficiente• Diabetes con control deficiente• Trasplante de órganos sólidos (excepto los receptores de trasplante de hígado)• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica• Edad por debajo de los 2 años

<ul style="list-style-type: none"> Hipersensibilidad a los medicamentos utilizados para tratar VHC
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> Índices hematológicos anormales: <ul style="list-style-type: none"> Hb <13 g/dL en hombres o <12 g/dL en mujeres Conteo de neutrófilos <1.5x10⁹/L Conteo de plaquetas <90x10⁹/L Creatinina sérica >1.5 mg/dL Hemoglobinopatías (drepanocitosis o talasemia) Enfermedad significativa de la arteria coronaria Enfermedad tiroidea no tratada

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

8.5 Monitoreo de reacciones adversas y respuesta al tratamiento

El monitoreo de las personas en tratamiento para VHC se requiere con el fin de prevenir y manejar la toxicidad, así como para evaluar la efectividad del tratamiento. La aplicación de las normas de interrupción cuando es improbable que un paciente responda a la terapia permite la cesación de terapia potencialmente tóxica y costosa. Los efectos secundarios varían desde leves hasta aquellos que ponen en riesgo la vida, y son detectados por el monitoreo en laboratorio y sobre la revisión clínica. Las contraindicaciones de la terapia con IFN o ribavirina se muestran en la

Tabla 8. Se llevó a cabo un informe técnico sobre el monitoreo durante el tratamiento como parte del proceso de desarrollo de la guía (Apéndice 5). En la Tabla 9 se muestra un resumen de los puntos de monitoreo en el tiempo.

Tabla 9. Puntos de monitoreo en el tiempo recomendados por la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y por la Asociación Europea de Estudio de Enfermedades Hepáticas (EASL) y literatura de registro de drogas

TOXICIDAD				EFICACIA			
Tiempo	FBC, Creatinina ALT	Función tiroidea	Adherencia-efectos secundarios	IFN/RBV	IFN/RBV/SMV	IFN/RBV/SOF	Esquemas sin IFN
Incidencia de efectos adversos (Rojo más)	Semana 0	X	X	X	X	X	X
	Semana 1 ^a	X		X			
	Semana 2 ^a	X		X			X ^e
	Semana 4	X		X	X	X	X
	Semana 8	X		X			
	Semana 12 EOT ^b	X	X	X	X	X	X
	Semana 24 EOT ^c	X	X	X	X	X	X
	Semana 36	X	X	X		X	
	Semana 48 EOT ^d	X	X	X	X	X	X ^d

TOXICIDAD				EFICACIA			
Tiempo	FBC, Creatinina ALT	Función tiroidea	Adherencia-efectos secundarios	IFN/RBV	IFN/RBV/SMV	IFN/RBV/SOF	Esquemas sin IFN
Semana 12 desp. EOT	X		X				X
Semana 24 desp. EOT	X		X	X	X	X	

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

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

- Puntos en el tiempo recomendados en EASL pero no en las guías AASLD. Se requiere monitoreo adicional 1-2 / semanalmente en pacientes con anemia de moderada a grave, trombocitopenia o neutropenia.
- Para los esquemas de 12 semanas (En el fin del tratamiento).
- Para los esquemas de 24 semanas (En el fin del tratamiento)
- Sofosbuvir EOT (fin de tratamiento) a las 48 semanas se puede considerar en pacientes con cirrosis en espera de un trasplante de hígado.
- Evaluación de adherencia

8.6 Monitoreo de toxicidad

El perfil de efectos secundarios del IFN (y del PEG-IFN) incluye depresión, fatiga, síntomas similares a la gripa, neutropenia, trombocitopenia, anemia, desbalance tiroideo (hiper o hipotiroidismo), disminución absoluta del conteo del células T CD4+ T en personas VIH positivas, alopecia, artralgia, anorexia, neumonitis y desórdenes oftalmológicos incluyendo retinopatía, hemorragias retinianas, exudados algodinosos, papiledema, neuropatía óptica, y obstrucción en arteria o vena retiniana (se recomienda un examen de ojos antes de iniciar la terapia con IFN). También puede haber interacciones marcadas con otros medicamentos en pacientes con comorbilidad. La RBV puede ocasionar anemia hemolítica y es teratogénica.

El simeprevir está asociado a foto sensibilidad y a erupciones cutáneas leves a moderadas, por lo cual se requieren medidas de protección solar y limitar la exposición al sol. Puede ocurrir hiperbilirrubinemia indirecta, pero el incremento en las concentraciones de bilirrubina es menor en pacientes que no reciben ribavirina (33).

El perfil de seguridad global de daclatasvir, ya sea en combinación con sofosbuvir, con o sin ribavirina o IFN, sugiere que los principales eventos adversos de este medicamento son fatiga, cefalea y náuseas (33).

La fatiga y la cefalea fueron los eventos adversos más frecuentes en pacientes tratados con sofosbuvir y ledipasvir. Cuando se administraron sofosbuvir y ledipasvir con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de ribavirina. La función renal debe ser controlada regularmente en pacientes que reciben sofosbuvir (33).

Con base en un análisis de seguridad integrado, prurito, fatiga, náuseas, astenia e insomnio fueron los eventos adversos más comunes reportados en ensayos clínicos con la combinación de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Se consideró que los eventos adversos más frecuentes estuvieron relacionados con ribavirina, a excepción del

prurito. Se observaron reducciones de hemoglobina consistentes con la hemólisis inducida por la ribavirina, y en gran parte resueltos en la semana cuatro luego del tratamiento. Las reducciones de hemoglobina pueden requerir disminuciones de la dosis de ribavirina (33).

Las personas con cirrosis están en alto riesgo de eventos adversos graves (40–57%), en particular anemia e infección (171,172). Por lo tanto, el monitoreo durante el tratamiento con IFN y RBV, con o sin terapia de IP, se recomienda en múltiples momentos (Tabla 9). El monitoreo en momentos adicionales es requerido por personas con evidencia de efectos secundarios y en personas en el riesgo más alto (por ejemplo, personas con cirrosis y coinfección con VIH, y aquellos en terapia con IP). Se recomienda el monitoreo adicional de la función hepática en personas con cirrosis, incluyendo albúmina, bilirrubina y coagulación: razón normalizada internacional (International Normalized Ratio - INR, por su nombre y sigla en inglés). Los pacientes con evidencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia requieren monitoreo 1–2 veces a la semana.

8.6.1 Coinfección por VHC/VIH

Las personas coinfectadas con VHC/VIH tratadas, que requieren tratamiento para VIH, deben recibir TAR compatible (Tabla 10) (177). Se recomienda a los médicos que verifiquen en línea las interacciones potenciales ya que se actualizan con frecuencia (<http://www.hep-druginteractions.org>)

Tabla 10. Interacciones de drogas en tratamiento para VIH y VHC

VIH ITIN	SMV	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D	Peg- IFN	RBV
Abacavir	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Didanosina	◆	◆	◆	◆	◆	■	●
Emitricitabina	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Estavudina	◆	◆	◆	◆	◆	■	■
Tenofovir	◆	◆	◆	■	◆	■	■
Zidovudina	◆	◆	◆	◆	◆	●	●
VIH-Inhibidores Proteasa	SMV	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D	Peg- IFN	RBV
Atazanavir	●	■	◆	◆	■	◆	■
Darunavir	●	◆	◆	◆	■	◆	◆
Fosamprenavir	●	■	◆	◆	■	◆	◆
Indinavir	●	■	◆	◆	●	◆	◆
Lopinavir	●	◆	◆	◆	■	◆	◆
Nelfinavir	●	◆	●	◆	■	◆	◆
Ritonavir	●	■	◆	◆	●	◆	◆
Saquinavir	●	■	◆	◆	■	◆	◆
Tipranavir	●	■	●	●	●	◆	◆
VIH ITINN	SMV	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D	Peg- IFN	RBV
Delavirdina	●	■	◆	◆	■	◆	◆
Efavirenz	●	■	◆	■	●	◆	◆
Etravirina	●	■	◆	◆	●	◆	◆
Nevirapina	●	■	◆	◆	●	◆	◆
Rilpivirina	◆	◆	◆	◆	■	◆	◆
VIH Entrada/Integrasa	SMV	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D	Peg- IFN	RBV

	LDV	IFN
Elvitegravir/cobicistat	●	◆
Maraviroc	◆	◆
Raltegravir	◆	◆

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

● Estos medicamentos no deben coadministrarse ■ Interacción potencial ◆ No se predice interacción clínicamente significativa ◆ No se espera interacción clínicamente significativa

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana; ITIN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; SMV: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; SOF: Sofosbuvir; LDV: Ledipasvir; 3D: Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir; Peg-IFN: Interferón pegilado; RBV: Ribavirina

8.6.2 Modificación de dosis

Las recomendaciones para la modificación de dosis con base en parámetros hematológicos anormales se resumen en la Tabla 11, con base en la literatura pertinente de los productos (187,188).

Tabla 11. Modificaciones de dosis recomendadas en la literatura de los productos para el interferón pegilado y para la ribavirina

	Reducir dosis de IFN	Interrumpir IFN
Conteo neutrófilos	En <0.75 cél. x10 ⁹ /L reducir a 135 µg PEG-IFNα2a. En <0.75 cél. x10 ⁹ /L PEG-IFNα2b debe reducirse en incrementos de 0.5 µg/kg/semana, p. ej. De 1.5 µg/kg/semana a 1 µg/kg/semana y luego, si es necesario, a 0.5 µg/kg/semana.	En <0.5 células x10 ⁹ /L PEG- IFNα2a el tratamiento debe suspenderse hasta que los neutrófilos alcancen >1.0 células x10 ⁹ /L Reiniciar con una dosis de 90 µg y monitorear. En <0.5 células x10 ⁹ /L PEG- IFNα2b debe suspenderse de manera permanente.
Plaquetas	25–50 células x10 ⁹ /L reducir dosis de IFN a 90 µg o reducir PEG-IFNα2b como aparece arriba.	<25 cél x10 ⁹ /L discontinuar PEG-IFNα2a y PEG-IFNα2b.
Hemoglobina	Cuando Hb <10 g/dL reducir RBV a 600 mg/día cuando se dé con PEG-IFNα2a. Cuando Hb <10 g/dL, la dosis inicial de RBV debe reducirse secuencialmente por 200 mg cuando se da con PEG-IFNα2b (a menos que la dosis inicial sea 1.400 mg cuando la reducción debe ser a 1.000 mg).	Discontinuar PEG-IFN del todo si Hb es <8.5 g/dL.

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

8.6.3 Ajuste de la dosis de ribavirina

La anemia es un efecto secundario común de la terapia con RBV y con frecuencia se requiere un ajuste de la dosis. Los pacientes cuyo nivel de hemoglobina (Hb) cae por debajo de 10 g/dL deben tener una disminución en la dosis. Un paciente cuyo nivel de Hb está por debajo de 8.5 g/dL debe suspender la terapia. En el caso de pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular estable, se requiere la disminución de la dosis de

RBV si la Hb disminuye en ≥ 2 g/dL durante cualquier período de 4 semanas. Adicionalmente para estos pacientes, si la Hb sigue en un nivel < 12 g/dL después de 4 semanas con una dosis reducida, el paciente debe suspender la terapia de combinación. También debe ajustarse la dosis de RBV en pacientes con falla renal; los pacientes con una evacuación de creatinina de < 50 mL/min no deben tratarse con RBV y aquellos en diálisis deben ver su dosis disminuida a 200 mg diarios o tomarla tres veces a la semana. Se requiere mayor monitoreo para este grupo.

8.6.4 Ajuste de la dosis de interferón

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

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

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

8.7 Monitoreo de la efectividad

Las normas de interrupción y la duración recomendada del tratamiento depende del estadio de la enfermedad (cirrosis en relación con enfermedad leve a moderada), falla en la respuesta en tratamiento previo (respuesta nula, respuesta parcial o recaída), genotipo y sobre los resultados de la prueba de carga viral de VHC durante el tratamiento.

Cuando se utiliza la combinación de Peg-IFN- α , ribavirina y simeprevir, el tratamiento debe ser suspendido si el nivel de ARN VHC es ≥ 25 IU/ml a la semana 4, 12 o 24. En este caso, se debe considerar un cambio inmediato a otro esquema de peg-IFN – α en combinación con un antiviral de acción directa, o a un esquema libre de interferon sin un inhibidor de proteasa (33).

No se han definido reglas para la suspensión del tratamiento para otros regímenes terapéuticos.

9. CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

9.1 Personas que se inyectan drogas

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

9.1.1 Tamización

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

9.1.2 Atención

El tratamiento de VHC en las personas que se inyectan drogas requiere la integración de los servicios ya que con frecuencia se presentan otras necesidades de asistencia médica. La dependencia de opiáceos o de otras sustancias puede estar presente y el exceso de alcohol es un problema común en las personas que se inyectan drogas. Se requieren estrategias para la reducción de daños con el fin de prevenir la adquisición de otros virus sanguíneos tales como VHB y VIH. Es esencial que, en todo momento, se evite la discriminación o estigmatización de las personas que se inyectan drogas. La atención debe proporcionarse únicamente con el consentimiento informado.

Los servicios para la dependencia de las drogas pueden necesitarse para la provisión de terapia de sustitución de opioides y de equipo estéril de inyección. Adicionalmente pueden requerirse las estrategias para la reducción del alcohol, así como tratamiento para el VIH. La aceptabilidad de los servicios es un componente vital de la atención en salud, y las intervenciones de pares pueden contribuir a reducir el uso de drogas inyectadas y para promover prácticas de inyección más seguras³. Las orientaciones acerca de intervenciones breves de comportamientos están disponibles como parte del paquete WHO ASSIST.

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

9.1.3 Tratamiento

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

Deben considerarse las interacciones potenciales entre los medicamentos, prescritas o no⁴. Por ejemplo, los niveles de metadona pueden disminuirse en personas tratadas con peg-IFN/RBV. Aunque usualmente esta interacción es sub-clínica, se recomienda el monitoreo de los síntomas de abstinencia.

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

9.2 Personas con coinfección VIH y VHC

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

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

³ Las pautas de la OMS sobre intervenciones para personas que usan alcohol y drogas recreacionales está disponible en: http://www.who.int/substance_abuse.

⁴ Las orientaciones actualizadas sobre drogas recetadas y recreacionales está disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/>.

9.2.1 Tratamiento de la infección por VHC

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

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

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

9.2.2 Terapia antirretroviral en personas con coinfección VIH/VHC

En el año 2013, la OMS actualizó sus recomendaciones acerca del uso de la TAR en adultos, adolescentes, mujeres embarazadas y niños (197). No obstante, El panel de expertos que evaluó la aplicabilidad de las recomendaciones en el contexto local, llegó a consenso respecto a la pertinencia de acoger la recomendación que en este sentido emitió la GPC para la atención de adolescentes y adultos con infección por VIH (34), en la cual se recomienda TAR en todos las personas con coinfección VHC/VIH independientemente del conteo de CD4.

La Tabla 12 resume las recomendaciones clave acerca de los regímenes de TAR recomendado para Colombia. Estas recomendaciones establecen que la TAR en las personas coinfectadas con el VHC debe seguir los mismos principios que para la monoinfección de VIH. La elección de la TAR para personas con coinfección es la misma que para aquellas que tienen solamente VIH.

Tabla 12. Resumen de regímenes TAR recomendados para Colombia

Análogos de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa Tercer componente		
Hombres y mujeres con 13 años de edad o más		
Tratamiento recomendado	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Efavirenz Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Raltegravir
Alternativas	AZT/3TC*	Nevirapina Lopinavir/ritonavir Fosamprenavir/ritonavir
Mujer embarazada		

	Análogos de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa	Tercer componente
	Análogos de nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa inversa	Tercer componente
Tratamiento recomendado	AZT/3TC*	Lopinavir/ritonavir o Atazanavir/ritonavir
Alternativas	ABC/3TC* o TDF/FTC*	Nevirapina
<p>Para seleccionar el tratamiento, escoger una combinación de análogo de nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa MÁS una selección del tercer componente. Las alternativas reemplazan las opciones consideradas como tratamiento recomendado. En caso de requerirlo, es posible combinar un tratamiento recomendado de una combinación de análogo nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa con una opción de tercer componente considerado como alternativa, y viceversa.</p> <p>* Presentaciones coformuladas</p>		

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

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

Las enzimas hepáticas elevadas pueden ser el resultado de toxicidad por medicamentos inducida por la TAR y/o infecciones oportunistas, haciendo que los niveles elevados de las enzimas hepáticas sean más problemáticos que para los pacientes que solamente tienen la infección por VHC. La ALT y la AST deben monitorearse 1 mes después del inicio de la TAR y luego cada 3–6 meses. Una elevación significativa de AST/ALT puede dar pie a una evaluación cuidadosa de otras causas de deterioro hepático (por ejemplo, hepatitis alcohólica, enfermedad hepatobiliar), y puede requerir una interrupción corta del régimen de TAR o del medicamento específico del que se sospecha que sea la causa de la elevación.

9.2.3 Interacciones entre medicamentos en personas con coinfección VIH/VHC

La evaluación de las interacciones potenciales entre medicamentos es crítica en personas infectadas con VIH que están próximas a iniciar el tratamiento para VHC (Tabla 10).

Es importante la consideración que se tenga sobre dichas interacciones para evitar la toxicidad y para asegurar la efectividad de los regímenes utilizados en el tratamiento del VIH y del VHC con el fin de evitar el desarrollo de resistencia de los ARV y para aumentar

la probabilidad de la RVS. Las interacciones se actualizan con regularidad y, por lo tanto, se recomienda consultar una base de datos actualizada frecuentemente⁵.

Las interacciones entre los ITIN se han reportado en personas tratadas con una terapia dual basada en peg-IFN/RBV. El uso de ddl, d4T y AZT está asociado con un mayor riesgo de toxicidad y, por lo tanto, estos medicamentos están contraindicados (202-205). El abacavir (ABC) puede utilizarse con la RBV pero se ha reportado que una interacción teórica está asociada con tasas menores de RVS en algunos²⁰⁶ pero no en todos los estudios (207,208). Algunas guías han recomendado que el uso de RBV debe basarse en el peso y que la dosis debe ajustarse. Los regímenes basados en tenofovir (TDF) y emtricitabina (FTC) o lamivudina (3TC) son apropiados.

Deben considerarse las interacciones entre medicamentos cuando se utilizan otros AAD. Si los pacientes están iniciando la TAR y no se consideran los AAD, debe utilizarse la TAR estándar de primera línea (siempre y cuando esto no incluya zidovudina [AZT], d4T o ddl. El efavirenz también puede utilizarse pero la dosis de telaprevir debe aumentarse.

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

Los regímenes basados en IFN están asociados a un declive reversible de células CD4 (un promedio de 140 células/mm³) y a una alta tasa de interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios (25% de los pacientes en el estudio f APRICOT) (169). El monitoreo del conteo de las células CD4 está, por ende, recomendado en personas coinfectadas y que están en tratamiento. También está presente un alto riesgo de supresión hematológica en individuos infectados con VIH; estos son efectos secundarios importantes de la limitación de la dosis, especialmente con la coadministración de ciertos ARV.

Por lo tanto, el monitoreo durante el tratamiento se recomienda en múltiples momentos en el tiempo (Tabla 9). Pueden requerirse otros momentos adicionales para las personas con evidencia de efectos secundarios y en persona en riesgo más alto (por ejemplo, personas con cirrosis y VIH, y aquellos en terapia con IP). Se recomienda monitoreo adicional de la función hepática en personas con cirrosis, incluyendo albúmina, bilirrubina y pruebas de coagulación. Las personas con evidencia de neutropenia, trombocitopenia y anemia requieren monitoreo 1-2 veces a la semana.

9.3 Niños y adolescentes

La OMS define un niño como un individuo de 19 años de edad, o más joven, y a un adolescente como una persona entre los 10 y los 19 años de edad. En los países en los que los adultos tienen una alta prevalencia de infección por VHC también puede esperarse una mayor prevalencia en los niños; por ejemplo, en Egipto, cerca del 2% de los niños están infectados (209). Esta tasa es sustancialmente más alta en poblaciones en riesgo, tales como aquellas expuestas a intervención médica. La transmisión iatrogénica se ha reportado en hospitales (34) y la reducción de la transmisión de VHC en los entornos de la salud es una prioridad. Se han reportado tasas de seroprevalencia de 10–20% en niños que han sido tratados en hospitales por malignidad, falla renal que requiere

⁵ Las interacciones de los medicamentos pueden consultarse en la base de datos de interacción de drogas con VIH de Liverpool (www.hep-druginteractions.org).

hemodiálisis, oxigenación por membrana extracorpórea y aquellos que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos (210-215). El tratamiento está autorizado para niños mayores de 2 años.

9.3.1 Tamización

La tamización focalizada está indicada para niños que han tenido intervenciones médicas o que han recibido productos de sangre en países en los que la tamización de la sangre no se lleva a cabo de manera rutinaria, o donde el equipo médico no se esteriliza adecuadamente. Los niños que nacen de madres con infección por VHC también están en riesgo; el riesgo de la transmisión vertical (madre a hijo) es de aproximadamente el 5% y es sustancialmente más alto en infantes nacidos de madres infectadas con VIH (17–25) (17,18).

9.3.2 Atención

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

9.3.3 Tratamiento

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

9.4 Personas con cirrosis hepática

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

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

secundarios graves y el uso de factores hematopoyéticos se recomienda en entornos en los que éstos estén disponibles (110).

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

9.5 Personas con coinfección VHB y TB

9.5.1 Coinfección VHB y VHC

La coinfección VHB y VHC puede dar como resultado un curso acelerado de la enfermedad; se considera que el VHC es el principal motor de la enfermedad. Las personas coinfectadas con VHB y VHC pueden tratarse con terapia antiviral para VHC; las tasas de RVS son similares a aquellas de las personas mono infectadas con VHC (51,217). Después de la eliminación del VHC, existe un riesgo de reactivación del VHB y esto puede requerir tratamiento con terapia antiviral concurrente contra VHB.(199)⁶, La telbivudina, en particular, puede asociarse con una riesgo más alto de neuropatía si se administra con regímenes que contienen IFN.

9.5.2 Coinfección de TB y VHC

Las infecciones severas concurrentes, tales como TB, deben tratarse en general antes de iniciar la terapia para VHC. La OMS recomienda la evaluación regular de las personas que viven con VIH (incluyendo las personas que se inyectan drogas) con un algoritmo de tamización de cuatro síntomas para descartar la TB. Si el paciente no tiene ninguno de los siguientes síntomas –tos, fiebre, pérdida de peso o sudor nocturno en la actualidad– puede excluirse la TB razonablemente; si no es así, deben someterse a investigaciones adicionales para TB u otras enfermedades. La TAR debe iniciarse en personas con TB asociada a VIH tan pronto como sea posible, independientemente del conteo de células CD4. Existen datos limitados reportados acerca del manejo conjunto de personas con VHC, VIH y TB pero dichos casos necesitan juicio clínico sólido con el fin de reducir los efectos secundarios adicionales, la carga de pastillas y las interacciones entre medicamentos; las interacciones potenciales pueden verificarse en línea⁶.

9.6 Personas con deficiencia renal

Tanto la ribavirina como el PEG-IFN requieren ajustes de dosis en personas con falla renal antes de iniciar la terapia. El PEG-IFN α 2a es eliminado por el hígado y el PEG-

⁶ Las interacciones entre medicamentos pueden verificarse en línea: <http://www.hep-druginteractions.org>.

IFN α 2b a través de los riñones. En tanto que una acumulación teórica de PEG-IFN α 2b podría ocurrir en personas con hemodiálisis, no se han reportado diferencias desde el punto de vista clínico (200,201).

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

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

No es necesario ajustar la dosis de simeprevir, sofosbuvir y ledipasvir, o daclatasvir en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Aún no se ha establecido la dosis apropiada de sofosbuvir para los pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 ml / min / 1,73 m² (33)

10. ASUNTOS OPERATIVOS Y DE IMPLEMENTACIÓN

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

10.1 Planeación de servicios

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

Una barrera central para el lanzamiento del tratamiento es el costo; esto incluye el costo de los medicamentos, impuestos, gastos de importación, instalaciones médicas apropiadas y personal, así como instalaciones para el diagnóstico y el monitoreo. Se requiere negociación sobre los costos de los medicamentos y priorización de grupos particulares; por ejemplo, pacientes con enfermedad hepática avanzada (enfermedad \geq F2 o, en entornos más limitados, F4). La integración de los servicios, por ejemplo instalaciones de diagnóstico y tratamiento, pueden contribuir a minimizar costos y con probabilidad a facilitar el suministro del tratamiento. La delegación de funciones (task-shifting, por su nombre en inglés) es el proceso por medio del cual se comparten

responsabilidades de gestión clínica con personal entrenado tal como enfermeras, funcionarios clínicos y farmacéutas. Dicho personal debe tener acceso a consultas con miembros de equipos especializados, a medida que sea necesario, y que probablemente requieren entrenamiento con el fin de facilitar la provisión de la atención en salud. Obtener la medicación y negociar el precio a nivel central (utilizando contratación conjunta) también puede minimizar los costos. La cobertura de las patentes y la disponibilidad de agentes biosimilares precalificados o formulaciones genéricas es otra consideración fundamental, probablemente esto será de gran importancia ya que se licencian nuevos AAD.

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

10.2 Prestación de servicios

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

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

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

10.3 Consideraciones futuras

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

10.4 Implementación de la guía: barreras y facilitadores

10.4.1 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.

El presente plan de implementación se propone para un período de tres años, dado que los contenidos de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C, 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.

10.4.2 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 diferentes 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.

10.4.3 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.

Planificación del proceso

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

Revisión rápida de la literatura científica

Se desarrolló la revisión siguiendo las metodologías de revisiones sistemáticas mixtas del Grupo de investigación cualitativa e implementación de la Colaboración Cochrane.

Población de referencia y muestra

Estudios que evalúen estrategias de implementación para guías de práctica clínica y documentos de política en el sistema de salud.

Criterios para considerar estudios para esta revisión.

Tipo de estudios.

Revisiones sistemáticas de la literatura que evaluaran estrategias de implementación.

Tipo de intervención

Estrategias de implementación de guías de práctica clínica o documentos de política para la toma de decisiones en salud. (1)

Tipo de desenlaces

Desenlaces de efectividad: Diseminación, capacitación, adherencia.
Desenlaces de impacto: Cambios estructurales y de gestión por parte de los actores del sistema de salud, cambios en los indicadores de salud de la población.
Criterios de exclusión: Estudios cuya estrategia no fuera definida

10.4.3.1 Metodología de la revisión.

Estrategias de búsqueda para identificación de los estudios Búsqueda electrónica.

Para identificar los estudios a incluir en esta revisión se realizó una búsqueda en todas las bases de datos utilizando adaptaciones de una estrategia base. La búsqueda utilizó una combinación de palabras claves y los filtros recomendados en los clinical queries de PubMed para una búsqueda estudios epidemiológicos. No hubo restricción por idioma. La estrategia de búsqueda fue desarrollada por el grupo desarrollador de la GPC (2).

MEDLINE (Ovid) [29-11-2013]

1 implement\$.tw. (45863)
2 application.tw. (592885)
3 or/1-2 (635785)
4 exp Practice Guidelines as Topic/ (94298)
5 exp Guidelines as Topic/ (143078)
6 guideline\$.tw. (185379)
7 or/4-6 (198911)
8 3 and 7 (9349)
9 limit 8 to "reviews (maximizes specificity)" (100)

Bases de datos

- MEDLINE (1966-2016)
- EMBASE
- CINAHL (1982 - 2016)
- SIGLE (1980-2016)
- LILACS (1982-2016)
- Scielo (2005-2016)
- Cochrane Controlled Trials Register: Cochrane Library
- Instituto Joanna Briggs (IJB)
- Science Citation Index (1981 - 2016)
- Center of Reviews and Dissemination of United Kingdom

Búsqueda manual

- Bases de datos de organismos elaboradores y compiladores de GPC
 - Guidelines International Network (GIN)
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
 - American College of Physicians (ACP)

Recolección de los datos y análisis

Selección de los estudios

Los resúmenes de los artículos encontrados en la búsqueda se revisaron para identificar los estudios que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios fueron revisados por dos personas de forma independiente. Las diferencias fueron resueltas por consenso (2).

Extracción de los datos

Los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron procesados para la extracción de datos. Los datos fueron extraídos independientemente por dos personas y los resultados fueron reevaluados para ver la consistencia basados en el formato de recolección de datos. Los datos que se incluyeron fueron: Tipo estrategia de implementación, tipo de desenlace, tipos de indicador.

Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica de los estudios se evaluó por dos personas independientes. Se realizó cegamiento del autor y revista de dónde provenía el artículo. Se evaluó la calidad metodológica teniendo en cuenta el tipo de estudio, como es una revisión rápida de la literatura basada en revisiones sistemáticas publicadas previamente, se utilizó la herramienta AMSTAR para dicha evaluación de calidad (3).

Análisis de la evidencia

La evidencia se sintetizó de forma cualitativa y cuantitativa. Los datos cualitativos fueron analizados mediante meta síntesis de la información. Esta información se utilizó para proponer las diferentes estrategias de implementación propuestas para esta guía.

Los datos cuantitativos recolectados fueron heterogéneos y no fue posible desarrollar un meta análisis de la información recolectada, pero se crearon tablas de resumen. Los resultados se presentan en forma narrativa.

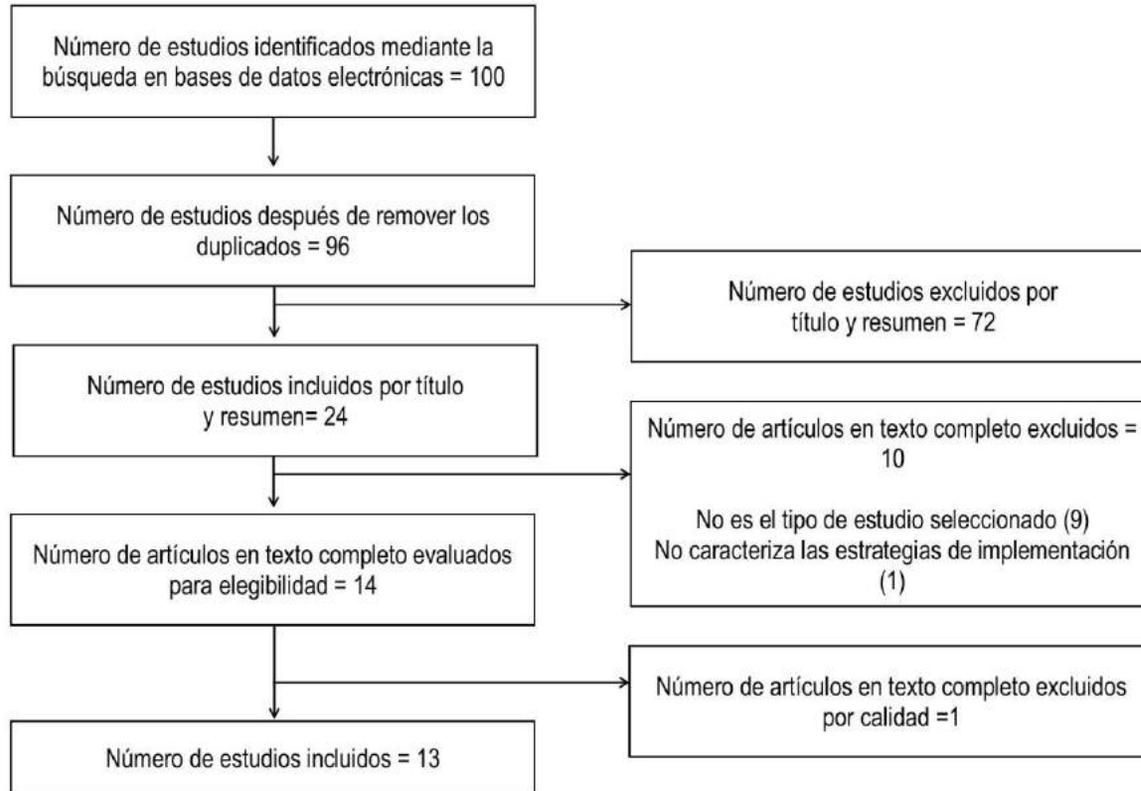
Resultados de la revisión sistemática

Se identificaron 100 estudios tipo revisión sistemática de la literatura y revisión narrativa de la literatura, después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se identificaron 13 estudios; 5 de ellos evaluaron estrategias de implementación de GPC para condiciones de salud especiales, como enfermedad cardiovascular, enfermedades neurológicas, 6 estudios evaluaban las estrategias de implementación en el sistema de salud y 2 evaluaban estrategias de implementación en profesiones de la salud específicas (enfermeras y especialistas médicos) (Figura 5). La evaluación de la calidad, 11 estudios fueron de alta calidad y 2 estudios fueron de moderada calidad, ningún estudio fue

calificado de baja calidad. Los criterios que determinaron la calidad fue la definición de los desenlaces (Tabla 13).

Un aspecto en común de los estudios es la necesidad de contar con estrategias de implementación de guías de práctica clínica que tengan un enfoque educativo, reconocimiento de la práctica clínica actual e identificación de barreras y facilitadores.

Figura 5. Flujograma de selección de estudios para implementación



Los estudios seleccionados fueron los siguientes.

- Bero, L. A., Grilli, R., Grimshaw, J. M., Harvey, E., Oxman, A. & Thomson, M. A. (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *British Medical Journal*, 317 (7156), 465–468.
- Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., MacLennan, G., Ramsay, C., Fraser, C. & Vale, L. (2006) Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. *Journal of General Internal Medicine*, 21 (suppl. 1), 14–20.
- Beilby, J. J. & Silagy, C. A. (1997) Trials of providing costing information to general practitioners: a systematic review. *Medical Journal of Australia*, 167 (2), 89–92.
- Davis, D. A., Thomson, M. A., Oxman, A. & Haynes, R. B. (1995) Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *The Journal of the American Medical Association*, 274 (9), 700–705.
- Grilli, R., Ramsay, C. & Minozzi, S. (2002) Mass media interventions: effects on health services utilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000389. DOI: 10.1002/14651858.CD000389.
- Grimshaw, J. M., Thomas, R. E. & MacLennan, G. *et al.* (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment*, 8 (6), 1–349.
- Hunt, D. L., Haynes, R. B., Hanna, S. E. & Smith, K. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*, 280 (15), 1339–1346.
- Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A. & Oxman, A. D. (2006) Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000259. DOI:10.1002/14651858.CD000259.pub2.
- Oxman, A. D., Thomson, M. A., Davis, D. A. & Haynes, R. B. (1995) No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Canadian Medical Association Journal*, 153 (10), 1423–1431.
- Smith, W. R. (2000) Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behaviour. *Chest*, 118 (Suppl. 2), 8–17.
- Sullivan, F. & Mitchell, E. (1995) Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. *British Medical Journal*, 311 (7009), 848–852.
- Thomas, L., Cullum, N., McColl, E., Rousseau, N., Soutter, J. & Steen, N. (1999) Guidelines in professions allied to medicine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000349. DOI: 10.1002/14651858.CD000349.
- Grimshaw, J., Freemantle, N., Wallace, S. & Russell, I. (1995) Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health care*, 4 (1), 55–64.

La revisión de estos estudios permitió identificar las estrategias de mayor eficacia y extraer algunas conclusiones generales.

Tabla 13. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

CRITERIO	1998 • Bero, L. A	2006 • Grimshaw, J	1997 • Beilby, J. J.	1995 • Davis, D. A.,	2002 • Grilli, R.,	2004 • Grimshaw, J. M.,	1998 • Hunt, D. L.,	2006 • Jamtveit, G	1995 • Oxman, A. D.,	2000 • Smith, W. R.	1995 • Sullivan, F.	1999 • Thomas, L.,	1995 • Grimshaw, J.,
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión:													
• La pregunta de investigación.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Los criterios de inclusión.													
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:													
• Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos													
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:													
• 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.	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
• Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.													
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:	NO	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI

CRITERIO	1998	• Bero, L. A	2006	• Grimshaw, J	1997	• Beilby, J. J.	1995	• Davis, D. A.,	2002	• Grilli, R.,	2994	• Grimshaw, J. M.,	1998	• Hunt, D. L.,	2006	• Jamtvedt, G	1995	• Oxman, A. D.,	2000	• Smith, W. R.	1995	• Sullivan, F.	1999	• Thomas, L.,	1995	• Grimshaw, J.,			
<ul style="list-style-type: none"> Los autores declararon que se buscó 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?	NO		NO		NO		NO		NO		NO		NO		SI		NO		NO		SI		SI		SI		SI		
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:																													
<ul style="list-style-type: none"> Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y gravedad 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?:																													
<ul style="list-style-type: none"> Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios 	SI		NO		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		NO		
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:																													
<ul style="list-style-type: none"> Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones. 	SI		NO		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		NO		
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos	SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		SI		NO		

CRITERIO	1998	2006	1997	1995	2002	2994	1998	2006	1995	2000	1995	1999	1995
	• Bero, L. A	• Grimshaw, J	• Beilby, J. J.	• Davis, D. A.,	• Grilli, R.,	• Grimshaw, J. M.,	• Hunt, D. L.,	• Jamtvedt, G	• Oxman, A. D.,	• Smith, W. R.	• Sullivan, F.	• Thomas, L.,	• Grimshaw, J.,
de los estudios?:													
• Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I2).													
• 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?).													
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?:													
• La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	NO	NO
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?:													
• Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Calificación global	9	6	9	8	10	10	9	10	9	8	10	10	7

Resultados de la revisión de la literatura

Eficacia de las estrategias de implementación

Las estrategias de implementación identificadas en la revisión sistemática fueron:

- Estrategias educativas
- Estrategias tradicionales de educación
- Reuniones educativas
- Auditoria/feedback y revisión por pares
- Intervenciones multifacéticas
- Medios de comunicación y estrategias de difusión
- Sistemas de apoyo, recordatorio
- Sistemas de incentivos financieros

A continuación se enuncian algunas características de cada una de las estrategias de implementación descritas:

Estrategias educativas

Las estrategias educativas se han divulgado, y se clasifican en términos generales como "Educación Médica Continuada (EMC)". Los componentes de la EMC, en todos los estudios fueron mal descritos, lo que impedía la consideración de estrategias educativas individuales (conferencias tradicionales o de divulgación académica). La eficacia de las EMC, en términos generales, es discutible. Mientras Beaudry (4) ha sostenido que no mejoró el conocimiento médico (tamaño del efecto 0,79, +/-0,38) y desempeño (tamaño del efecto de 0,55, +/- 0,45), otros dos estudios consideran que tiene efecto mínimo sobre la práctica profesional [8,21], y otros dos estudios reportaron resultados no concluyentes (5, 6). El tiempo y la intensidad de las estrategias de EMC pueden influir en la eficacia. Beaudry (7) y Davis et al. (8) informó la posible relación entre la duración de la estrategia y la eficacia de manera significativa (8). La duración óptima de los programas de EMC se propone como entre 1 y 4 semanas; Sin embargo, no estaba claro si esto se refiere a la cantidad total de sesiones de CME, o la frecuencia de sesiones (4).

Educación tradicional

Se ha divulgado estrategias educativas tradicionales; sin embargo, fueron consistentemente ineficaces en el proceso de implementación (9, 10). Estrategias "tradicionales" incorporan de forma típica la educación y la difusión de información pasiva tales como conferencias, sitios web y conferencias didácticas (10).

Las reuniones educativas/Educación interactiva

Estrategias educativas interactivas demostraron ser efectivas en el proceso de implementación (10 de 11 revisiones sistemáticas), con efectos que varían desde 1% a 39% (6-15). Las estrategias interactivas incluyen talleres y sesiones prácticas, junto con todos los procesos de evaluación. Aunque los estudios que demostraron efectos positivos con significancia estadística fueron 13 de 44 estudios primarios, el número puede ser mayor, ya que muchos estudios que informan de resultados positivos no informaron sus valores estadísticos. Las estrategias educativas interactivas incurren generalmente en un costo elevado en el desarrollo y puesta en marcha de las estrategias (15). Sin embargo

mejoras de rendimiento clínico están relacionados con una mejor eficiencia en el uso de los recursos de servicios de salud (estimado en un 30%) (16).

La educación en el sitio de práctica

Los efectos reportados con mayor frecuencia, relacionados con las estrategias educativas se asociación a este tipo de estrategia educativa, por lo general consistió en visitas en los sitios de práctica de los educadores, la provisión de material promocional, y recordatorios posteriores o educativo de seguimiento (5). Todas las 13 revisiones sistemáticas revisión de esta estrategia presentan las conclusiones positivas, reportando hasta un 68% de mejora relativa en el proceso o el cumplimiento (4-16). Sin embargo, se utiliza con poca frecuencia esta estrategia, posiblemente porque requiere de mucho tiempo y es costosa (13). Un estudio informó una reducción significativa en los costos de prescripción de los médicos. Sin embargo, no estaba claro si estos ahorros compensan los costos de implementación (13).

Auditoría / feedback / revisión por pares

Se reporto evidencia de moderada Hubo pruebas moderadas de la eficacia de proceso o el cumplimiento de la auditoría y la retroalimentación (16), que van desde ningún efecto, una disminución del 17%, con una mejora del 63%. Sin embargo, los resultados financieros mostraron evidencia más prometedor. costos clínicos disminuyeron hasta en un 37% después de la implantación de la guía junto con la auditoría y la retroalimentación en cinco de siete estudios primarios siendo significativamente positivo (16). El efecto se logra típicamente por una reducción en el número de pruebas diagnósticas, sin resultados adversos en los pacientes (14).

Las intervenciones multifacéticas

Las estrategias de intervención multifacéticas han obtenido constantemente mejoras significativas en el cumplimiento de indicaciones y el cambio de comportamiento. El efecto reportado fue de hasta el 60%. intervenciones multidisciplinares tienen una mayor evidencia de la eficacia de las estrategias vs intervenciones individuales (10). Se describió una serie de combinaciones de estrategias, aunque no había evidencia de cualquier relación entre el número de componentes y la eficacia de la estrategia (11, 12), y no hay evidencia sobre el efecto de combinaciones de estrategias.

Los medios de comunicación y estrategias de distribución

Las estrategias de distribución y difusión tradicionales (como por correo postal) son generalmente ineficaces. Sólo una revisión sistemática concluyo que los métodos tradicionales de difusión fueron efectivos, la presentación de informes mejora del 39% en el proceso o el cumplimiento (6). En una revisión donde se registraron mejoras (reducción de costos en la prescripción de medicamentos, de acuerdo con el cambio de comportamiento deseado), los efectos fueron (8) estadísticamente significativos. La eficacia de las estrategias de medios de comunicación masiva no son concluyentes. Una revisión sistemática reporto un beneficio significativo con cuestionables efectos en términos de costo-efectividad (13), otros hallazgos fueron contradictorios (9), y un tercero fue concluyente (15).

Contenidos de las GPC y su construcción

Existe una relación entre la complejidad del lenguaje de las GPC y el poco uso y cumplimiento de las mismas (5, 7). La adherencia de las GPC está relacionada con la credibilidad de la organización en desarrollo y/o grupo desarrollador, así como la evidencia científica que soporta las recomendaciones (rango 24-85% de adherencia) (4-8). Las recomendaciones producidas bajo metodología GRADE o metodología que son basadas por una evaluación de calidad de la evidencia y una presentación y deliberación de las mismas por un consenso de expertos, aumentaron la apropiación y adopción de las recomendaciones hasta un 40%, a raíz del desarrollo de estas metodologías (10, 11).

Sistemas de recordatorio y apoyo para la toma de decisión

El uso de recordatorio y sistemas de apoyo clínico para la toma de decisión resultó consistentemente en mejores prácticas. Con frecuencia estas estrategias se apoyan en sistemas operativos multimedia, estas estrategias resultaron en mejoras en el proceso de cumplimiento hasta el 71,8%, y la reducción de costos de la atención hasta el 30% (13, 14). Un meta-análisis encontró que el ERS-recordatorios implementado a través de un sistema de computadoras en un centro de atención ambulatorio mejoró significativamente la práctica clínica, incrementado la utilización de medicamentos de manera racional y reducción de eventos adversos.. Los recordatorios a través de sistemas informáticos tuvieron un efecto ligeramente mayor en los médicos que los recordatorios entregados por medio manual o basados en papel (OR=1,77; IC95% 1,38-2,27 vs 1.57; IC95% 01.20-02.06); Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (16). A pesar de este impacto positivo en el proceso de atención y el cumplimiento, el uso de sistemas basados en computadoras según los informes, se incrementó el tiempo de consulta por un máximo de 90 segundos. Por otra parte, la reducción de la satisfacción del médico se asoció con el estrés de la utilización de sistemas basados en computadoras (16).

Incentivos financieros

El efecto de los incentivos financieros no fueron concluyentes (tres revisiones sistemáticas de un total de seis estudios primarios) (6, 7) tuvieron efectos variables de 6% a 39%, y no hubo evidencia de que la magnitud del incentivo influyeran en el cumplimiento de las recomendaciones.

Inclusión de un líder de opinión local

Se identificó evidencia variables de calidad moderada, que los líderes de opinión locales promueven el cambio de comportamiento y la adherencia a las recomendaciones (8,10). Se reportaron mejoras de hasta un 39%, mientras que Doumit et al. (10) Informe de una diferencia de medias ajustada de 0,10, lo que representa un 10% mayor cumplimiento en los grupos de intervención. Se debe tener en cuenta las capacidades y características del líder de opinión, ya que de esto dependerá el sentimiento de confianza que pueda generar en los profesionales de la salud y por lo tanto sus interacciones con ellos serán satisfactorias (10). La evidencia a pesar de que clínicamente demuestra ser efectiva no demostró significancia estadística. La influencia social es el mecanismo por el cual los líderes de opinión son instrumentos de implementación, sin embargo ese líder debe ser capacitado tanto en la temática abordada como en el método establecido para el desarrollo de la GPC (4).

Las estrategias multi componente o multifacéticas han demostrado ser más efectivas que las estrategias únicas; sin embargo, su efecto agregado puede incurrir en sesgo de

medición y de información, debido a que no se conoce el efecto real de cada una de las intervenciones, así como el posible efecto de confusión de otros procesos institucionales.

10.4.4 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. Así mismo la caracterización adecuada del contexto y de las posibles barreras de implementación (10). Otro estudio plantea la necesidad de hacer seguimiento de la incorporación de una cultura de consumo crítico de la literatura (11), concluyeron que a pesar de que los principios de la medicina basada en la evidencia, dominan el desarrollo metodológico de las guía de práctica clínica y, en sí misma, la práctica clínica, no existe evidencia de la evaluación de dichos procesos, solo de programas que han demostrado de una u otra manera ser efectivos a pesar de no ser afines a la medicina basada en la evidencia. Dichos programas le apuntan a ser fuertemente efectivos en los procesos de difusión e implementación, dejando de producto final la adopción de dichas recomendaciones. 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.

10.4.5 Análisis del contexto (identificación y análisis de barreras)

El análisis del contexto se desarrolló en dos etapas. La primera incluye el análisis del entorno en que se van a implementar la guía, la identificación de barreras en los entornos laboral, educativo, comunitario y el hogar, así como los procesos sociales, económicos y políticos que puedan comprometer el acceso y la implementación de las recomendaciones clínicas propuestas en esta GPC. Posterior al análisis de contexto se construyeron las estrategias de implementación basados en la revisión rápida de la literatura y la experiencia del grupo desarrollador a partir de un análisis estratégico con las recomendaciones priorizadas para este proceso. En la segunda se realizó un análisis a partir de las funciones de los sistemas de salud, identificando los procesos relevantes que pueden influir en el éxito de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Las funciones que se evaluaron fueron: prestación de servicios de salud, recursos humanos en salud, rectoría, financiamiento y sistemas de información. Este análisis permitirá establecer las necesidades en términos de sistema de salud para la adecuada implementación de intervenciones que de manera directa o indirecta mejoraran el desempeño de los sistemas de salud y por lo tanto de los resultados en salud, calidad de la atención y protección financiera.

La segunda etapa incluye el proceso llevado a cabo por el consenso, la aplicación del instrumento GLIA para el análisis de la posibilidad de implementar las recomendaciones desarrolladas en la guía de práctica clínica, y la construcción de indicadores de seguimiento y evaluación de la implementación de las recomendaciones indicadoras (Tabla 14).

Tabla 14. Dominios del instrumento GLIA para evaluar la posibilidad de implementar las recomendaciones de la Guía de práctica clínica

No	Instrumento	Dominios
1	Facilidad de decisión	Precisa bajo qué circunstancias hacer algo.

No	Instrumento	Dominios
2	Facilidad de ejecución	Precisa qué hacer en determinada circunstancia.
3	Efectos en el proceso de cuidado	El grado en el cual la recomendación impacta el flujograma usual de decisiones en un proceso terapéutico
4	Presentación y formato	El grado en el cual la recomendación es fácilmente comprensible y sucinta
5	Resultados medibles	El grado en el cual una recomendación identifica criterios de medición o resultados finales para evaluar los efectos de la implementación de dicha recomendación
6	Validez aparente	El grado en el cual la recomendación expresa claramente el propósito del desarrollador y la fuerza de la evidencia
7	Novedad o innovación	El grado en el cual la recomendación propone prácticas consideradas poco convencionales por los médicos o los pacientes.
8	Flexibilidad	El grado en el cual la recomendación contemple diversas condiciones y alternativas para su ejecución
9	Facilidad de sistematización	La facilidad con la cual una recomendación puede ser puesta en operación en un manejo clínico sistematizado

Las opciones de respuesta fueron las siguientes: S - : la recomendación responde a este criterio plenamente; N - : la recomendación no se ajusta a este criterio. El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experiencia en el tema. N/A - : el criterio no aplica a esta recomendación.

Este proceso anteriormente expuesto, de análisis del contexto, de identificación de barreras internas y externas, así como de los facilitadores y la formulación de estrategias de evaluación, permite desarrollar un análisis de planeación estratégica. Este proceso permite dar una línea de trabajo a los diferentes actores del sistema con referente a la implementación de las GPC y las posibles acciones que deben realizar para garantizar exitosamente su utilización.

Para la identificación de las barreras y los facilitadores de implementación, se recolectó información relevante en el consenso de expertos que se llevó a cabo para la generación de las recomendaciones adoptadas y en dos sesiones de trabajo del grupo desarrollador identificando para cada uno de los procesos de atención (prevención y promoción, tamización, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación).

Para desarrollar esta sección de análisis de contexto se utilizó el marco teórico propuesto por la Organización Mundial de la Salud de “pensamiento sistémico”, que establece las posibles relaciones entre las funciones de los sistemas de salud y los objetivos esperados

del mismo. Para cada una de las funciones del sistemas de salud se realizo un análisis DOFA para identificar las debilidades, fortalezas, amenazas y oportunidades.

A continuación se define cada una de las funciones propuestas por la OMS y que utilizaremos para analizar las barreras y facilitadores de implementación y los posibles efectos de la misma implementación en el sistema de salud.

Prestación de servicios. Comprende intervenciones, personales o no, efectivas, seguras y de calidad, otorgadas de manera eficiente a la población que lo requiera.

Sistemas de información. Es la función que habilita la producción, el análisis, la difusión y el uso de información fiable y oportuna sobre el desempeño de las estrategias de implementación.

Tecnología médica. Comprende los productos médicos y las tecnologías diagnósticas recomendadas por la guía de práctica clínica por su demostrada efectividad, seguridad y costo-efectividad.

Financiación. Se refiere a la instauración y organización de fondos suficientes para la compra de bienes y servicios de salud. En este caso se buscará la financiación sostenible del proceso de implementación de las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.

Liderazgo y gobernanza. Se refiere a la generación de marcos normativos estratégicos, procesos de vigilancia de los actores y evaluación del desempeño y rendición de cuentas sistemáticas y validas tanto de las normas como de los procesos de control, con inclusión de la sociedad civil.

10.4.6. Resultados del contexto, análisis DOFA

10.4.6.1 Fortalezas y debilidades (características internas)

Liderazgo y Gobernanza. La Sociedad Colombiana de Hepatología y la Asociación Colombiana de Infectología hacen parte del grupo desarrollador de la GPC, con este proceso colaborativo entre sociedades científicas, IETS y Ministerio de Salud y Protección Social se trabaja en la consolidación de la asociación Estado-Academia y mejora la percepción del desarrollo de los documentos tipo GPC o documentos que soporten la toma de decisión en el ámbito local y nacional.

Rectoría. Fortalecimiento del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS), fortalecimiento del Ministerio de Salud y Protección Social como ente gestor de documentos técnicos que soporten las decisiones en el sector salud con la mejor evidencia científica disponible.

Desarrollo de un método valido, replicable como es la metodología de adopción propuestas para esta GPC con la utilización de GRADE y la adopción de GPC.

Fortalecimiento del Ministerio de Salud y de Protección social para la adopción e implementación de las GPC en los procesos del sistema que sean pertinentes.

Implementación del modelo integral de atención en salud (MIAS) que permite la integración de la prestación de servicios de salud, el fortalecimiento de la rectoría del sistema a través de las entidades territoriales y la incorporación del modelo integral del riesgo en salud.

Sistemas de información. Fortalecimiento del sistema de información SISPRO y del sistema de información implementado por la cuenta de alto costo para realizar el seguimiento de la implementación de las recomendaciones propuestas en la GPC.

Empoderamiento de los pacientes (Autocuidado). Incluye al paciente en el conocimiento técnico de la guía de práctica clínica, así como de las decisiones tomadas a partir de ella. Se incluyeron a los pacientes en el desarrollo de la GPC, en el consenso de expertos para la discusión y aprobación de las recomendaciones, en este escenario la opinión de los pacientes fue relevante para la concertación de las recomendaciones adoptadas y en la identificación de barreras del contexto para su implementación.

Educación. Incluye la creación de grupos interdisciplinarios y la existencia de programas de educación a los profesionales de la salud de pregrado y post grado en las conductas de riesgo, diagnóstico temprano, confirmación diagnóstica y tratamiento antiviral del paciente con Hepatitis C.

Financiamiento y recursos humanos en salud. Incluyen la creación de un plan de incentivos para la aplicación de las recomendaciones clínicas, como lo puede ser el mecanismo de pago por desempeño o mecanismo de pago prospectivo integral ajustado por calidad de la atención.

Formación de recurso humano en salud en los aspectos clave de la GPC mejorando la capacidad de respuesta de cada uno de ellos y por consiguiente alcanzando los resultados en salud esperados. En este caso en particular formando médicos expertos en hepatitis C y mejorando la comunicación entre los médicos generales, familiares y expertos con el supra especialista en enfermedades infecciosas y/o hepatología.

Evaluación y vigilancia. A partir de los indicadores de estructura, proceso y resultado propuestos para la GPC y el adecuado reporte y seguimiento por parte de los diferentes actores del sistema de salud, reportar de manera periódica y adecuada los procesos y resultados en salud obtenidos.

10.4.6.2 Amenazas y oportunidades (situación externa)

Gobernanza. Debilidades en el sistema de vigilancia y control de los procesos y la prestación de servicios de salud para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C.

Caracterización y seguimiento efectivo a las poblaciones de alto riesgo de contagio por el virus de hepatitis C.

Desconocimiento del proceso de desarrollo de la GPC, desconocimiento de la metodología de adopción y del proceso de consumo crítico de evidencia científica por parte de los profesionales de la salud clave en la implementación de la GPC.

Oferta de servicios de salud: La falta de insumos y tecnologías necesarias para realizar la tamización y diagnóstico a nivel nacional. La carencia de programas de atención primaria

en salud integral para población de alto riesgo de contagio y la limitación de acceso de moléculas nuevas para el tratamiento antiviral propuestas en esta GPC; hacen que los servicios especializados colapsen y pierdan eficiencia en la prestación de los servicios de salud que deberían prestar, en términos de diagnóstico y tratamiento.

La falta de continuidad entre el diagnóstico y tratamiento, así como el seguimiento periódico de curación, puede inducir resistencia antiviral a los nuevos esquemas antivirales así como falla terapéutica.

Tabla 15. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada entorno propuesto por el MIAS

Entorno	Barreras	Facilitadores
Educativo	Falta de comunicación entre las necesidades en salud del sector educativo y el sistema de salud. Falta de reconocimiento de las GPC como instrumento educativo en los estudiantes y profesores	Programas informativos y educativos sobre enfermedades de transmisión sexual y conductas de riesgo de contagio por hepatitis C
Hogar	Desconocimiento de la enfermedad, desconocimiento de los medios de contagio y procesos a seguir ante sospecha de contagio por uno de los integrantes del núcleo familiar.	No se identificaron facilitadores
Laboral	Trabajadores informales con acceso independiente al sistema de salud. Falta de programas informáticos y educativos de ETS y de la infección por hepatitis B y C.	Protocolos de bioseguridad para el manejo de exposiciones a virus de la hepatitis C en los profesionales de la salud
Comunitario	Falta de empoderamiento de la salud por parte de las comunidades, falta de estrategias intersectoriales de prevención y promoción de la salud a nivel comunitario. Problemas de incremento de prevalencia de infección por hepatitis C en población de alto riesgo.	Ruta integral de atención en salud de promoción y mantenimiento de la salud. Programas de salud pública para reducir la probabilidad de contagio en población de alto riesgo

Tabla 16. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada función del sistema de salud

Función del sistema de salud		Barreras	Facilitadores
Gobernanza y liderazgo	y	Falta de procesos de rendición de cuentas Limitaciones en la evaluación del desempeño de la implementación de las recomendaciones clínicas de la guía de práctica clínica Desconocimiento del proceso de desarrollo de la GPC, metodología de adopción y participación	Modelo Integral de Atención en Salud (MIAS) Marco normativo de desarrollo e implementación de la guía de práctica clínica para el país Inclusión de los pacientes y usuarios dentro de la toma de decisiones en la guía de práctica clínica. Empoderamiento de los pacientes en el autocuidado
Financiamiento		Financiamiento de los esquemas terapéuticos y pruebas diagnósticas para el manejo de la hepatitis C Mecanismos de pago poco flexible	Actualización periódica del plan de beneficios, dinamización del INVIMA y el Ministerio de Salud
Generación de recursos	de	Generación de capacidades para la atención integral en salud para la prevención y detección temprana. Concentración del recurso humano calificado en las grandes ciudades	Fortalecimiento de los actores de las intervenciones propias de la guía de práctica clínica Fortalecimiento técnico de la Asociación Colombiana de infectología
Prestación de servicios	de	Limitado o inexistente acceso a los servicios de salud de manera equitativa en todo el territorio nacional Falta de abastecimiento de medicamentos y recurso humano en salud en zonas rurales y dispersas Fragmentación de la prestación de servicios de salud Limitado acceso a nuevas tecnologías, no disponibles en todas las entidades territoriales del país 'Inequidad' en el acceso, por oferta insuficiente y de baja calidad Falta de un sistema de información para terapia de reemplazo de órganos para pacientes con cirrosis hepática Sistema de terapia de reemplazo de órganos ineficiente y fragmentado	Sistema de salud descentralizado Implementación del programa de habilitación de servicios de salud Implementación y creación de la red integral de servicios de salud

Función del sistema de salud		Barreras	Facilitadores
Sistemas de información	de	Falta de integración del sistema de información Baja calidad de los datos recolectados	Actualmente se están implementando sistemas de información que buscan integralidad de la información de diferentes fuentes

Se evaluaron otros aspectos externos al sistema de salud, pero igualmente importantes, como son:

Ejercicio del derecho a la salud, al buen trato, la humanización del trato y la atención médica y a estar informado: Requiere de desarrollos de investigación formal para crear estrategias de ejercicios de derecho a la salud, así como mecanismos de rendición de cuentas de la sociedad civil ante el ejercicio de derecho.

Respeto de los derechos del paciente y especialmente el derecho a estar informado

Falta educación de los individuos sobre los factores de riesgo para el contagio por hepatitis C, las estrategias de prevención y posibles signos de mal pronóstico. Así mismo sobre el manejo clínico óptimo para controlar los niveles virológicos y la respuesta inmune.

Falta de humanización de la atención médica

Atención a poblaciones en situación de vulnerabilidad

Atención a población de alto riesgo

Atención integral del paciente con hepatitis C

Acceso inefectivo a los servicios de salud

Desarrollo científico y tecnológico

Estudios de costo efectividad de las nuevas tecnologías propuestas en la GPC

Limitada información local sobre los genotipos prevalentes del virus de la hepatitis C

Necesidad de realizar un estudio de carga de enfermedad nacional y por entidad territorial para enfermedades infecciosas

Priorización de recomendaciones para trazar el plan de implementación

El objetivo fue que el grupo desarrollador revisará el primer documento donde están todas las recomendaciones de la guía, luego de una discusión, se calificaron dichas recomendaciones de 1 a 5, teniendo en cuenta tres criterios:

- Capacidad de incidir en el resultado
- Mayor capacidad de innovación
- Mejor relación costo-beneficio si la recomendación tiene información sobre estudios económicos realizados previamente

Posteriormente, se aplicó el instrumento GLIA (*Guideline Implementability Appraisal*) para evaluar la posibilidad de implementar las recomendaciones clínicas de una guía de práctica clínica, de manera que contribuyera a reconocer y proponer aspectos del contexto y de la GPC que se requiera para garantizar el adecuado uso e implementación de la GPC en los diferentes niveles de atención del sistema de salud colombiano.

El proceso de aplicación del instrumento GLIA se trabajó de manera formal, con reuniones periódicas con el grupo desarrollador, evaluando cada una de las dimensiones del instrumento por cada recomendación clínica generada en el consenso de expertos llevado a cabo de manera presencial. La guía metodológica establece la necesidad de priorizar recomendaciones para la evaluación de barreras de implementación y facilitadores en el caso de una gran cantidad de recomendaciones. Se realizó la priorización de

recomendaciones por medio de la herramienta 13 propuesta por el documento de la guía metodológica (Ver Anexo 20); posteriormente se hizo el proceso de describir las barreras de implementación y facilitadores (Tabla 15, Tabla 16, Tabla 18) para las recomendaciones basadas en evidencia priorizadas de la presente guía (Tabla 17). Las recomendaciones priorizadas se enuncian a continuación.

Tabla 17. Priorización de recomendaciones para implementar la Guía de práctica clínica

Recomendación 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.
Recomendación 2	Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) y el fibroTest para la evaluación de fibrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés) o pruebas FIB4.
Recomendación 3	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>No se debe usar en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B - C).</p>

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 Donabedian, *et al.*, (14, 15): 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.

10.4.7 Análisis

Existen dos grandes problemáticas identificadas para la implementación de la GPC, 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, 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, colectivos 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. Reestablece la rectoría del sistema en el Ministerio de Salud y de Protección social haciendo que las normas para regular a los actores sean cada día mas eficiente.

Tabla 18. Barreras y facilitadores de implementación de la guía de práctica clínica, en cada recomendación trazadora de la GPC

No de recomendación	Recomendación	Barreras	Facilitadores
Recomendación 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.	Cobertura inadecuada de pruebas serológicas para población de alto riesgo	Programas de atención integral en salud para individuos de alto riesgo de contagio
Recomendación 2	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.	Falta de dispositivos y pruebas diagnósticas suficientes en los servicios de salud especializados y responsables en el sistema para hacer este tipo de diagnóstico	Conocimiento del procedimiento, capacitación del desarrollo de la prueba
Recomendación 3	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>No se debe usar en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B - C).</p>	Falta de disponibilidad de esquemas terapéuticos antivirales efectivos. Procesos de autorización por autoridades sanitarias para aprobación de nuevos tratamientos para la hepatitis C	Infectólogos, hepatólogos expertos en el manejo de los pacientes de hepatitis C

10.4.8 Estrategias identificadas para la implementación de la guía de práctica clínica

Este modelo y la propuesta de estrategias de implementación se estructura con base en fases de implementación e intervenciones en las funciones del sistema de salud, y buscando cuatro objetivos: difusión, divulgación, implementación y adopción.

Fases de implementación

Se describen 4 fases de implementación, no necesariamente secuenciales, así mismo, según el contexto no todas las 4 se deben realizar: a) Difusión, b) Divulgación, c) Implementación, d) Adopción (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 (9).

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) (9).

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 (9).

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 (9).

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

Las estrategias de implementación propuestas para esta GPC son:

Recomendación 1

Estrategia de implementación 1. Programa educativo para la tamización de hepatitis C en población de alto riesgo

Estrategia de implementación 2. Programa de tamización para población de alto riesgo

Estrategia de implementación 3. Desarrollo de estudios económicos que permitan establecer la disponibilidad de pago para el aumento de cobertura y utilización de las tecnologías para la indicación de prueba serológica de tamización en población de alto riesgo

Estrategia de implementación 4. Sistema de vigilancia para población de alto riesgo de contagio por Hepatitis

Recomendación 2

Estrategia de implementación 1. Capacitación de recurso humano en salud para la aplicación e interpretación de la prueba de FibroTest

Estrategia de implementación 2. Aumento de cobertura de equipos necesarios para realizar la prueba diagnóstica FibroTest

Recomendación 3.

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

Estrategia de implementación 2. Fortalecimiento de los sistemas de información que permita un adecuado seguimiento de los pacientes y la efectividad de los esquemas terapéuticos en término de carga viral y adherencia al tratamiento por evento adverso

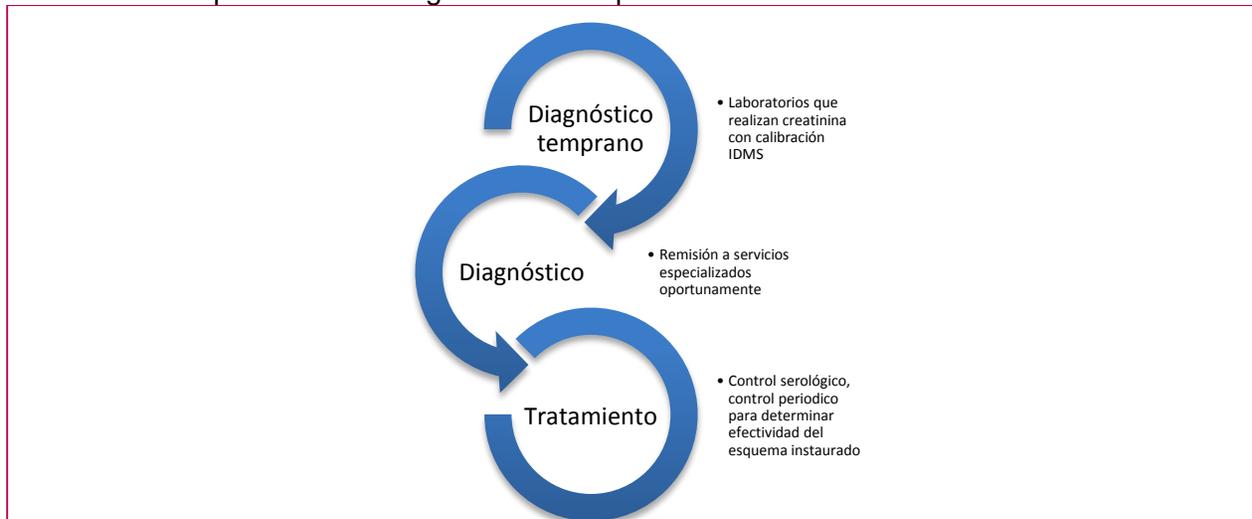
Estrategia de implementación 3. Fortalecimiento de la formación del médico general con experiencia en el manejo de pacientes con hepatitis C, para mejorar la cobertura en el seguimiento y aumento de la adherencia de los pacientes al tratamiento antiviral instaurado

Estrategia de implementación No 4. Desarrollo de Ruta Integral de Atención donde se utilizaran las recomendaciones clínicas de esta GPC para estandarizar los procesos de atención del modelo integral de atención en salud

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

Figura 5. Proceso de vigilancia de la implementación de la guía de práctica clínica en las fases de atención del paciente con diagnóstico de hepatitis C



Vigilancia del proceso de implementación

Para supervisar el proceso de implementación, se diseñaron los siguientes indicadores, según las recomendaciones establecidas (Tabla 19).

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 Donabedian, *et al* (17, 18), la cual clasifica los indicadores en tres categorías: a) indicadores de estructura, b) indicadores de proceso, y c) indicadores de resultado.

Tabla 19. Indicadores de gestión y de resultados de la implementación

Recomendación	Desenlaces esperados	Indicadores de seguimiento	Ajuste de indicador
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.	Aumento de cobertura de tamización para hepatitis C en población de alto riesgo	Numero de redes de servicios de salud con disponibilidad de prueba serológica para Hep C/Numero de redes de servicios de salud	*100
	Aumento de la incidencia de la infección por hepatitis C en población de alto riesgo	Numero de individuos con diagnóstico de Hepatitis C/Numero total de población en riesgo	*100
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.	Detección de fibrosis hepática, indicador de gravedad, pronóstico y elección terapéutica	Numero de individuos con diagnóstico de fibrosis hepática/Numero de individuos con diagnóstico de hepatitis C	*100
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	Aumento de cobertura efectiva para el tratamiento antiviral en pacientes con diagnóstico de hepatitis C	Numero de pacientes con diagnóstico de Hep C y en esquema de tratamiento con DAA terminado en los tiempos establecidos /Numero de pacientes con diagnóstico de Hep C e indicación de tratamiento con DAA	*100
	Reducción de la carga viral 12 semanas posterior a la culminación del esquema terapéutico	Numero de personas con respuesta viral sostenida a las 12 semanas posterior a la finalización del tratamiento antiviral / Numero de personas con	*100

Recomendación	Desenlaces esperados	Indicadores de seguimiento	Ajuste de indicador
descompensada (Child-Pugh B - C)		diagnóstico de hepatitis C tratados con antivirales	
	Reducción de la mortalidad por hepatitis C	Numero de muertes por hepatitis C/Numero de individuos de la población	*1000 hab

FICHA TÉCNICA INDICADORES

Indicador 1

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador	Proporción de redes de servicios de salud con disponibilidad de prueba serologica para Hepatitis C				
Definición del indicador	Estima el porcentaje de redes de servicios de salud con disponibilidad de pruebas serologicas para infección por Hepatitis C				
Objetivo del indicador	Evaluar el cumplimiento del proceso de tamización para Hepatitis C en población de alto riesgo				
Origen del dato	SISPRO, Cuenta de alto costo				
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador	Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información	
Numerador	Número de laboratorios clínicos con disponibilidad de prueba serologica para Hep C	100	Porcentaje	Estima el número total de redes de servicios de salud con disponibilidad de equipos y personal capacitado para la aplicación y análisis de la prueba serologica para tamización de hepatitis C	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Número de laboratorios clínicos			Número total de redes de servicios de salud registrados por el Ministerio de Salud y de la Protección Social	SISPRO, Cuenta de alto costo
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador	Actualmente no se tiene registro de la validación e implementación de este indicador				

Indicador 2

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador		Incidencia de la infección por Hepatitis C en población de alto riesgo			
Definición del indicador		Estima el número nuevo de casos de hepatitis C en población de alto riesgo			
Objetivo del indicador		Estimar el número de nuevos eventos de hepatitis C en un periodo de tiempo en población de alto riesgo			
Origen del dato		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Numero de individuos con diagnóstico de Hepatitis C	10000 habitantes	Tasa	Estima el número total de nuevos eventos de hepatitis C en población de alto riesgo	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Numero total de población en riesgo			Número total de población de alto riesgo para presentar hepatitis C	SISPRO, Cuenta de alto costo
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Actualmente no se tiene una estimación de la incidencia esperada de Hepatitis C en población de alto riesgo			

Indicador 3

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador		Detección de fibrosis hepática en población con diagnóstico de hepatitis C			
Definición del indicador		Estima el número de personas con hepatitis C con fibrosis hepática			
Objetivo del indicador		Identificar pacientes con hepatitis C con fibrosis hepática que requieren manejo antiviral diferente al esquema convencional			
Origen del dato		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Numero de individuos con diagnóstico de fibrosis hepática	100	Proporción	Estima el número total de personas con diagnóstico de hepatitis C y fibrosis hepática confirmado por Fibro Scan	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Numero de individuos con diagnóstico de hepatitis C			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C	SISPRO, Cuenta de alto costo
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Actualmente no se ha validado e incluido dentro del set de indicadores en el sistema de salud			

Indicador 4

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador		Cobertura efectiva del tratamiento antiviral para pacientes con hepatitis C			
Definición del indicador		Estima el número de personas con diagnóstico de hepatitis C con tratamiento antiviral completo			
Objetivo del indicador		Evaluar el acceso, utilización y calidad de las intervenciones de tratamiento farmacológico en pacientes con hepatitis C			
Origen del dato		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Número de pacientes con diagnóstico de Hep C y en esquema de tratamiento con DAA terminado en los tiempos establecidos	100	Proporción	Estima el número total de personas con diagnóstico de hepatitis C que terminan el esquema terapéutico con antivirales	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Número de pacientes con diagnóstico de Hep C e indicación de tratamiento con DAA			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C que requieren manejo antiviral	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Actualmente no se ha validado e incluido dentro del set de indicadores en el sistema de salud			

Indicador 5

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador		Carga viral sostenida 12 semanas, 24 semanas			
Definición del indicador		Estima la efectividad y el pronóstico obtenido a partir del tratamiento antiviral en el paciente con hepatitis C			
Objetivo del indicador		Evaluar la efectividad del tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis C manejados con antivirales			
Origen del dato		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Numero de personas con respuesta viral sostenida a las 12 semanas posterior a la finalización del tratamiento antiviral	100	Proporción	Estima el número total de personas con carga viral indetectable 12 semanas despues de terminar el tratamiento	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Numero de personas con diagnóstico de hepatitis C tratados con antivirales			Número total de población con diagnóstico de Hepatitis C que estuvieron tratados con antiviral	
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador		Actualmente no se ha validado e incluido dentro del set de indicadores en el sistema de salud			

Indicador 6

I. IDENTIFICACIÓN DEL INDICADOR					
Nombre del indicador		Mortlidad por hepatitis C			
Definición del indicador		Estima el número de personas que mueren resultado de la infección por hepatitis C			
Objetivo del indicador		Evaluar modificaciones de carga de enfermedad a partir de las estrategias de salud planteadas			
Origen del dato		SISPRO, Cuenta de alto costo			
II. INFORMACIÓN OPERACIONAL					
Fórmula del indicador		Factor	Unidad de medida	Explicación de la variable	Fuente potencial de información
Numerador	Numero de muertes por hepatitis C	100	Proporción	Estima el número total de personas donde su causa de muerte es la Hepatitis C	SISPRO, Cuenta de alto costo
Denominador	Numero de individuos de la población			Número total de población con diagnostico de Hepatitis C que estuvieron tratados con antiviral	SISPRO, Cuenta de alto costo
Alertas/problemas/limitaciones para el cálculo del indicador					

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

Referencias del proceso de adopción y generación de recomendaciones de tratamiento

1. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Fundación Santafé de Bogotá. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá; Ministerio de Salud y Protección Social, 2014.
2. World Health Organization; Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection; . 2014.
3. Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvea MS, Gutierrez MF, Carrilho FJ, Pinho JR. Molecular characterization, distribution, and dynamics of hepatitis C virus genotypes in blood donors in Colombia. *Journal of medical virology*. 2010 Nov;82(11):1889-98. PubMed PMID: 20872715. Epub 2010/09/28.
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013 Apr;57(4):1333-42. PubMed PMID: 23172780. Epub 2012/11/23.
5. Diez-Padrisa N, Castellanos LG. Viral hepatitis in Latin America and the Caribbean: a public health challenge. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2013 Oct;34(4):275-81. PubMed PMID: 24301739. Epub 2013/12/05.
6. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011 Feb;17(2):107-15. PubMed PMID: 21091831. Epub 2010/11/26.
7. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology*. 2006 Oct;45(4):529-38. PubMed PMID: 16879891. Epub 2006/08/02.
8. AASLD/IDSA/IAS–USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>.
9. 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>.
10. Takeda T. [Progress in blood purification medicine in 2011]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2012 2012;54(1):11-6.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):395-400. PubMed PMID: 21194891. Epub 2011/01/05. eng.

12. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015;62(4):1037-46. PubMed PMID: 26147154.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(5):566-81. PubMed PMID: 25680759.
17. NICE. Hepatitis C (chronic)-ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (with or without dasabuvir) (TA365). 2015.
18. 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.
19. 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. .
20. Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Qjm*. 2013;106(2):153-63. PubMed PMID: 23159839. Pubmed Central PMCID: PMC3550598.
21. Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06.
22. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21.

23. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng CY, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet*. 2014/12PY - 2014;384(9954):1597-605.
24. Vargas CL, Espinoza MA, Giglio A, Soza A. Cost Effectiveness of Daclatasvir/Asunaprevir Versus Peginterferon/Ribavirin and Protease Inhibitors for the Treatment of Hepatitis c Genotype 1b Naïve Patients in Chile. *PLoS One*. 2015 Nov 6;10(11).
25. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65.
26. Mar J, Mar-Barrutia L, Gimeno-Ballester V, San Miguel R. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-simeprevir regimens for chronic hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jan 15;146(2):61-4.
27. Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.
28. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis (Provisional abstract). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2014; 39(1):[14-24 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2014.04888.x>
29. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb;11(1):65-78.
30. Aríñez MC, Fernández S, Mayo E, Mendoza N, Morán M. Human papillomavirus vaccines: prevention and treatment of cervical cancer. *Pediátrika (Madr)*. 2003/07PY - 2003;23(7):287-302.
31. Chandar AK, Morgan RL, Smith B, Wiktor S, Nguyen T, Falck-Ytter Y. Second Generation Direct Acting Antivirals for chronic Hepatitis C: sofosbuvir and simeprevir – a systematic review and meta-analysis using GRADE. World Health Organization. 2014. [Accedido: 15 febrero de 2016] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/133715/1/WHO_HIV_2014.34_eng.pdf?ua=1
32. Moshyk A, Martel MJ, Tahami Monfared AA, Goeree R. Cost-effectiveness of daclatasvir plus sofosbuvir-based regimen for treatment of hepatitis C virus genotype 3 infection in Canada. *J Med Econ*. 2016;19(2):181-92.

33. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of hepatology*. 2015 Jul;63(1):199-236. PubMed PMID: 25911336. Epub 2015/04/26.
34. MSPS-UNFPA. Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años de edad o más) y adultos. Colombia 2014.
35. Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.
36. Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(4):e94542. PubMed PMID: 24728219. Pubmed Central PMCID: PMC3984165.
37. Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(2):114-23. PubMed PMID: 23437439.
38. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;1:CD003617. PubMed PMID: 23440791.
39. Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. *Internal Medicine*. 2013;52(6):653-60. PubMed PMID: 23503406.
40. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PloS one*. 2015;10(12):e0145953. PubMed PMID: 26720298. Pubmed Central PMCID: PMC4701000. Epub 2016/01/01.
41. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study.[Erratum appears in *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1748]. *Lancet*. 2014;384(9956):1756-65. PubMed PMID: 25078309.
42. Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng C-Y, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *The Lancet*. 384(9954):1597-605.

43. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology*. 2013;48(2):254-68. PubMed PMID: 22790350.

44. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;44(2):145-51. PubMed PMID: 25034873.

Referencias de la guía original

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to VHC seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–42.
2. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29 Suppl 1:74–81.
3. Lemoine M, Nayagam S, Thursz M. Viral hepatitis in resource-limited countries and access to antiviral therapies: current and future challenges. *Future Virol*. 2013 Apr;8(4):371-380
4. Ford N, Kirby C, Singh K, Mills EJ, Cooke G, Kamarulzaman A, et al. Chronic hepatitis C treatment outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012;90(7):540-50.
5. Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med*. 2012;156(4):271–8
6. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011;378(9791):571–83.
7. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558–67.
8. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, Lavanchy D, Arthur RR, Magder LS, et al. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C virus in Egypt. *Lancet*. 2000;355(9207):887–91.
9. Singh S, Dwivedi SN, Sood R, Wali JP. Hepatitis B, C and human immunodeficiency virus infections in multiply-injected kala-azar patients in Delhi. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(1):3–6.
10. Marx MA, Murugavel KG, Sivaram S, Balakrishnan P, Steinhoff M, Anand S, et al. The association of health-care use and hepatitis C virus infection in a random sample of urban slum community residents in southern India. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(2):258–62.
11. Wang CS, Chang TT, Chou P. Differences in risk factors for being either a hepatitis B carrier or anti-hepatitis C+ in a hepatoma-hyperendemic area in rural Taiwan. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(9):733–8.
12. Ho MS, Hsu CP, Yuh Y, King CC, Tsai JF, Mau YC, et al. High rate of hepatitis C virus infection in an isolated community: persistent hyperendemicity or period-related phenomena? *J Med Virol*. 1997;52(4):370–6.
13. Lin CC, Hwang SJ, Chiou ST, Kuan CL, Chen LW, Lee TC, et al. The prevalence and risk factors analysis of serum antibody to hepatitis C virus in the elders in northeast Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2003;66(2):103–8.

14. Saxena R, Thakur V, Sood B, Guptan RC, Gururaja S, Sarin SK. Transfusion-associated hepatitis in a tertiary referral hospital in India. A prospective study. *Vox Sang*. 1999;77(1):6–10.
15. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol*. 2001;113(1):37–9.
16. El-Zanaty F, Way A, MACRO International. Egypt demographic and health survey, 2008. Final report. In: Measure DHS [website]. 2009. (<http://www.measuredhs.com/publications/publication-fr220-dhs-final-reports.cfm>, accessed 20 January 2014).
17. Thomas DL, Villano SA, Riestter KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*. 1998;177(6):1480–8.
18. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (VHC) and the natural history of VHC infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11):1880–9.
19. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the VHC partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881–9.
20. Valadez JJ, Berendes S, Jeffery C, Thomson J, Ben Othman H, Danon L, et al. Filling the knowledge gap: measuring VIH prevalence and risk factors among men who have sex with men and female sex workers in Tripoli, Libya. *PloS One*. 2013;8(6):e66701.
21. Tseng YT, Sun HY, Chang SY, Wu CH, Liu WC, Wu PY, et al. Seroprevalence of hepatitis virus infection in men who have sex with men aged 18–40 years in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(8):431–8.
22. Price H, Gilson R, Mercey D, Copas A, Parry J, Nardone A, et al. Hepatitis C in men who have sex with men in London – a community survey. *VIH Med*. 2013;14(9):578–80.
23. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497–505.
24. Karuru JW, Lule GN, Joshi M, Anzala O. Prevalence of VHC and VHC/VIH co-infection among in-patients at the Kenyatta National Hospital. *East Afr Med J*. 2005;82(4):170–2.
25. Quaranta JF, Delaney SR, Alleman S, Cassuto JP, Dellamonica P, Allain JP. Prevalence of antibody to hepatitis C virus (VHC) in VIH-1-infected patients (nice SEROCO cohort). *J Med Virol*. 1994;42(1):29–32.

26. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic 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/ accessed 20 January 2014).
37. Injection safety. Geneva: World Health Organization; 2010. (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. Marinovich 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, Furrer 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/, 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 infection in patients co-infected with VIH (PHOTON-1) [Abstract]. 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2013) Washington, DC, USA: 1–5 November 2013. *Hepatology*. 2013;58 Suppl 1. doi: 10.1002/hep.26791. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142553>, accessed 28 January 2014).
88. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867–77.
89. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1878–87.

90. Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis.* 2004;189(8):1397–400.
91. Fung J, Lai CL, Hung I, Young J, Cheng C, Wong D, et al. Chronic hepatitis C virus genotype 6 infection: response to pegylated interferon and ribavirin. *J Infect Dis.* 2008;198(6):808–12.
92. Nouredin M, Ghany MG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon and ribavirin: implications for clinical efficacy in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(3):649–58.
93. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S237–44.
94. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8(4):212–23.
95. National Institute for Health and Clinical Excellence. Boceprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13718/58913/58913.pdf>, accessed 21 January 2014).
96. National Institute for Health and Clinical Excellence. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C [website]. 2012. (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf>, accessed 25 January 2014).
97. Martin NK, Vickerman P, Miners A, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology.* 2012;55(1):49–57.
98. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of VHC among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol.* 2011;54(6):1137–44.
99. Durier N, Nguyen C, White LJ. Treatment of hepatitis C as prevention: a modeling case study in Vietnam. *PloS One.* 2012;7(4):e34548.
100. Obach D, Deuffic-Burban S, Esmat G, Anwar WA, Dewedar S, Canva V, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of immediate vs. delayed treatment of VHC-infected patients in a country with limited resources: the case of Egypt. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb 7. [Epub ahead of print]
101. The Universal Declaration of Human Rights [website]. Geneva: United Nations; 2013. (<http://www.un.org/en/documents/udhr/index.shtml>, accessed 21 January 2014).

102. World Medical Association [website]. Declaration of Geneva. Geneva: 2006. (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/g1/index.html>, accessed 21 January 2014).
103. Handbook for guidelines development. Geneva: World Health Organization; 2012. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, 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, 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. Accessed 13 March 2014).
112. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2011;54(4):1433–44.
113. Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gibble J, et al. A 25-year study of the clinical and histologic outcomes of hepatitis C virus infection and its

modes of transmission in a cohort of initially asymptomatic blood donors. *J Infect Dis.* 2012;206(5):654–61.

114. Piasecki BA, Lewis JD, Reddy KR, Bellamy SL, Porter SB, Weinrieb RM, et al. Influence of alcohol use, race, and viral coinfections on spontaneous VHC clearance in a US veteran population. *Hepatology.* 2004;40(4):892–9.

115. Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, Harada T, Watanabe M, Higuchi S, et al. A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. A possible presence of asymptomatic carrier. *Dig Dis Sci.* 1995;40(2):465–71.

116. Rongey CA, Kanwal F, Hoang T, Gifford AL, Asch SM. Viral ARN testing in hepatitis C antibody-positive veterans. *Am J Prev Med.* 2009;36(3):235–8.

117. Scott JD, McMahon BJ, Bruden D, Sullivan D, Homan C, Christensen C, et al. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus ARN after establishment of chronic infection in Alaska natives. *Clin Infect Dis.* 2006;42(7):945–52.

118. Sheth SD, Vera-Llonch M, Lynch J, Werther W, Rubin R. Characterization of a cohort of incident hepatitis c patients in the US (2005-2010): Comorbidities, use of medications and diagnostic tests. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:91.

119. Rein DB, Wagner LD, Brown KA, Fallon MB, Krauskopf K, Massoud OI. Current practices of hepatitis C antibody testing and follow-up evaluation in primary care settings: a retrospective study of four large, primary care service centers. *Hepatology.* 2012;56:1094A.

120. Yoshino I, Kasai M. Analysis of cases of negative VHC-ARN with positive anti-VHC. *Acta Hepatologica Japonica.* 1996; p. 412.

121. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting VIH-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(4):340–4.

122. George SL, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, et al. Hepatitis C virus viremia in VIH-infected individuals with negative VHC antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(2):154–62.

123. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):575–7.

124. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-VHC antibody response in VIH-positive men acutely infected with VHC. *AIDS.* 2009;23(1):89–93.

125. Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(11):1150–9.

126. Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in VIH-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;57(5):663–70.
127. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284(4):450–6.
128. Mughal TI, Patel SB. Hepatocellular carcinoma: a review of 140 cases. *Ann Saudi Med*. 1996;16(1):53–5.
129. Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, et al. Socio-demographic and clinical characteristics of 3129 heroin users in the first methadone maintenance treatment clinic in China. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1–3):158–64.
130. Cepeda JA, Niccolai LM, Eritsyan K, Heimer R, Levina O. Moderate/heavy alcohol use and VHC infection among injection drug users in two Russian cities. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(3):571–9.
131. Fialho M, Messias M, Page-Shafer K, Farre L, Schmalb M, Pedral-Sampaio D, et al. Prevalence and risk of blood-borne and sexually transmitted viral infections in incarcerated youth in Salvador, Brazil: opportunity and obligation for intervention. *AIDS Behav*. 2008;12(4 Suppl):S17–24.
132. Adoga MP, Banwat EB, Forbi JC, Nimzing L, Pam CR, Gyar SD, et al. Human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus: sero-prevalence, co-infection and risk factors among prison inmates in Nasarawa State, Nigeria. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3(7):539–47.
133. Rao HY, Sun DG, Yang RF, Liu F, Wang J, Feng B, et al. Outcome of hepatitis C virus infection in Chinese paid plasma donors: a 12–19-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(3):526–32.
134. Drumright LN, Hagan H, Thomas DL, Latka MH, Golub ET, Garfein RS, et al. Predictors and effects of alcohol use on liver function among young VHC-infected injection drug users in a behavioral intervention. *J Hepatol*. 2011;55(1):45–52.
135. Dieperink E, Fuller B, Thuras P, McMaken K, Lenox R, Isenhardt C. Randomized controlled trial of motivational enhancement therapy to reduce alcohol in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56:579A.
136. Dieperink E, Ho SB, Heit S, Durfee JM, Thuras P, Willenbring ML. Significant reductions in drinking following brief alcohol treatment provided in a hepatitis C clinic. *Psychosomatics*. 2010;51(2):149–56.
137. Proeschold-Bell RJ, Patkar AA, Naggie S, Coward L, Mannelli P, Yao J, et al. An integrated alcohol abuse and medical treatment model for patients with hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):1083–91.

138. Watson B, Conigrave KM, Wallace C, Whitfield JB, Wurst F, Haber PS. Hazardous alcohol consumption and other barriers to antiviral treatment among hepatitis C positive people receiving opioid maintenance treatment. *Drug Alcohol Rev.* 2007;26(3):231–9.
139. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev.* 2009;28(3):301–23.
140. Klimas J, Field CA, Cullen W, O’Gorman CS, Glynn LG, Keenan E, et al. Psychosocial interventions to reduce alcohol consumption in concurrent problem alcohol and illicit drug users: Cochrane Review. *Systematic Reviews.* 2013;2:3. doi:10.1186/2046-4053-2-3.
141. The WHO ASSIST Package. Geneva: World Health Organization; 2011. (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/index.html , 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, accessed 21 January 2014).
143. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1994;20(1 Pt 1):15–20.
144. Scheuer PJ. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment. *J Hepatol.* 1991;13(3):372–4.
145. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995;22(6):696–9.
146. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289–93.
147. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1409–17.
148. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981;1(5):431–5.
149. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology.* 2011;53(3):726–36.
150. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with VIH/VHC coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–25.

151. Malaguarnera M, Restuccia S, Trovato G, Siciliano R, Motta M, Trovato BA. Interferon-alpha treatment in patients with chronic hepatitis C: a meta-analytic evaluation. *Clin Drug Invest.* 1995;9(3):141–9.
152. Myers RP, Poynard T. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003617.
153. Hu J, Doucette K, Hartling L, Tjosvold L, Robinson J. Treatment of hepatitis C in children: a systematic review. *PloS One.* 2010;5(7):e11542.
154. Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003617.
155. Tine F, Attanasio M, Russo F, Pagliaro L. A decade of trials of interferon- alpha for chronic hepatitis C. A meta-regression analysis. *Contemp Clin Trials.* 2005;26(2):179–210.
156. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology.* 1997;26(3 Suppl 1):S83–8.
157. Fabrizi F, Ganeshan SV, Lunghi G, Messa P, Martin P. Antiviral therapy of hepatitis C in chronic kidney diseases: meta-analysis of controlled clinical trials. *J Viral Hepat.* 2008;15(8):600–6.
158. Xirouchakis E, Triantos C, Manousou P, Sigalas A, Calvaruso V, Corbani A, et al. Pegylated-interferon and ribavirin in liver transplant candidates and recipients with VHC cirrhosis: systematic review and meta-analysis of prospective controlled studies. *J Viral Hepat.* 2008;15(10):699–709.
159. Kimer N, Dahl EK, Glud LL, Krag A. Antiviral therapy for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2012;2(5):10.1136/bmjopen-2012-001313. Print 2012.
160. Iorio A, Marchesini E, Awad T, Glud LL. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD004888. doi: 10.1002/14651858. CD004888.pub2.
161. Hartwell D, Shepherd J. Pegylated and non-pegylated interferon-alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009;25(1):56–62.
162. Vezali E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther.* 2010;32(13):2117–38.
163. Brok J, Glud LL, Glud 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.msfacecess.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, 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, 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&, accessed 27 January 2014).
183. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009;41(10):1105–9.

184. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009;461(7265):798–801.
185. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with VIH/VHC coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004;18(13):F21–5.
186. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, Piroth L, Morand P, Lunel-Fabiani F, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with VIH and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;41(12):1806–9.
187. Roche Product information: Pegasys. (<http://www.roche.com.pk/fmfiles/re7259003/PI/Pegasys-PI.pdf>, accessed 27 January 2014).
188. Merck Canada. Product monograph: Pegatron. 2013. (http://www.merck.ca/assets/en/pdf/products/Pegatron-PM_E.pdf, 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, 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, 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 del proceso de implementación

1. OPS/OMS (2007). La Renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas: Documento de Posición de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Washington, D.C.: OPS. Disponible en: http://www.paho.org/spanish/AD/THS/OS/APS_spa.pdf; Acceso Abril 2012
2. Higgins, J. P. T. & Green, S. (eds) (2006) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester, UK: The Cochrane Library. Available at: <http://www.cochrane.org/resources/handbook> (last accessed 20 July 2007).
3. Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, Andersson, M. N., Hamel, C., Porter, Tugwell, A. C., Moher, P. D. & Bouter, L. M. (2007) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*, 7, 10.
4. Bero, L. A., Grilli, R., Grimshaw, J. M., Harvey, E., Oxman, A. & Thomson, M. A. (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *British Medical Journal*, 317 (7156), 465–468.
5. Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., MacLennan, G., Ramsay, C., Fraser, C. & Vale, L. (2006) Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. *Journal of General Internal Medicine*, 21 (suppl. 1), 14–20.
6. Beilby, J. J. & Silagy, C. A. (1997) Trials of providing costing information to general practitioners: a systematic review. *Medical Journal of Australia*, 167 (2), 89–92.
7. Davis, D. A., Thomson, M. A., Oxman, A. & Haynes, R. B. (1995) Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *The Journal of the American Medical Association*, 274 (9), 700–705.
8. Grilli, R., Ramsay, C. & Minozzi, S. (2002) Mass media interventions: effects on health services utilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000389. DOI: 10.1002/14651858.CD000389.
9. Grimshaw, J. M., Thomas, R. E. & MacLennan, G. *et al.* (2004) Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technology Assessment*, 8 (6), 1–349.
10. Hunt, D. L., Haynes, R. B., Hanna, S. E. & Smith, K. (1998) Effects of computer-based clinical decision support systems on physician performance and patient outcomes: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association*, 280 (15), 1339–1346.
11. Jamtvedt, G., Young, J. M., Kristoffersen, D. T., O'Brien, M. A. & Oxman, A. D.

(2006) Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD000259. DOI:10.1002/14651858.CD000259.pub2.

12. Oxman, A. D., Thomson, M. A., Davis, D. A. & Haynes, R. B. (1995) No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *Canadian Medical Association Journal*, 153 (10), 1423–1431.
13. Smith, W. R. (2000) Evidence for the effectiveness of techniques to change physician behaviour. *Chest*, 118 (Suppl. 2), 8–17.
14. Sullivan, F. & Mitchell, E. (1995) Has general practitioner computing made a difference to patient care? A systematic review of published reports. *British Medical Journal*, 311 (7009), 848–852.
15. Thomas, L., Cullum, N., McColl, E., Rousseau, N., Soutter, J. & Steen, N. (1999) Guidelines in professions allied to medicine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000349. DOI: 10.1002/14651858.CD000349.
16. Grimshaw, J., Freemantle, N., Wallace, S. & Russell, I. (1995) Developing and implementing clinical practice guidelines. *Quality in Health care*, 4 (1), 55–64.
17. Donabedian, A (2005). "Evaluating the quality of medical care. 1966.". *The Milbank quarterly* 83 (4): 691–729. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00397.x. PMID 16279964.
18. Donabedian, A. (1997). The quality of care. How can it be assessed? 1988. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 121(11), 1145-1150.

ANEXOS

ANEXO 1. Informe del proceso participativo para el consenso de adopción

Introducción

El presente informe describe el proceso participativo para la adopción de guías de práctica clínica basadas en evidencia para hepatitis B y hepatitis C. Esta actividad se desarrolló en el marco del convenio número N° 380 de 2015 celebrado entre el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Ministerio de Salud y Protección Social.

1. Objetivo general

Socializar las recomendaciones de las guías de práctica clínica basadas en evidencia para hepatitis B y hepatitis C, que fueron adoptadas; consensuar ajustes de las recomendaciones para su contextualización en el entorno colombiano, e identificar acciones para su implementación.

2. Metodología

Se llevó a cabo un consenso de expertos en el auditorio del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud el día 22 de enero del año 2016, el consenso de hepatitis B se realizó en la jornada de 8:00 a.m. a 12 m y el de hepatitis C se realizó de 2:00 p.m. a 5.00 p.m. del mismo día.

Se realizó un proceso de votación utilizando la escala Likert para cada recomendación, para lo cual se le entregó a cada uno de los participantes del evento un documento con las recomendaciones a evaluar, el cual debía ser diligenciado a la vez que el grupo de expertos metodólogos recogía esta información y compartía los resultados obtenidos del total de los participantes. La escala Likert plantea las siguientes opciones a elegir:

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

3. Identificación y convocatoria de actores clave

Se identificaron actores con experiencia y conocimiento en el tema, entre las que se destacan: médico cirujanos especialistas de las Asociaciones Científicas de hepatología e infectología y expertos en gastroenterología, hepatología e infectología, academia, entidades del gobierno central, agremiaciones y sociedades científicas.

Los siguientes fueron los actores invitados:

Nombre	Institución - Perfil
Jaime Calderón Herrera	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas, presidente, médico cirujano, especialista en Cirugía General, especialista en Cirugía Cardiovascular y de Tórax

Nombre	Institución - Perfil
Sandra Valderrama Beltrán	Asociación Colombiana de Infectología, vicepresidente, médica cirujana, especialista en Infectología, magíster en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria
Oscar Beltrán	Asociación Colombiana de Hepatología, expresidente, médico cirujano, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
Juan Carlos Restrepo	Asociación Colombiana de Hepatología, presidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatología Clínica magíster en Trasplante de Órganos y tejidos, doctor en Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas)
Adriana Varon Puerta	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujano, especialista en Medicina Interna y especialista en Gastroenterología
Carmen Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología
Martin Garzón Olarte	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología
Mónica Tapias Mantilla	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, <i>fellowship</i> en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático
Víctor Hugo Idrovo Cubides	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
Jaime Obregón Navarro	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
John Edison Prieto Ortiz	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
Luis Guillermo Toro	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático
Francisco Javier Díaz Castrillón	Asociación Colombiana de Infectología, presidente Capítulo Antioquia, médico cirujano, especialista en Microbiología y Parasitología Médica, doctor en Virología
Gustavo Eduardo Roncancio Villamil	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Antioquia, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Enfermedades Infecciosas, magíster en Ciencias Médicas Mención Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria
Clara Lina Salazar	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Antioquia, bacterióloga, especialista en Microbiología Clínica, magíster en Epidemiología
Wilmer Ernesto Villamil Gómez	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Caribe, médico cirujano, especialista en Epidemiología, especialista en Medicina Familiar, especialista en infectología, doctor en Medicina Tropical
Hernando Pinzón Redondo	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Caribe, médico cirujano, especialista en Infectología, especialista

Nombre	Institución - Perfil
	en Pediatría
Álvaro Villanueva Calderón	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Caribe, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Alfonso Javier Rodríguez Morales	Asociación Colombiana de Infectología, presidente Capítulo Eje Cafetero, médico cirujano, magister en Protozoología, doctor en Parasitología
José Millán Oñate	Asociación Colombiana de Infectología, presidente del Capítulo Sur Occidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Luis Ángel Villar Centeno	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Oriente, médico cirujano, especialista en Microbiología y Parasitología, magister en Epidemiología Clínica
Liliana Torcoroma García S	Universidad de Santander, directora de maestría en Investigación en Enfermedades Infecciosas, bacterióloga, magister en Genética y Evolución, doctor en Ciencias Biológicas
Ernesto Martínez Buitrago	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Sur Occidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Enfermedades Infecciosas
Juan Carlos Cataño	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Antioquia, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
María Paulina Posada	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médica cirujana, especialista en Infectología, magister en Ciencias
María Clara Castro Arango	Hospital San Ignacio, enfermera, especialista Gestión Aplicada a Servicios de Salud, especialista en Enfermería y Cuidado Respiratorio
Carlos Castañeda	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Infectología, magister en Ciencias de la Salud
William Lenis Quintero	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Álvaro Ignacio Arango Duque	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Infectología
Henry Manuel Mendoza	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Enfermedades Infecciosas
Sandra Jaqueline Beltrán Higuera	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, Vicepresidente, médica cirujana, especialista en Pediatría, especialista en Infectología Pediátrica
Carlos Humberto Saavedra	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Patología Infecciosa, magister en Epidemiología Clínica
Otto Alberto Sussman	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, microbiólogo, especialista en Enfermedades Infecciosas
Iván Zuluaga de León	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Administración Hospitalaria, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología

Nombre	Institución - Perfil
Elsa Marina Rojas	Centro de Atención y Diagnóstico de Enfermedades Infecciosas – CDI, médica, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Edgar Augusto Bernal	Fundación Oftalmológica de Santander – FOSCAL, médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Ella María Guardo	Sociedad de Infectología de la Costa Atlántica Colombiana SICAC, médico, especialista en Pediatría, especialista en Infectología
Hermana María Inés Delgado	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, directora
Myriam Peraza Salazar	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Carlos Eduardo Pérez	Clínica Marly y el Hospital Universitario de la Samaritana, Jefe de la Unidad de Infectología, médico cirujano, especialista en Patología Infecciosa e Infectología, especialista en Medicina Tropical
Zina Cura Marchena	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, cuidadora
Álvaro Serrano Sepúlveda	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Manuel Gutiérrez	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Víctor Hugo Forero Supelano	Clínica Juan N Corpas, director de Investigaciones, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar Integral, especialista en Gerencia en Salud, magíster en Epidemiología
Jairo Echeverry Raad	Universidad Nacional de Colombia, docente de Pediatría, médico cirujano, especialista en Pediatría, magíster en Epidemiología Clínica
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD
Heli Hernández Ayazo	Asociación Colombiana de Medicina Interna, presidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gerencia Educativa, doctor en Ciencias de la Educación
Luis Carlos Sabbagh Sanvicente	Asociación Colombiana de Gastroenterología, Clínica Reina Sofía y Clínica Universitaria Colombia, Jefe de Gastroenterología, médico general, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología
Luis Fernando Pineda Ovalle	Asociación Colombiana de Gastroenterología, presidente, médico general, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología
Fabio Leonel Gil Parada	Asociación Colombiana de Gastroenterología, Vicepresidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, magíster en Epidemiología
Fabián Juliao Baños	Asociación Colombiana de Gastroenterología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología
Giovanni Alberto Fuentes Sánchez	Asociación Colombiana de Gastroenterología, Vocal

Nombre	Institución - Perfil
Martin Gómez Zuleta	Asociación Colombiana de Gastroenterología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología
Liliana Arias Castillo	Sociedad Colombiana de Medicina Familiar, Vicepresidente, médica y cirujana, especialista en medicina familiar, especialista en docencia universitaria, especialista en educación médica, especialista en educación y terapia sexual y gestión del recurso humano en salud
Esperanza Morales Correa	Asociación Nacional de Enfermeras de Colombia, Tesorera, enfermera
Mauricio Alberto Rodríguez Escobar	Universidad del Bosque, director Programa de Medicina Familiar, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar, especialista en Epidemiología General
Andrés Duarte	Universidad Javeriana, Departamento de Medicina Preventiva y Social
Juan Pablo Poveda	Comunidad en internet Médicos Generales colombianos. Com, Gerente, médico cirujano
Juan José Carbonell	Asociación de Médicos Generales de Bolívar ASOMECE, presidente, médico cirujano
Harold Baena	Asociación de Médicos Generales de Bolívar, médico cirujano
Eduardo Lafaurie Torregrosa	Asociación de Médicos Generales de Barranquilla, presidente, médico general
Fernando Mariño Solano	Asociación de Médicos Generales de Barranquilla, Vicepresidente, médico general
Fernando Sierra	Asociación Colombiana de Gastroenterología, médico, especialista en Gastroenterología
Eduardo Cuello Lacouture	Asociación Colombiana de Gastroenterología, médico cirujano, especialista en Gastroenterología
Nohora Constanza Villalobos Ríos	Hospital de Suba ESE nivel II Salud Pública, enfermera, especialista en Epidemiología General
Juan Ramón Acevedo	Clínica Colsanitas, Clínica Reina Sofía, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, magíster en Epidemiología Clínica
Gerson Arias	Hospital Santa Clara, Jefe de Infecciones, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Diana Sofía Ríos Oliveros	Universidad de los Andes, asistente de investigación, enfermera, magister en Salud Pública
Nohora Villalobos	Hospital de Suba ESE nivel II Salud Pública, enfermera, especialista en Epidemiología General

4. Componente ético

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

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

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

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

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

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

A continuación compartimos el resultado del proceso de evaluación:

Grupo de adopción

Expertos metodológicos

Nombre	Entidad	Calificación
Ángela Viviana Pérez (AP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, médica cirujana, especialista en Epidemiología General, especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, magister en Epidemiología Clínica,	A
Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, médico cirujano, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud	A
Fabio Alexander Sierra Matamoros (FS)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, psicólogo, magister en epidemiología clínica	A
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS ,médico cirujano, magister en Salud y Seguridad del trabajo	A
Carolina Castillo Cañón (CC)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -	A

Nombre	Entidad	Calificación
	IETS, enfermera, especialista en Epidemiología General	
Paola Avellaneda (PA)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Economista	A

Expertos Temáticos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Universidad Nacional de Colombia, profesor titular, Facultad de Medicina, Clínicas Colsanitas S.A, director del Departamento de Enfermedades Infecciosas, médico cirujano, especialista en Infectología, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Ciencias Biológicas	A
Juan Mauricio Pardo Oviedo	Hospital Universitario Mayor Méderi, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, especialista en Filosofía de la ciencia	A
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD	A

Participantes

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Sandra Valderrama Beltrán	Asociación Colombiana de Infectología, Vicepresidente, médica cirujana, especialista en Infectología y magister en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria	A
Juan Carlos Restrepo	Asociación Colombiana de Hepatología, presidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatología Clínica magister en Trasplante de Órganos y tejidos, doctor en Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas)	A
Carmen Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología	A
Mónica Tapias Mantilla	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, <i>fellowship</i> en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático	A
Luis Guillermo Toro	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático	A
Iván Zuluaga de León	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Administración Hospitalaria, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología	A

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Álvaro Serrano Sepúlveda	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente	A
Myriam Peraza Salazar	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente	A
Manuel Gutiérrez	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente	A
Víctor Hugo Forero Supelano	Clínica Juan N Corpas, director de Investigaciones, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar Integral, especialista en Gerencia en Salud, magíster en Epidemiología	A
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD	A
Nohora Villalobos	Hospital de Suba ESE nivel II Salud Pública, enfermera, especialista en Epidemiología General	A
Iván Mauricio Cárdenas Cañón	Ministerio de Salud y Protección Social, enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública	Observador
Carmen Elisa Ojeda Jurado	Ministerio de Salud y Protección Social, enfermera, especialista en Gerencia de Servicios de Salud	Observador
Jenny Carolina Peralta	Ministerio de salud y protección social, bacterióloga, especialista en Epidemiología, especialista en Gerencia en Salud Pública	Observador
Cielo Yaneth Ríos	Ministerio de Salud y Protección Social, médica, especialista en Gerencia Administrativa de Salud, magister en Salud Pública, magister en VIH	Observador
Milton Cardozo Cruz	Ministerio de Salud y Protección Social, enfermero, especialista en Epidemiología, magister en Salud Pública	Observador

ANEXO 2. Fuentes para la búsqueda de GPC

Fuentes de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
----------------	--------	-----------------------

Organismos recopiladores de GPC	NGC (National Guideline Clearinghouse)	http://www.guideline.gov/
	GIN (Guideline International Network)	http://www.g-i-n.net/
	CISMeF (Catalogage et l'Indexation des Sites Médicaux)	http://www.chu-rouen.fr/cismef/
	German Agency for Quality in Medicine	www.aeqz.de/
Organismos que producen GPC	NZGG (New Zeland Guidelines Group)	http://www.nzgg.org.nz
	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	www.nice.org.uk/Guidance/Topic
	SIGN (Scottish Intercollegiate Network)	http://www.sign.ac.uk/
GPC nacionales o iberoamericanas.	Guia Salud	http://www.guiasalud.es/home.asp
	Redsalud	http://www.redsalud.gov.cl/gesauge/ges_descargas.html
	Cenetec	www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html
Bases de datos generales	PubMed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
	Medline	https://www.nlm.nih.gov
	EMBASE	http://www.embase.com/
	TripDatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html

Fuentes opcionales para búsqueda complementaria de Guías de Práctica Clínica

Tipo de fuente	Fuente	Dirección electrónica
Organismos recopiladores GPC	NeLH (National Electronic Library for Health)	http://www.nelh.nhs.uk/clinical_evidence.asp

	CMA Infobase (Canadian Medical Association)	http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
	ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement)	http://www.icsi.org/guidelines_and_more/
	AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality)	http://www.ahrq.gov/clinic/cpgonline.htm#Products
	ACP (American College of Physicians)	http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/
	ESC (European Society of Cardiology)	http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines

ANEXO 3. Estrategias de Búsqueda de guías de práctica clínica

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	MEDLINE (incluyendo los repositorios In-

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

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	14/12/2015
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 guideline as topic #2 practice guideline/EXP #3 recommend* AND [embase]/lim AND [2009-2011]/py #4 #1 OR #2 OR #3 #5 'hepatitis C #6 #4 AND #5
Referencias identificadas	21

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

National Guideline Clearinghouse	1
National Electronic Library for Health	0
Catalogage et l'indexation des Sites Médicaux	0
Infobase Canadian Medical Association	1
Guía Salud	1
German Agency for Quality in Medicine	1
CENETEC	1

ORGANISMO DESARROLLADOR	Hepatitis C
Guideline International Network	0
New Zealand Guidelines Group	2
National Institute for Clinical Excellence	0
Scottish Intercollegiate Network	1
Agency for Healthcare Research and Quality	0
American College of Physicians	2
WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	1
National Health and Medical Research Council	0
Institute for clinical Systems improvement	0
South African department of Health	0
Asociación española de gastroenterología	1*
Singapore Ministry of health Guidelines	0
TOTAL	12
* Es una GPC que aborda hepatitis B y hepatitis C	

ANEXO 4. Selección de guías de práctica clínica

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

Criterios definidos en la herramienta de tamización:

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

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

R2: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015

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

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

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

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

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

R31: Argentine consensus on hepatitis C 2013

R32: Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C

R37: KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C

R41: Treatment guidelines for patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection

R52: EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014

R54: Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting anti-viral therapy

R64: EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection

- R73:** Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF)
- R74:** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for IFNL3 (IL28B) genotype and PEG interferon-alpha-based regimens
- R80:** Treatment of hepatitis C mono-infection in adults--Dutch national guidelines
- R90:** Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement
- R97:** Updated recommendations for diagnosis and management of the US population for hepatitis C
- R101:** An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver
- R110:** Israeli guidelines for the treatment of chronic hepatitis C infection--2012 Israeli Association for the Study of the Liver
- R118:** Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection
- R120:** Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines
- R128:** SASLT practice guidelines: management of hepatitis C virus infection
- R137:** Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver
- R138:** Update of the Belgian Association for the Study of the Liver guidelines for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 with protease inhibitors
- R141:** Japanese Society for Dialysis Therapy: clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C
- R144:** An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver
- R145:** Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts
- R147:** Treatment for hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infection - Danish national guidelines 2011
- R154:** Update on the management and treatment of hepatitis C virus infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office
- R157:** NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents
- R162:** Hungarian consensus guideline for the diagnosis and treatment of B, C, and D viral hepatitis
- R165:** UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients
- R170:** 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines
- R179:** 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines
- R180:** Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C

R181: Guía de práctica clínica Hepatitis B

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

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

R184: Management of hepatitis C A national clinical guideline

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

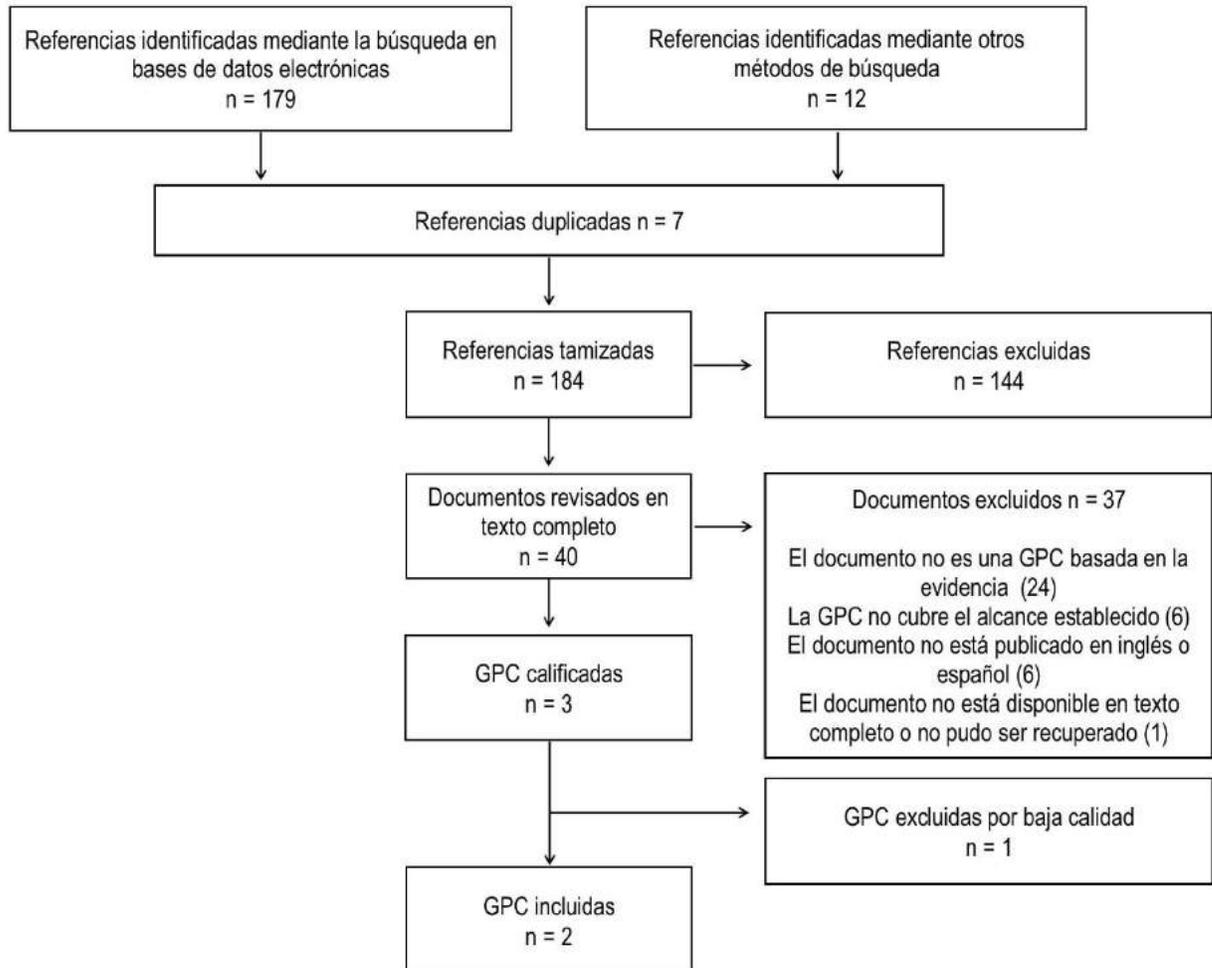
Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de incorporación de evidencia a partir de RS de GPC.				AGREE II
Nombre de la guía	R181: Guía de práctica clínica Hepatitis C			NO
Criterios de una GPC	Si	No	Comentarios	
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía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

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

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

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

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



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

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

El documento no es una GPC basada en la evidencia

1. Halota W, Flisiak R, Boron-Kaczmarek A, Juszczak J, Pawlowska M, Simon K, et al. Standards of hepatitis C treatment. Recommendations of Polish Group of Experts--2014. *Przegl Epidemiol.* 2014 2014;68(3):469-6.
2. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. [Argentine consensus on hepatitis C 2013]. *Acta GastroenterolLatinoam.* 2014 6/2014;44(2):154-73.
3. Mendez-Sanchez N, Parana R, Cheinquer H, Alves de MA, Gadano A, Silva M, et al. Latin American Association for the Study of the Liver recommendations on treatment of hepatitis C. *Ann Hepatol.* 2014 8/2014;13 Suppl 2:s4-66.:s4-66.
4. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. *Clin MolHepatol.* 2014 6/2014;20(2):89-136.
5. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *J Hepatol.* 2014 8/2014;61(2):373-95.
6. Miller MH, Agarwal K, Austin A, Brown A, Barclay ST, Dundas P, et al. Review article: 2014 UK consensus guidelines - hepatitis C management and direct-acting antiviral therapy. *AlimentPharmacol Ther.* 2014 6/2014;39(12):1363-75.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 2/2014;60(2):392-420.
8. Coco B, Caraceni P, Aghemo A, Bitetto D, Bruno R, Ciancio A, et al. Triple therapy with first-generation protease inhibitors for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: recommendations of the Italian association for the study of the liver (AISF). *DigLiver Dis.* 2014 1/2014;46(1):18-24.
9. Lamers MH, Broekman MM, Boucher CA, Brouwer JT, Burger DM, van HB, et al. Treatment of hepatitis C monoinfection in adults--Dutch national guidelines. *NethJ Med.* 2013 9/2013;71(7):377-85.
10. Bragg J. Updated recommendations for diagnosis and management of the US population for hepatitis C. *J Am OsteopathAssoc.* 2013 6/2013;113(6):445-6.
11. Chavez-Tapia NC, Ridruejo E, Alves de MA, Bessone F, Daruich J, Sanchez-Avila JF, et al. An update on the management of hepatitis C: guidelines for protease inhibitor-based triple therapy from the Latin American Association for the Study of the Liver. *Ann Hepatol.* 2013 3/2013;12 Suppl 2:s3-35.:s3-35.
12. Silva MO, Ridruejo E, Galdame O, Bessone F, Colombato L, Daruich J, et al. [Recommendations for the treatment of chronic genotype 1 hepatitis C virus infection]. *Acta GastroenterolLatinoam.* 2012 9/2012;42(3):234-49.
13. Chayama K, Hayes CN, Ohishi W, Kawakami Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in Japan: update on therapy and guidelines. *J Gastroenterol.* 2013 1/2013;48(1):1-12.

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

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

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

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

El documento no está publicado en inglés o español

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

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

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

ANEXO 7. Calificación de GPC AGREE II



AGREE II

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

Realizado con la herramienta en línea AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
40%	25%	26%	49%	12%	46%	25%	Sí - 0, Sí con modificaciones - 1, No - 3

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	7	5	7	3
Item 2	5	5	7	1
Item 3	7	6	7	1

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	5	2	1
Item 5	5	1	2	1
Item 6	7	6	7	1

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	4	1	2
Item 8	7	4	1	2
Item 9	6	2	1	3
Item 10	6	5	7	2
Item 11	5	6	6	2
Item 12	5	5	1	6
Item 13	7	1	4	1
Item 14	4	5	2	2

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	6	7	7	6
Item 16	6	6	7	6
Item 17	7	5	7	1

<i>Dominio 5. Aplicabilidad</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	2	2	3
Item 19	5	1	2	2
Item 20	4	4	2	4
Item 21	2	1	1	1

<i>Dominio 6. Independencia editorial</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	7	4
Item 23	7	5	7	1

<i>Evaluación global</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	4	5	3	3

Realizado en línea en www.agreetrust.org 29 Diciembre de 2015



AGREE II

Evaluación crítica de: 182. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection Utilizando el instrumento AGREE II

Realizado con la herramienta en línea AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG1	EG 2
85%	65%	88%	88%	64%	92%	83%	Sí - 3, Sí con modificaciones - 1, No - 0

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	5	7	5	7
Item 2	6	7	6	6
Item 3	7	7	3	7

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	6	3	3	6
Item 5	5	7	1	5
Item 6	7	7	3	6

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	7	7	6	7
Item 8	7	4	6	7
Item 9	7	5	6	6
Item 10	6	7	7	7
Item 11	7	7	6	6
Item 12	7	7	6	7
Item 13	7	7	7	7
Item 14	4	4	4	6

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	6	7
Item 16	6	7	6	7
Item 17	7	7	1	7

<i>Dominio 5. Aplicabilidad</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	7	1	6
Item 19	5	6	1	6
Item 20	6	7	6	6
Item 21	5	3	3	4

<i>Dominio 6. Independencia editorial</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	4	7
Item 23	7	7	6	7

<i>Evaluación global</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	6	6	6

Realizado en línea en www.agreetrust.org 29 Diciembre de 2015



AGREE II

Evaluación crítica de: 184. Management of hepatitis C Utilizando el instrumento AGREE II

Realizado con la herramienta en línea AGREE II de evaluación de guías de práctica clínica

Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6	EG 1	EG 2
82%	88%	81%	94%	57%	85%	79%	Sí - 2, Sí con modificaciones- 2, No - 0

<i>Dominio 1. Alcance y Objetivo</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 1	6	7	4	7
Item 2	6	7	6	6
Item 3	6	7	3	6

<i>Dominio 2. Participación de los implicados</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 4	7	7	6	7
Item 5	5	7	4	6
Item 6	7	7	5	7

<i>Dominio 3. Rigor en la elaboración</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 7	5	7	2	7
Item 8	5	7	1	7
Item 9	5	7	6	6
Item 10	7	7	1	7
Item 11	6	7	6	6
Item 12	7	6	6	7
Item 13	7	7	7	7
Item 14	5	6	6	5

<i>Dominio 4. Claridad de la presentación</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 15	7	7	6	7
Item 16	6	7	6	6
Item 17	7	7	7	7

<i>Dominio 5. Aplicabilidad</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 18	5	7	3	1
Item 19	6	4	5	5
Item 20	6	3	5	5
Item 21	5	2	4	5

<i>Dominio 6. Independencia editorial</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
Item 22	7	7	1	7
Item 23	6	7	7	7

<i>Evaluación global</i>				
	Evaluador 1	Evaluador 2	Evaluador 3	Evaluador 4
EG1	6	6	5	6

Realizado en línea en www.agreetrust.org 29 Diciembre de 2015

ANEXO 8. Resultados del consenso de expertos para la adopción

1. Recomendación

Tamización para identificar personas con infección por VHC

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

Calidad de la evidencia moderada

1.1. Discusión del panel

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

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

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

1.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	1	8
0%	0%	0%	11%	89%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

1.3. Recomendación ajustada

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

Calidad de la evidencia moderada

Se consideran comportamientos y exposiciones de riesgo:

- *Personas que han recibido intervenciones médicas o dentales en entornos de asistencia médica en los que las prácticas de control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Personas que han recibido transfusiones de sangre antes del momento en el que las pruebas serológicas de VHC de los donantes de sangre se iniciara, o en países en los que las pruebas serológicas de VHC de las donaciones de sangre no se llevan a cabo.*
- *Personas que se inyectan drogas.*
- *Personas que han tenido tatuajes, perforaciones corporales (piercings) o procedimientos de escarificación en lugares en los que las prácticas para el control de infecciones están por debajo de los estándares.*
- *Niños nacidos de madres infectadas con VHC.*
- *Personas con infección VIH.*
- *Personas que han utilizado drogas intranasales.*
- *Población privada de la libertad y personas encarceladas previamente.*
- *Cualquier persona que haya nacido entre 1945 y 1965*
- *Cualquier persona con pruebas hepáticas anormales o con una enfermedad hepática*
- *Trabajadores de la salud o 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 hasta 1996.*

2. Recomendación

Cuándo confirmar el diagnóstico de infección crónica por VHC.

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

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

Calidad de la evidencia muy baja

2.1. Discusión del panel

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

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

3. Recomendación

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

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

Calidad de la evidencia moderada

3.1. Discusión del panel

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

4. Recomendación

En contextos de recursos limitados, se sugiere que el índice de relación aminotransferasa / plaquetas (APRI) y FIB 4 sean utilizados para la evaluación de la fibrosis hepática, en lugar de otras pruebas no invasivas que requieren más recursos, tales como la elastografía o el FibroTest.

Calidad de la evidencia baja

4.1. Discusión del panel

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

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

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

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

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

4.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	2	7
0%	0%	0%	22%	78%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

4.3. Recomendación ajustada

Se recomienda la elastografía transitoria (FibroScan) o el fibroTest para la evaluación de fibrosis hepática; y en contextos de recursos limitados y dificultad para el acceso se podrá usar el índice Aspartato-Aminotransferasa/Plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), con puntuación >2 en adultos, o pruebas FIB4. **

Calidad de la evidencia baja

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

**** Las indicaciones para realizar biopsia hepática son:**

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

**** Se definen niveles de ALT persistentemente 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.**

5. Recomendación

Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.

Se recomienda evaluar a todos los adultos y niños con infección crónica por VHC, incluyendo personas que se inyectan drogas, para el tratamiento antiviral.

Calidad de la evidencia alta

5.1. Discusión del panel

Los expertos del panel consideraron adecuado modificar la redacción de la recomendación sin cambiar su contenido, con el propósito de mejorar su comprensión por parte de los diversos usuarios de la guía.

El panel consideró pertinente incluir un cuadro aclaratorio que explique cuáles pruebas complementarias deben ser realizadas en el momento de hacer el diagnóstico de infección por VHC, teniendo en cuenta los requerimientos para implementar las recomendaciones de la guía respecto a la evaluación previa al inicio del tratamiento y respecto al tratamiento (evaluar el grado de la enfermedad hepática y conocer el genotipo

viral), así como las consideraciones de la guía respecto a la asociación entre la infección por VHC y las infecciones por VHB y VIH.

5.2. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	0	1	8
0%	0%	0%	11%	89%

Se realizó votación y se alcanzó consenso.

5.3. Recomendación ajustada

Evaluación para el tratamiento para la infección por VHC.

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

Calidad de la evidencia moderada

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

6. Recomendaciones de esquemas de tratamiento

Los miembros del panel de expertos discutieron la pertinencia para el contexto colombiano, de incluir las recomendaciones de tratamiento, teniendo en cuenta que en el periodo posterior a la búsqueda de evidencia de la guía, se han reportado resultados de estudios que evalúan la efectividad y seguridad de nuevas alternativas terapéuticas, y que han mostrado beneficios que no han sido considerados por el GDG, dado que no estaban disponibles en el momento en el que se emitieron estas recomendaciones.

El panel consideró que es pertinente emitir recomendaciones *de novo*, con base en una revisión de efectividad y seguridad actualizada, de los medicamentos disponibles para el tratamiento de la infección por VHC.

ANEXO 9. Resultados de la priorización de desenlaces

Desenlace	Evaluado r 1	Evaluado r 2	Mediana	Prioridad
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas	9	9	9	Crítico
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas	9	9	9	Crítico
Falla de la respuesta viral sostenida	8	9	8,5	Crítico
Respuesta viral temprana completa	8	4	6	Importante
Respuesta viral rápida	5	4	4,5	Importante
Todos los eventos adversos	6	7	6,5	Importante
Eventos adversos serios	9	9	9	Crítico
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento	7	9	8	Crítico
Mortalidad por todas las causas	8	9	8,5	Crítico
Mortalidad por causas relacionadas con el hígado	8	9	8,5	Crítico
Carcinoma hepatocelular	7	9	8	Crítico
Progresión a cirrosis	7	9	8	Crítico
Recaída	7	9	8	Crítico

ANEXO 10. Estrategia de búsqueda de evidencia para tratamiento

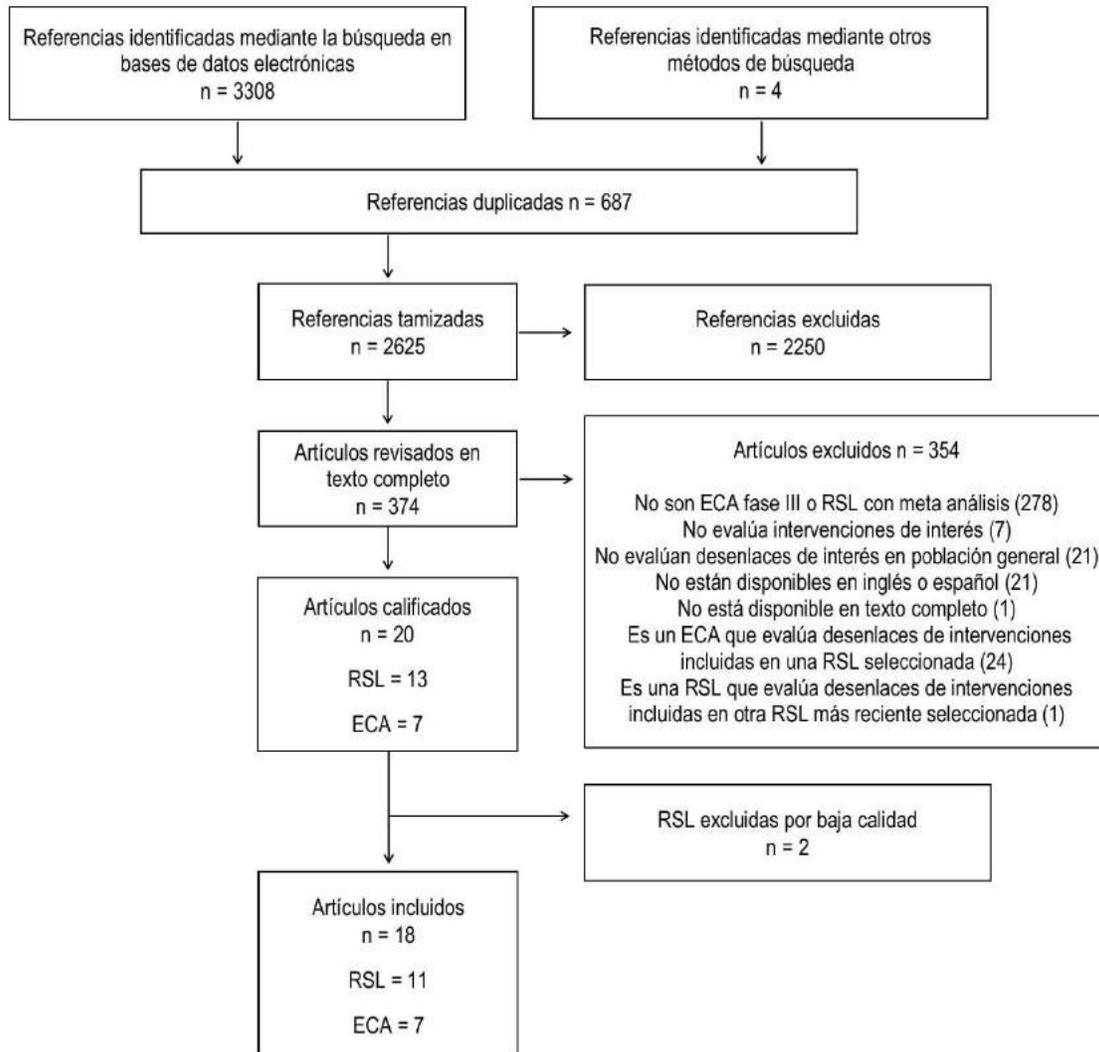
Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta Diagnóstico	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update ▪ EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to January 2016, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ Cochrane Central Register of Controlled Trials January 2016, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to February 03, 2016, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ Health Technology Assessment 1st Quarter 2016, Database Field Guide EBM Reviews - ▪ NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016, Database Field Guide Embase 1974 to 2016 February 09, ▪ Database Field Guide Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present, Database Field Guide Ovid OLDMEDLINE(R) 1946 to 1965
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	Enero 2016
Fecha de actualización (auto alerta)	Marzo 2016
Rango de fecha de búsqueda	2013-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	RSL
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>1 exp hepatitis C Chronic/ 21433 2 hepatitis C Chronic.tw. 507 3 1 or 2 21712 4 exp daclatasvir/ 1070 5 daclatasvir.tw. 905 6 exp asunaprevir/ 532 7 asunaprevir.tw. 396 8 exp interferon/ 521260 9 interferon.tw. 285268 10 exp ribavirin/ 40562 11 ribavirin.tw. 33418 12 exp sofosbuvir/ 2364 13 sofosbuvir.tw. 2212 14 ledipasvir sofosbuvir drug combination.tw. 0 15 (ledipasvir adj2 sofosbuvir adj2 drug combination).tw. 0 16 (ledipasvir adj2 sofosbuvir).tw. 487 17 ombitasvir.tw. 343 18 ABT-267.tw. 227 19 paritaprevir.tw. 241 20 ABT-450.tw. 424 21 dasabuvir.tw. 311</p>

Reporte de búsqueda electrónica – Pregunta Diagnóstico	
	22 ABT-333.tw. 287 23 telaprevir.tw. 3959 24 VX 950.tw. 542 25 VX950 cpd.tw. 0 26 VX-950.tw. 542 27 boceprevir.tw. 2776 28 Sch 503034.tw. 333 29 Sch503034.tw. 31 30 Sch-503034.tw. 333 31 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 607660 32 3 and 31 11510 33 limit 32 to yr="2013 -Current" [Limit] 3129 34 limit 33 to "systematic review" [Limit] 2293
# de referencias identificadas	2293

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	Enero 2016
Fecha de actualización (auto alerta)	Marzo 2016
Rango de fecha de búsqueda	2014-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 hepatitis C Chronic 5187 #2 daclatasvir 67 #3 asunaprevir 44 #4 interferon 11657 #5 ribavirin 3136 #6 sofosbuvir 178 #7 ledipasvir sofosbuvir 57 #8 ombitasvir 43 #9 paritaprevir 30 #10 dasabuvir 39 #11 telaprevir 246 #12 boceprevir 180 #13 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 12682 #14 #1 and #13 Publication Year from 2014 to 2016 390 Cochrane Reviews and Other Reviews 47
# de referencias identificadas	47

Reporte de búsqueda electrónica	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	Enero 2016
Fecha de actualización (auto alerta)	Marzo 2016
Rango de fecha de búsqueda	2013-2016
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(hepatitis c chronic)) AND (tw:(daclatasvir)) OR (tw:(asunaprevir)) OR (tw:(interferon)) OR (tw:(ribavirin)) OR (tw:(sofosbuvir)) OR (tw:(ledipasvir sofosbuvir)) OR (tw:(ombitasvir)) OR (tw:(paritaprevir)) OR (tw:(dasabuvir)) OR (tw:(telaprevir)) OR (tw:(boceprevir)) AND (instance:"regional")
# de referencias identificadas	968

ANEXO 11. Diagrama de flujo PRISMA de selección de evidencia para tratamiento



ECA: Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria; **RSL:** Revisión sistemática de la literatura:

ANEXO 12. Características de los estudios incluidos

1. Revisiones sistemáticas con meta análisis

Autor / año	País	No ₁	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés ²	AMSTAR
Manzano 2015 (27)	México	33	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • TLV + peg-IFN/RBV • BCV + peg-IFN/RBV • TLV o BCV + peg-IFN/RBV • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • Recaída • Eventos serios adversos	10/11
Park 2014 (28)	Estados Unidos	10	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • TLV + peg-IFN/RBV • BCV + peg-IFN/RBV • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • Eventos serios adversos	8/11
Hauser 2014 (35)	Croacia	27	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN alfa 2 • Peg-IFN alfa 2b • Peg-IFN alfa 2a • RBV • IFN 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 	10/11
Coppola 2014 (36)	Italia	7	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN alfa 2 • RBV • BCV • TLV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 	10/11
Chou 2013 (37)	Estados Unidos	90	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica previamente no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • Peg-IFN alfa 2b • Peg-IFN alfa 2a • RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 	9/11
Cooper 2012 (20)	Canadá	13	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • LDV • SOF • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 12 	10/11

Koretz 2013 (38)	Estados Unidos	7	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica quienes no han respondido al tratamiento con IFN o han recaído 	<ul style="list-style-type: none"> • IFN 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas • Mortalidad por causas relacionadas con el hígado • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios • Carcinoma hepatocelular • RVS 12 • Progresión a cirrosis 	11/11
Yang 2013 (39)	China	22	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • TLV • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • Recaída • Eventos adversos serios 	9/11
Zhu 2016 (21)	China	22	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • FVD • TLV • SOF • LDV • SMV • BEC • DCV • BCV • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • RVS 12 	9/11
Suwanthawornkul 2015 (40)	Tailandia	16	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • SMV • peg-IFN/RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • RVS 12 	9/11

Chandar 2014 (31)	Estados Unidos	12	• Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados o no tratados	• SOF • peg-IFN/RBV • RBV	• Falla de la RVS 24	10/11
----------------------	-------------------	----	---	---------------------------------	----------------------	-------

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; **SMV:** Simeprevir; **FVD:** Faldaprevir; **LDV:** Ledipasvir; **BEC:** Beclabuvir; **DCV:** Daclatasvir

1. Número de estudios incluidos en la revisión
2. Desenlaces evaluados en la revisión que fueron priorizados como importantes o críticos

2. Ensayos clínicos controlados fase III

Autor / año	País	No ₁	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés ²	Riesgo de sesgo ³
Ferenci, 2014 (13)	Austria	419	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • OBV • PTV • r • Dasabuvir • RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 12 • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios 	Bajo
Poordad, 2014 (15)	Estados Unidos	380	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 con cirrosis, previamente no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • OBV • PTV • r • Dasabuvir • RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 12 • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios 	Bajo
Kumada, 2015 (12)	Japón	321	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes japoneses con hepatitis C crónica de genotipo 1b, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • OBV • PTV • r 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 12 • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios • Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento 	Bajo
Sulkowski, 2014 (22)	Estados Unidos	211	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con hepatitis C crónica previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> • SOF • DCV • RBV 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS 24 • RVS 12 • Eventos adversos de cualquier tipo • Eventos adversos serios 	Bajo

Autor / año	País	No ₁	Población incluida	Intervenciones de interés	Desenlaces de interés ²	Riesgo de sesgo ³
Lawitz, 2014 (41)	Estados Unidos	167	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1, previamente tratados o no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> SMV SOF RBV 	<ul style="list-style-type: none"> RVS 12 Eventos adversos de cualquier tipo Eventos adversos serios 	Bajo
Feld, 2014 (14)	Canadá	631	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 previamente no tratados 	<ul style="list-style-type: none"> OBV PTV r Dasabuvir RBV 	<ul style="list-style-type: none"> RVS 12 Recaída Eventos adversos de cualquier tipo Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento Eventos adversos serios 	Bajo
Manns, 2014 (42)	18 países	747	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b, previamente tratados o no tratados. 	<ul style="list-style-type: none"> DCV Asunaprevir 	<ul style="list-style-type: none"> 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; **SMV:** Simeprevir; **DCV:** Daclatasvir

- Número de pacientes incluidos en el ensayo
- Desenlaces evaluados en el ensayo que fueron priorizados como importantes o críticos
- Riesgo de sesgo para los desenlaces que fueron priorizados como críticos

ANEXO 13. Listado de referencias excluidas

No es un ensayo clínico controlado de fase III o una revisión sistemática de la literatura con meta análisis

1. Cadth. Clinical review report. Sofosbuvir (Sovaldi -- Gilead Sciences Canada, Inc.) indication: chronic hepatitis C infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
2. Rivero-Juarez A, Lopez-Cortes LF, Camacho A, Mira JA, Tellez F, Marquez M, et al. A 24-week treatment strategy with pegylated interferon/ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 3-coinfected patients who achieved a rapid virologic response results in a high sustained virologic response rate. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(1):130-3.
3. Cadth. Direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1 in select populations: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
4. Anonymous. A combination of ledipasvir and sofosbuvir (Harvoni) for hepatitis C. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics*. 2014;56(1455):111-2.
5. Cadth. Interferon-free regimens for chronic hepatitis C genotype 1 (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
6. Cadth. Interferon-free regimens for genotype 1 chronic hepatitis C: a review of the clinical evidence and cost-effectiveness (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
7. Cadth. Pharmacoeconomic review report. Sofosbuvir (Sovaldi -- Gilead Sciences Canada, Inc.) indication: chronic hepatitis C infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
8. Cadth. Re-treatment with direct acting antivirals for chronic hepatitis C genotype 1: emerging evidence of clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
9. Cadth. Retreatment, switching and extended therapy with boceprevir and telaprevir for chronic hepatitis C infection: a review of the clinical effectiveness and safety (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
10. Cadth. Simeprevir (Galexos -- Janssen Inc.) indication: chronic hepatitis C genotype 1 infection (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).
11. Cadth. Treatments for patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a review of evidence-based guidelines (Structured abstract). Health Technology Assessment Database. 2016(1).

12. El Sabaawy D, El-Haggar S, El-Bahrawy H, Waked I, El-Said H. A comparative study of variants of pegylated interferon alpha in treatment of chronic HCV patients. *APMIS*. 2015;123(6):482-9.
13. Haley SJ, Kreek MJ. A window of opportunity: maximizing the effectiveness of new HCV regimens in the United States with the expansion of the Affordable Care Act. *American Journal of Public Health*. 2015;105(3):457-63.
14. Martel-Laferrriere V. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin eliminates viraemia in most patients with HCV infection with cirrhosis. *Evidence Based Medicine*. 2015;20(1):6.
15. Beste LA, Green PK, Ioannou GN. Boceprevir and telaprevir-based regimens for the treatment of hepatitis C virus in HIV/HCV coinfecting patients. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2015;27(2):123-9.
16. Neukam K, Munteanu DI, Rivero-Juarez A, Lutz T, Fehr J, Mandorfer M, et al. Boceprevir or Telaprevir Based Triple Therapy against Chronic Hepatitis C in HIV Coinfection: Real-Life Safety and Efficacy. *PLoS ONE* [Electronic Resource]. 2015;10(4):e0125080.
17. Ahmad T, Yin P, Saffitz J, Pockros PJ, Lalezari J, Shiffman M, et al. Cardiac dysfunction associated with a nucleotide polymerase inhibitor for treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2015;62(2):409-16.
18. Noell BC, Besur SV, deLemos AS. Changing the face of hepatitis C management - the design and development of sofosbuvir. *Drug design, development & therapy*. 2015;9:2367-74.
19. Vaisberg VV, Kim V, Ono SK, Mendes LC, Carrilho FJ. Comparison of chronic hepatitis C treatment efficacy in randomized controlled trials and real-life studies - Influence of study design in the sustained virological response: A systematic review of published literature. *Value in Health*. 2015;Conference:ISPOR 5th Latin America Conference Santiago Chile. Conference Start: 20150906 Conference End: 8. Conference Publication: (var.pagings). 18 (7) (pp A815).
20. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, Herring RW, Jr., Ratziu V, Ding X, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;61(1):41-5.
21. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM, Cure S, Negro F, Mullhaupt B, et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in Swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS ONE* [Electronic Resource]. 2015;10(5):e0126984.
22. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Blazquez A, Mar J. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir-based regimens for chronic hepatitis C. *Gut*. 2015;64(8):1277-88.
23. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(6):397-406.

24. Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;41(6):544-63.
25. Dan YY, Ferrante SA, Elbasha EH, Hsu TY. Cost-effectiveness of boceprevir co-administration versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin only for patients with hepatitis C genotype 1 in Singapore. *Antiviral Therapy*. 2015;20(2):209-16.
26. Najafzadeh M, Andersson K, Shrank WH, Krumme AA, Matlin OS, Brennan T, et al. Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(6):407-19.
27. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(4):376-83.
28. Muir AJ, Poordad F, Lalezari J, Everson G, Dore GJ, Herring R, et al. Daclatasvir in combination with asunaprevir and beclabuvir for hepatitis C virus genotype 1 infection with compensated cirrhosis. *JAMA*. 2015;313(17):1736-44.
29. Hezode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut*. 2015;64(6):948-56.
30. Dore GJ, Lawitz E, Hezode C, Shafran SD, Ramji A, Tatum HA, et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015;148(2):355-66.e1.
31. McCormack PL. Daclatasvir: a review of its use in adult patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs*. 2015;75(5):515-24.
32. Aghemo A, De Francesco R. Daclatasvir: a team player rather than a prima donna in the treatment of hepatitis C. *Gut*. 2015;64(6):860-2.
33. Nookathota M, Mukherjee S. Antiviral therapy for chronic hepatitis C in 2014. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2014;7(4):499-505.
34. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Gane EJ, Bronowicki JP, Angus P, et al. Efficacy and safety of faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection and advanced liver fibrosis or cirrhosis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2015;59(2):1282-91.
35. Kumar S, Jacobson IM. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 61(1 Suppl):S91-7.
36. Gogela NA, Lin MV, Wisocky JL, Chung RT. Enhancing our understanding of current therapies for hepatitis C virus (HCV). *Current HIV/AIDS Reports*. 2015;12(1):68-78.
37. Poordad F, Sievert W, Mollison L, Bennett M, Tse E, Brau N, et al. Fixed-dose combination therapy with daclatasvir, asunaprevir, and beclabuvir for noncirrhotic patients with HCV genotype 1 infection. *JAMA*. 2015;313(17):1728-35.

38. Cloherty G, Cohen D, Sarrazin C, Wedemeyer H, Chevaliez S, Herman C, et al. HCV RNA assay sensitivity impacts the management of patients treated with direct-acting antivirals. *Antiviral Therapy*. 2015;20(2):177-83.
39. Au TH, Destache CJ, Vivekanandan R. Hepatitis C therapy: Looking toward interferon-sparing regimens. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*. 2015;55(2):e72-84; quiz e5-6.
40. Cento V, Di Paolo D, Di Carlo D, Micheli V, Tontodonati M, De Leonardis F, et al. Hepatitis C virus RNA levels at week-2 of telaprevir/boceprevir administration are predictive of virological outcome. *Digestive & Liver Disease*. 2015;47(2):157-63.
41. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *Journal of Hepatology*. 2014;60(4):748-56.
42. Braillon A. Interferon-free treatments against HCV are far from free. *Lancet*. 2015;386(9996):856.
43. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):705-13.
44. Reddy KR, Bourliere M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis.[Erratum appears in *Hepatology*. 2015 Nov;62(5):1646; PMID: 26485330]. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86.
45. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.
46. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, et al. Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-7.
47. Smith MA, Chan J, Mohammad RA. Ledipasvir-sofosbuvir: interferon-/ribavirin-free regimen for chronic hepatitis C virus infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(3):343-50.
48. Watanabe S, Kobayashi Y, Kawata K, Noritake H, Chida T, Nagasawa M, et al. Long-term pegylated interferon monotherapy following 72 weeks of pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C virus genotype-1-infected slow responders. *Internal Medicine*. 2015;54(3):273-9.
49. Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Barreiro P, Soriano V. Long-term survival and liver-related events after pegylated interferon/ribavirin therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2015;20(1):65-72.
50. Poordad F, Agarwal K, Younes Z, Cohen D, Xie W, Podsadecki T. Low relapse rate leads to high concordance of sustained virologic response (SVR) at 12 weeks with SVR at

24 weeks after treatment with ABT-450/ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir plus ribavirin in subjects with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in the AVIATOR study. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(4):608-10.

51. Dubin PH, Sclair SN, Rico R, Boehme AK, Chen EY, Martin P, et al. Low SVR rates in clinical practice for treating genotype 1 chronic hepatitis C with protease inhibitors boceprevir and telaprevir. *Digestive Diseases & Sciences*. 2015;60(1):272-4.

52. Carvalho-Filho RJ, Feldner AC, Silva AE, Ferraz ML. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(2):408-22.

53. Cortesi PA, Ciaccio A, Rota M, Lim JK, De Salvia S, Okolicsanyi S, et al. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(2):175-83.

54. Anonymous. Chronic viral hepatitis. Treatment progress, hopes for cures. *Mayo Clinic Health Letter*. 2014;32(3):4-5.

55. Joshita S, Tanaka E. [Natural human IFNβ and ribavirin combination therapy]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):273-9.

56. Klibanov OM, Gale SE, Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(5):566-81.

57. Peter J, Nelson DR. Optimal interferon-free therapy in treatment-experienced chronic hepatitis C patients. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:65-70.

58. Boccaccio V, Bruno S. Optimal management of patients with chronic hepatitis C and comorbidities. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:35-43.

59. Bourliere M, Benali S, Ansaldi C, Le Folgoc G, Riso A, Lecomte L. Optimal therapy of genotype-2 chronic hepatitis C: what's new? *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:21-6.

60. Asselah T. Optimism for patients with genotype 4 HCV infection: clinical trials with direct-acting antivirals finally available. *Journal of Hepatology*. 2015;62(5):996-9.

61. Bari K, Sharma P. Combination of daclatasvir and sofosbuvir for hepatitis C genotypes 1, 2, and 3. *Gastroenterology*. 2014;147(2):534-6.

62. Welch NM, Jensen DM. Pegylated interferon based therapy with second-wave direct-acting antivirals in genotype 1 chronic hepatitis C. *Liver International*. 2015;35 Suppl 1:11-7.

63. Floreani A. Perspectives of fixed daily dose of sofosbuvir and ledipasvir for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2015;16(6):801-4.

64. Al-Bawardy B, Kim WR, Poterucha JJ, Gross JB, Charlton MR, Larson JJ, et al. Comparative effectiveness of telaprevir-based triple therapy in patients with chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc*. 89(5):595-601.

65. Patel N, Nasiri M, Koroglu A, Amin R, McGuey L, McNutt LA, et al. Prevalence of drug-drug interactions upon addition of simeprevir- or sofosbuvir-containing treatment to medication profiles of patients with HIV and hepatitis C coinfection. *AIDS Research & Human Retroviruses*. 2015;31(2):189-97.
66. Chayama K, Notsumata K, Kurosaki M, Sato K, Rodrigues L, Jr., Setze C, et al. Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*. 2015;61(5):1523-32.
67. Iwasaki Y, Araki Y, Taniguchi H, Okamoto R, Kobashi H, Ikeda F, et al. Randomized trial of peginterferon alpha-2b plus low and escalating dose of ribavirin in patients with chronic hepatitis C with high viral load genotype 1. *Journal of Medical Virology*. 2015;87(4):625-33.
68. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatology*. 60(1):37-45.
69. Vellopoulou A, van Agthoven M, van der Kolk A, de Knegt RJ, Berdeaux G, Cure S, et al. Cost utility of telaprevir-peg-IFN/RBV (peginterferon-ribavirin) versus boceprevir-peg-IFN/RBV and versus peg-IFN/RBV alone in chronic hepatitis C in The Netherlands. *Applied Health Economics & Health Policy*. 2014;12(6):647-59.
70. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for Medicaid Reimbursement of Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(3):215-23.
71. Jo YM, Lee SW, Han SY, Baek YH, Kim SY, Kim WJ, et al. Retreatment with peginterferon and ribavirin in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(6):1994-9.
72. Saab S, Gordon SC, Park H, Sulkowski M, Ahmed A, Younossi Z. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 40(6):657-75.
73. Akamatsu S, Hayes CN, Tsuge M, Murakami E, Hiraga N, Abe H, et al. Ribavirin dose reduction during telaprevir/ribavirin/peg-interferon therapy overcomes the effect of the ITPA gene polymorphism. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(2):166-74.
74. Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, et al. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):286-93.
75. San Miguel R, Gimeno-Ballester V, Mar J. Cost-effectiveness of protease inhibitor based regimens for chronic hepatitis C: a systematic review of published literature. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 14(3):387-402.
76. Childs-Kean LM, Hand EO. Simeprevir and sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C infection. *Clinical Therapeutics*. 2015;37(2):243-67.

77. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 59(5):1692-705.
78. Manns MP, Fried MW, Zeuzem S, Jacobson IM, Fornis X, Poordad F, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: pooled safety analysis from Phase IIb and III studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(4):366-75.
79. Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir combination therapy for chronic hepatitis C. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(3):e90295.
80. Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs*. 2015;75(2):183-96.
81. Warren E, Wright A, Jones B. Cost-effectiveness of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C in Australia. *Value Health*. 17(8):792-800.
82. Rodriguez-Torres M, Gaggar A, Shen G, Kirby B, Svarovskaia E, Brainard D, et al. Sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection genotype 1-4 in patients coinfecting with HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*. 2015;68(5):543-9.
83. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, et al. Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology*. 2015;62(1):129-34.
84. Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2015;385(9973):1098-106.
85. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769-75.
86. Flamm SL, Muir AJ, Fried MW, Reddy KR, Nelson DR, Bzowej NH, et al. Sustained virologic response rates with telaprevir-based therapy in treatment-naïve patients evaluated by race or ethnicity. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2015;49(4):336-44.
87. Duan Z, Jia JD, Hou J, Lou L, Tobias H, Xu XY, et al. Current challenges and the management of chronic hepatitis C in mainland China. *J Clin Gastroenterol*. 48(8):679-86.
88. Poole RM. Daclatasvir + asunaprevir: first global approval. *Drugs*. 74(13):1559-71.
89. Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, et al. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther*. 19(5):501-10.
90. Ferreira peg-IFN/RBV, Silva MH, Brandao-Melo CE, Rezende RE, Gonzalez M, Reuter T, et al. The clinical effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients in Brazil: a multicentric study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;19(1):15-22.

91. Tice JA, Ollendorf DA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir in the treatment of chronic hepatitis C infection (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet]. 2014; (2):[118 p.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014028643/frame.html>.
92. Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2015;59(6):2083-91.
93. Linas BP, Barter DM, Morgan JR, Pho MT, Leff JA, Schackman BR, et al. The cost-effectiveness of sofosbuvir-based regimens for treatment of hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(9):619-29.
94. Eley T, He B, Chang I, Colston E, Child M, Bedford W, et al. The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of asunaprevir, an HCV NS3 protease inhibitor. *Antiviral Therapy*. 2015;20(1):29-37.
95. Dhaliwal HS, Nampoothiri RV. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med*. 2015;370(16):1560-.
96. Asselah T. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection: an oral combination therapy with high antiviral efficacy. *J Hepatol*. 2015;61(2):435-8.
97. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, et al. The real impact of telaprevir dosage on the antiviral and side effects of telaprevir, pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C patients with HCV genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(3):254-62.
98. Shiffman ML, James AM, Long AG, Alexander PC. Treatment of chronic HCV with sofosbuvir and simeprevir in patients with cirrhosis and contraindications to interferon and/or ribavirin. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(8):1179-85.
99. Almeida peg-IFN/RBV, Fonseca CB, Koch VW, Souza AM, Feltrin AA, Tovo CV. Triple therapy in chronic hepatitis C: initial series in a public health program in the South of Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2015;52(1):14-7.
100. Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015;313(12):1232-9.
101. Karageorgopoulos DE, El-Sherif O, Bhagani S, Khoo SH. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;27(1):36-45.
102. Virlogeux V, Pradat P, Bailly F, Funingana G, Goncalves F, Maynard M, et al. Boceprevir and telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C: virological efficacy and impact on kidney function and model for end-stage liver disease score. *Journal of Viral Hepatitis*. 2014;21(9):e98-e107.
103. Durante-Mangoni E, Parrella A, Iossa D, Andini R, Molaro R, Battimelli C, et al. Differential antiviral effects of pegylated interferon-alpha2a and pegylated interferon-alpha2b in chronic hepatitis C. *Clinical Drug Investigation*. 2014;34(12):871-8.

104. Price JC, Murphy RC, Shvachko VA, Pauly MP, Manos MM. Effectiveness of telaprevir and boceprevir triple therapy for patients with hepatitis C virus infection in a large integrated care setting. *Dig Dis Sci.*59(12):3043-52.
105. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology.* 2014;147(1):132-42.e4.
106. Quiles-Perez R, Munoz-de-Rueda P, Maldonado AM, Martin-Alvarez A, Quer J, Salmeron J. Effects of ribavirin monotherapy on the viral population in patients with chronic hepatitis C genotype 1: direct sequencing and pyrosequencing of the HCV regions. *Journal of Medical Virology.* 2014;86(11):1886-97.
107. Everson GT, Sims KD, Rodriguez-Torres M, Hezode C, Lawitz E, Bourliere M, et al. Efficacy of an interferon- and ribavirin-free regimen of daclatasvir, asunaprevir, and BMS-791325 in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology.* 2014;146(2):420-9.
108. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.*12(8):1349-59.e13.
109. Ceylan B, Arslan F, Aslan F, Yardimci C, Fincanci M, Özgünes N. Efficiency of second pegylated interferon and ribavirin combination treatment for the relapsed hepatitis C virus infection in low-income countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*26(4):493-4.
110. Frei P, Leucht AK, Held U, Kofmehl R, Manser CN, Schmitt J, et al. Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon-alpha and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients. *Liver International.* 2014;34(4):551-7.
111. Mishra P, Florian J, Qi K, Zeng W, Naeger LK, Donaldson E, et al. FDA perspective on sofosbuvir therapy for patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who did not respond to treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1196-200.
112. Takita M, Hagiwara S, Kudo M, Kouno M, Chishina H, Arizumi T, et al. Efficacy and safety of telaprevir-based antiviral treatment for elderly patients with hepatitis C virus. *Oncology.*87 Suppl 1:110-7.
113. Amador-Canizares Y, Martinez-Donato G, Alvarez-Lajonchere L, Vasallo C, Dausa M, Aguilar-Noriega D, et al. HCV-specific immune responses induced by CIGB-230 in combination with IFN-alpha plus ribavirin. *World Journal of Gastroenterology.* 2014;20(1):148-62.
114. Aherfi S, Solas C, Motte A, Moreau J, Borentain P, Mokhtari S, et al. Hepatitis C virus NS3 protease genotyping and drug concentration determination during triple therapy with telaprevir or boceprevir for chronic infection with genotype 1 viruses, southeastern France. *Journal of Medical Virology.* 2014;86(11):1868-76.

115. Nishimata S, Tsutsumi N, Suzuki S, Nagao R, Kashiwagi Y, Kawashima H. Efficacy of re-treatment by peginterferon alpha-2a and ribavirin in a child with hepatitis C. *J Infect Chemother.*20(7):443-5.
116. Lim TR, Tan BH, Mutimer DJ. Evolution and emergence of a new era of antiviral treatment for chronic hepatitis C infection. *Int J Antimicrob Agents.*43(1):17-25.
117. Shoeb D, Dearden J, Weatherall A, Bargery C, Moreea S, Alam S, et al. Extended duration therapy with pegylated interferon and ribavirin for patients with genotype 3 hepatitis C and advanced fibrosis: final results from the STEPS trial. *J Hepatol.*60(4):699-705.
118. Mangia A, Piazzolla V. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in phase II and III studies. *Digestive & Liver Disease.* 2014;46 Suppl 5:S179-85.
119. Silva GF, Villela-Nogueira CA, Mello CE, Soares EC, Coelho HS, Ferreira peg-IFN/RBV, et al. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response rate in HCV-related advanced fibrosis: a real life study. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2014;18(1):48-52.
120. Rosina F, Tosti ME, Borghesio E, Masocco M, Mele A, Coppola C, et al. Pegylated interferon alpha plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. *Digestive & Liver Disease.* 2014;46(9):826-32.
121. Thompson A, Devine S, Kattan M, Muir A. Prediction of treatment week eight response & sustained virologic response in patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa and ribavirin. *PLoS ONE [Electronic Resource].* 2014;9(8):e103370.
122. Lok AS, Gardiner DF, Hezode C, Lawitz EJ, Bourliere M, Everson GT, et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without Pegpeg-IFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 null responders. *Journal of Hepatology.* 2014;60(3):490-9.
123. Koretz RLMD. Review: Telaprevir, boceprevir, simeprevir, or sofosbuvir improves response in HCV type 1 [Therapeutics]. *ACP Journal Club* November. 2014;161(10).
124. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, Ferreira PA, Strasser SI, Urbanek P, et al. Safety and on-treatment efficacy of telaprevir: the early access programme for patients with advanced hepatitis C. *Gut.* 2014;63(7):1150-8.
125. Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (CHC) infection in adult patients with compensated liver disease, including cirrhosis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects [Internet].* 2014; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12014069041/frame.html>.
126. Njei B. Sofosbuvir-ribavirin duo for chronic hepatitis C. *Connecticut Medicine.* 2014;78(6):355-6.
127. Rehan HS, Manak S, Yadav M. Supervised conventional interferon alpha2a in combination with ribavirin therapy is the preferred alternative for treatment of chronic hepatitis C. *Indian Journal of Pharmacology.* 2014;46(5):490-2.

128. Sefcik RK, Bichoupan K, Martel-Laferriere V, Odin JA, Liu LU, Perumalswami P, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected with hepatitis C virus genotype 4. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(11):1855-6.
129. Alberti A, Piovesan S. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: features of sofosbuvir and indications. *Digestive & Liver Disease*. 2014;46 Suppl 5:S174-8.
130. Mandorfer M, Payer BA, Niederecker A, Lang G, Aichelburg MC, Strassl R, et al. Therapeutic potential of and treatment with boceprevir/telaprevir-based triple-therapy in HIV/chronic hepatitis C co-infected patients in a real-world setting. *AIDS Patient Care & Stds*. 2014;28(5):221-7.
131. Huang CI, Huang CF, Huang JF, Dai CY, Yeh ML, Hsieh MY, et al. Treatment efficacy of pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients with mixed genotype 1/2 infection. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;29(5):1012-8.
132. Heidrich B, Wiegand SB, Buggisch P, Hinrichsen H, Link R, Moller B, et al. Treatment of naive patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 with pegylated interferon alpha and ribavirin in a real world setting: relevance for the new era of DAA. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2014;9(10):e108751.
133. Pho MT, Linas BP. Valuing cure: bridging cost-effectiveness and coverage decisions for hepatitis C therapy. *Hepatology*. 2014;60(1):12-4.
134. Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 28(8):445-51.
135. Aghemo A, Colombo M. Hepatitis C genotype 3: a tough match for interferon-free regimens. *Gastroenterology*. 2014;146(4):1125-7.
136. Asselah T. ABT-450 combined with ritonavir, in addition to ABT-333 and ribavirin: a race for an interferon-free regimen to cure HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2013;59(4):885-8.
137. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(1):16-27.
138. Feng B, Yang RF, Xie Q, Shang J, Kong FY, Zhang HY, et al. Hepatitis C virus core antigen, an earlier and stronger predictor on sustained virological response in patients with genotype 1 HCV infection. *BMC Gastroenterology*. 2014;14:47.
139. Centre for R, Dissemination. All-oral, interferon-free treatment for chronic hepatitis C: cost-effectiveness analyses (Provisional abstract). *NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)*. 2013;Other economic studies:bibliographic details. 2015 Issue 2.
140. Silva MO, Treitel M, Graham DJ, Curry S, Frontera MJ, McMonagle P, et al. Antiviral activity of boceprevir monotherapy in treatment-naive subjects with chronic hepatitis C genotype 2/3. *Journal of Hepatology*. 2013;59(1):31-7.

141. Kwo PY. Boceprevir and treatment of chronic hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17(1):63-72.
142. Ferrante SA, Chhatwal J, Brass CA, El Khoury AC, Poordad F, Bronowicki JP, et al. Boceprevir for previously untreated patients with chronic hepatitis C Genotype 1 infection: a US-based cost-effectiveness modeling study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:190.
143. Tural C, Planas R. [Clinical use of telaprevir: stopping rules, predicting response, treatment length, and management of adverse effects]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31 Suppl 3:19-25.
144. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(2):86-96.
145. Aghemo A, Lampertico P. Commentary: absolute and relative contraindications to pegylated-interferon or ribavirin in the US general patient population with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(5):553-4.
146. Ferenci P, Rutter K. Commentary: durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral--authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(5):558.
147. Hu CC, Chien RN. Commentary: efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon-alpha in geriatric patients with chronic hepatitis C - authors' reply. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(4):492.
148. Chan K, Lai MN, Groessl EJ, Hanchate AD, Wong JB, Clark JA, et al. Cost effectiveness of direct-acting antiviral therapy for treatment-naive patients with chronic HCV genotype 1 infection in the veterans health administration. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(11):1503-10.
149. Lalezari J, Box T, O'Riordan W, Mehra P, Nguyen T, Poordad F, et al. IDX184 in combination with pegylated interferon-alpha2a and ribavirin for 2 weeks in treatment-naive patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2013;18(6):755-64.
150. Elbasha EH, Chhatwal J, Ferrante SA, El Khoury AC, Laires PA. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. *Applied Health Economics & Health Policy*. 2013;11(1):65-78.
151. Franco S, Aparicio E, Parera M, Clotet B, Tural C, Martinez MA. IFNL4 ss469415590 variant is a better predictor than rs12979860 of pegylated interferon-alpha/ribavirin therapy failure in hepatitis C virus/HIV-1 coinfecting patients. *AIDS*. 2013;27(1):133-6.
152. Chhatwal J, Ferrante SA, Brass C, El Khoury AC, Burroughs M, Bacon B, et al. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. *Value in Health*. 2013;16(6):973-86.

153. Camma C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M, Enea M, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013;59(4):658-66.
154. Doyle JS, Aspinall E, Liew D, Thompson AJ, Hellard ME. Current and emerging antiviral treatments for hepatitis C infection. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;75(4):931-43.
155. Alisi A, Della Corte C, Comparcola D, Sartorelli MR, Nobili V. Daclatasvir: a promising triple therapy for children with chronic hepatitis C. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(1):17-8.
156. Lee C. Daclatasvir: potential role in hepatitis C. *Drug design, development & therapy*. 2013;7:1223-33.
157. Suzuki Y, Ikeda K, Suzuki F, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir for patients with HCV genotype 1b infection and limited treatment options. *Journal of Hepatology*. 2013;58(4):655-62.
158. Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, Dulic M, Gschwantler M, Maieron A, et al. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(2):118-23.
159. Firdaus R, Biswas A, Saha K, Mukherjee A, Chaudhuri S, Chandra A, et al. Impact of host IL28B rs12979860, rs8099917 in interferon responsiveness and advanced liver disease in chronic genotype 3 hepatitis C patients. *PLoS One*.9(6):e99126-e.
160. Hu CC, Lin CL, Kuo YL, Chien CH, Chen SW, Yen CL, et al. Efficacy and safety of ribavirin plus pegylated interferon alfa in geriatric patients with chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;37(1):81-90.
161. Wisniewska-Ligier M, Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, Wozniakowska-Gesicka T. Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2013;57(6):694-9.
162. Amir M, Rahman AS, Jamal Q, Siddiqui MA. End treatment response and sustained viral response in hepatitis C virus genotype 3 among Pakistani population. *Annals of Saudi Medicine*. 2013;33(6):555-8.
163. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang EZ, Spinks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(2):221-9.
164. Poordad F, Lawitz E, Kowdley KV, Cohen DE, Podsadecki T, Siggelkow S, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):45-53.
165. Conti F, Vukotic R, Lorenzini S, Riili A, Cursaro C, Scuteri A, et al. Increase of ribavirin dose improves sustained virological response in HCV-genotype 1 patients with a partial response to peg-interferon and ribavirin. *Ann Hepatol*.13(2):196-203.

166. Sugimoto K, Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Ando K, Kim KI, et al. Factors of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy and mechanism of viral clearance. *Digestive Diseases*. 2013;31(5-6):421-5.
167. Adda N, Bartels DJ, Gritz L, Kieffer TL, Tomaka F, Bengtsson L, et al. Futility rules for telaprevir combination treatment for patients with hepatitis C virus infection. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(2):193-5.
168. Anonymous. Hepatitis C treatment options improving. *Mayo Clinic Health Letter*. 2013;31(1):4.
169. Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N. Interferon-beta plus ribavirin therapy can be safely and effectively administered to elderly patients with chronic hepatitis C. *J Infect Chemother*. 20(8):489-92.
170. Aronsohn A, Jensen D. Interferon-combination strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*. 2014;34(1):30-6.
171. Bourliere M, Wendt A, Fontaine H, Hezode C, Pol S, Bronowicki JP. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:46-55.
172. Grassi E, Aghemo A. How to optimize HCV therapy in genotype 2 patients. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:35-40.
173. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(6):631-40.
174. Manns MP, Pockros PJ, Norkrans G, Smith CI, Morgan TR, Haussinger D, et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(8):524-9.
175. Jin YJ, Lee JW, Lee JI, Park SH, Park CK, Kim YS, et al. Multicenter comparison of PEG-IFN alpha2a or alpha2b plus ribavirin for treatment-naive HCV patient in Korean population. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:74.
176. Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, et al. New proposal for response-guided peg-interferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2013;85(9):1523-33.
177. Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SM, Hong LK, Huddleston L, et al. New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health : A Journal of Asia Pacific Medicine & Public Health*. 2013;72(9 Suppl 4):6-13.
178. Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naive genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*. 2013;58(6):1918-29.
179. Jesudian AB, Jacobson IM. Optimal treatment with telaprevir for chronic HCV infection. *Liver International*. 2013;33 Suppl 1:3-13.

180. Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(7):1098-103.
181. Turnes J, Romero-Gomez M, Planas R, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, et al. Pharmacoeconomic analysis of the treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin in Spain. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2013;36(9):555-64.
182. Kim SR, El-Shamy A, Imoto S, Kim KI, Sugimoto K, Kim SK, et al. Prediction of response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C genotypes 2a and 2b and high viral load. *Digestive Diseases*. 2013;31(5-6):426-33.
183. Akuta N, Suzuki F, Fukushima T, Kawamura Y, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Prediction of treatment efficacy and telaprevir-resistant variants after triple therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51(9):2862-8.
184. Turner SJ, Brown J, Paladino JA. Protease inhibitors for hepatitis C: economic implications. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(9):739-51.
185. Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus pegylated interferon-alpha and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy*. 2013;18(7):885-93.
186. Colson P, Bregigeon S, Tourres C, Solas C, Poizot-Martin I, Tamalet C. Relapse of hepatitis C virus after 14 months of sustained virological response following pegylated-interferon alpha plus ribavirin therapy in a human immunodeficiency virus type 1 infected patient. *Journal of Clinical Virology*. 2013;58(1):309-14.
187. McPhee F, Hernandez D, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Carifa A, et al. Resistance analysis of hepatitis C virus genotype 1 prior treatment null responders receiving daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology*. 2013;58(3):902-11.
188. Macias J, Rivero A. [Safety and efficacy of telaprevir in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*. 2013;31 Suppl 3:33-6.
189. Teixeira R, Nascimento Yde A, Crespo D. Safety aspects of protease inhibitors for chronic hepatitis C: adverse events and drug-to-drug interactions. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(2):194-204.
190. Aghemo A, Colombo M. Selection of resistant-associated variants to the NS5A inhibitor daclatasvir: revenge of the hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2013;145(1):247-9.
191. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(20):1867-77.
192. Hsu CS. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(7):678.

193. Sharma P. Sofosbuvir-based antiviral therapy for treatment naive hepatitis C genotypes 1, 2, and 3. *Gastroenterology*. 2013;145(1):245-7.
194. Asselah T. Sofosbuvir-based interferon-free therapy for patients with HCV infection. *Journal of Hepatology*. 2013;59(6):1342-5.
195. Jimenez Galan R, Albacete Ramirez A, Monje Agudo P, Borrego Izquierdo Y, Morillo Verdugo R. [New drugs in the treatment of chronic hepatitis C]. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(3):231-47.
196. Dutilh JC, Arends JE. Successful treatment after short course of telaprevir-based therapy in chronic hepatitis C infected patient. *Netherlands Journal of Medicine*. 2013;71(7):391-2.
197. Dogan UB, Akin MS, Yalaki S. Sustained virological response based on the week 4 response in hepatitis C virus genotype 1 patients treated with peginterferons alpha-2a and alpha-2b, plus ribavirin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(11):1317-20.
198. Serranti D, Indolfi G, Resti M. New treatments for chronic hepatitis C: an overview for paediatricians. *World J Gastroenterol*. 20(43):15965-74.
199. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S, et al. Telaprevir activity in treatment-naive patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;208(6):1000-7.
200. Dolton MJ, Ray JE, McLachlan AJ. Telaprevir and boceprevir: a potential role for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013;35(3):414-5.
201. Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2013;59(2):205-12.
202. Jesudian AB, Jacobson IM. Telaprevir for chronic hepatitis C virus infection. *Clinics in Liver Disease*. 2013;17(1):47-62.
203. Cabezas J, Crespo J, Selmo J, Luis Calleja J. [Telaprevir in treatment-naive patients with HCV mono-infection]. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2013;31 Suppl 3:7-13.
204. Sitole M, Silva M, Spooner L, Comee MK, Malloy M. Telaprevir versus boceprevir in chronic hepatitis C: a meta-analysis of data from phase II and III trials. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(2):190-7.
205. Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, et al. Telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis: a prospective clinical study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(9):1076-85.
206. Au JS, Pockros PJ. Novel therapeutic approaches for hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther*. 95(1):78-88.

207. Bojovic K, Simonovic J, Katanic N, Milosevic I, Pesic I, Delic D, et al. The comparison of chronic hepatitis C treatment outcome between intravenous drug users and non-intravenous drug users. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2013;67(6):517-20.
208. Maekawa S, Enomoto N. Once-daily simeprevir in combination with pegylated-interferon and ribavirin: a new horizon in the era of direct-acting antiviral agent therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*.49(1):163-4.
209. Afdhal NH, Zeuzem S, Schooley RT, Thomas DL, Ward JW, Litwin AH, et al. The new paradigm of hepatitis C therapy: integration of oral therapies into best practices. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(11):745-60.
210. Manns MP, McCone J, Davis MN, Rossaro L, Schiff E, Shiffman ML, et al. Overall safety profile of boceprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1: a combined analysis of 3 phase 2/3 clinical trials. *Liver Int*.34(5):707-19.
211. Brown K, LaBrie M, Coffin CS. Treatment of genotype 2 and genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection in human immunodeficiency virus positive patients. *Current HIV/AIDS Reports*. 2013;10(4):420-7.
212. Benito JM, Sanchez-Parra C, Maida I, Aguilera A, Rallon NI, Rick F, et al. Triple combination therapy for hepatitis C with telaprevir exhibits greater early antiviral activity than with boceprevir. *Antiviral Therapy*. 2013;18(5):709-15.
213. Pisabarras Blanco C, Alvarez Cuenillas B, Gutierrez Torices C, Linares Torres P, Vivas Alegre S. [Uncommon adverse effects after interferon therapy in patients with hepatitis C]. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2013;36(10):624-5.
214. Sroczynski G, Siebert U. Viral hepatitis: Cost-effectiveness of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013;10(10):572-4.
215. Lin CC, Wu CH, Chen HL, Lin IT, Wang SY, Wang TE, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C virus mixed genotype infection. *Ann Hepatol*.13(4):350-5.
216. Terrault N, Reddy KR, Poordad F, Curry M, Schiano T, Juhl J, et al. Peginterferon and ribavirin for treatment of recurrent hepatitis C disease in HCV-HIV coinfecting liver transplant recipients. *Am J Transplant*.14(5):1129-35.
217. Petta S, Cabibbo G, Enea M, Macaluso FS, Plaia A, Bruno R, et al. Personalized cost-effectiveness of boceprevir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Digestive & Liver Disease*. 2014;46(10):936-42.
218. López-Sepúlveda R, García Collado C, Jiménez Morales A, Valencia Soto C, Calleja Hernández MÁ, Fernández-López C. Seguridad de boceprevir y telaprevir en la práctica clínica habitual
Boceprevir and telaprevir safety in routine clinical practice. *Farm Hosp*.38(1):44-9.
219. Gordon SC, Reddy KR, Jacobson IM, Poordad F, Bronowicki JP, Bacon B, et al. Boceprevir plus peginterferon α-2b/ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1:

impact of baseline viral load on sustained virologic response. *J Clin Gastroenterol.*48(5):435-43.

220. Faisal N, Yoshida EM, Bilodeau M, Wong P, Ma M, Burak KW, et al. Protease inhibitor-based triple therapy is highly effective for hepatitis C recurrence after liver transplant: a multicenter experience. *Ann Hepatol.*13(5):525-32.

221. Bronowicki JP, Ratziu V, Gadano A, Thuluvath PJ, Bessone F, Martorell CT, et al. Randomized trial of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 or 4 chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology.* 2014;61(6):1220-7.

222. Adler H, Lambert JS. Daclatasvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*8(7):725-38.

223. Iqbal S, Khalil Ur R, Sheikh MA, Arshad M. Response of different HCV genotypes to interferon therapy in different age groups of chronic hepatitis-C patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC.* 2014;26(3):310-5.

224. Traynor K. Effectiveness, costs weigh on HCV treatment decisions. *Am J Health Syst Pharm.*71(14):1156-7.

225. Koff RS. Review article: the efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.*39(5):478-87.

226. Colombo M, Peck-Radosavljevic M. Entering a new era in the treatment of hepatitis C. *Dig Liver Dis.*46 Suppl 5:S157-S.

227. El Naghi S, Abdel-Ghaffar TY, El-Karaksy H, Abdel-Aty EF, El-Raziky MS, Allam AA, et al. Safety and efficacy of Hansenula-derived PEGylated-interferon alpha-2a and ribavirin combination in chronic hepatitis C Egyptian children. *World J Gastroenterol.*20(16):4681-91.

228. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol.*34(12):882-91.

229. Andronescu D, Diaconu S, Tiuca N, Purcarea RM, Andronescu CI. Hepatitis C treatment & management. *J Med Life.*7(1):31-6.

230. Takehara T. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Expert Review of Antiinfective Therapy.* 2014;12(8):909-17.

231. Ioannou GN, Beste LA, Green PK. Similar effectiveness of boceprevir and telaprevir treatment regimens for hepatitis C virus infection on the basis of a nationwide study of veterans. *Clinical Gastroenterology & Hepatology.* 2014;12(8):1371-80.

232. Fernández Rodríguez CM, Gutierrez Garcia ML. Impacto del tratamiento antiviral en la historia natural del virus de la hepatitis C

Impact of antiviral therapy on the natural history of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol.*37(10):583-92.

233. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier AM, Cannesson A, Mourad A, et al. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: a modelling approach. *Dig Liver Dis.*46(2):157-63.
234. Anonymous. Sofosbuvir (Sovaldi) for chronic hepatitis C. *Medical Letter on Drugs & Therapeutics.* 2014;56(1434):5-6.
235. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med.*370(21):1993-2001.
236. Traynor K. Sofosbuvir approved for chronic hepatitis C infection. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2014;71(2):90.
237. Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.*21(11):762-8.
238. Keating GM. Sofosbuvir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C. *Drugs.* 2014;74(10):1127-46.
239. Keating GM, Vaidya A. Sofosbuvir: first global approval. *Drugs.* 2014;74(2):273-82.
240. Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine.* 2014;161(8):546-53.
241. Anonymous. Sovaldi ushers in wave of costly hepatitis C drugs. *Managed Care.* 2014;23(1):51.
242. Suzuki K, Tamano M, Katayama Y, Kuniyoshi T, Kagawa K, Takada H, et al. Study of pruritus in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.*20(47):17877-82.
243. Deneke MG, Dranoff JA, Duarte-Rojo A. [Successful eradication of genotype 4 HCV with telaprevir-based triple antiviral therapy]. *Revista de Gastroenterologia de Mexico.* 2014;79(1):64-6.
244. Tamai H, Mori Y, Shingaki N, Kawashima A, Tsukuda H, Higashi K, et al. Low-dose pegylated interferon- α 2a plus ribavirin therapy for elderly and/or cirrhotic patients with HCV genotype-1b and high viral load. *Antivir Ther.*19(1):107-15.
245. Brulotte N, Hahn H, Lee M. Sustained virological response after 4 weeks of telaprevir, peginterferon, and ribavirin in an Asian patient with genotype 1 chronic hepatitis C and IL28B genotype CC. *Dig Dis Sci.*59(4):737-9.
246. Zimmer-Rapuch S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. New therapies for hepatitis C: considerations in patients with renal impairment. *Drugs.*74(12):1307-13.
247. Saxena V, Manos MM, Yee HS, Catalli L, Wayne E, Murphy RC, et al. Telaprevir or boceprevir triple therapy in patients with chronic hepatitis C and varying severity of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.*39(10):1213-24.

248. Talal AH, Dimova RB, Zhang EZ, Jiang M, Penney MS, Sullivan JC, et al. Telaprevir-based treatment effects on hepatitis C virus in liver and blood. *Hepatology*.60(6):1826-37.
249. Sugawara K, Inao M, Nakayama N, Mochida S. Telaprevir-induced, but not pegylated interferon-associated, retinopathy as a noteworthy adverse effect during triple antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*.49(2):363-8.
250. Carosi G, Bruno R, Cariti G, Nasta P, Gulminetti R, Galli M, et al. OPERA: use of pegylated interferon plus ribavirin for treating HCV-HIV coinfection in interferon-naive patients. *Antivir Ther*.19(8):735-45.
251. Feld JJ. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C? *Antiviral Res*.105:32-8.
252. Ollendorf DA, Tice JA, Pearson SD. The comparative clinical effectiveness and value of simeprevir and sofosbuvir for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Intern Med*.174(7):1170-1.
253. Rosina F, Tosti ME, Borghesio E, Masocco M, Mele A, Coppola C, et al. Pegylated interferon α plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a multicentre independent study supported by the Italian Drug Agency. *Dig Liver Dis*.46(9):826-32.
254. Younossi Z, Henry L. The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis*.46 Suppl 5:S186-96.
255. Labarga P, Fernández-Montero JV, López M, Barreiro P, de Mendoza C, Sierra-Enguita R, et al. Progression to advanced liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients and prioritization of new hepatitis C therapies. *Antivir Ther*.19(8):799-803.
256. Covolo L, Bibert S, Donato F, Bochud PY, Lagging M, Negro F, et al. The novel ss469415590 variant predicts virological response to therapy in patients with chronic hepatitis C virus type 1 infection. *Aliment Pharmacol Ther*.39(3):322-30.
257. Eley T, Sevinsky H, Huang SP, He B, Zhu K, Kandoussi H, et al. The pharmacokinetics of daclatasvir and asunaprevir administered in combination in studies in healthy subjects and patients infected with hepatitis C virus. *Clin Drug Investig*.34(9):661-71.
258. van der Meer AJ, Feld JJ, Zeuzem S, Janssen HL. Reply to: 'Evidence recommending antiviral therapy in hepatitis C'. *J Hepatol*.60(5):1102-3.
259. Furusyo N, Ogawa E, Murata M, Toyoda K, Ohnishi H, Eiraku K, et al. Therapeutic drug monitoring of telaprevir in chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy is useful for predicting virological response. *J Antimicrob Chemother*.69(2):483-90.
260. Toussaint-Miller KA, Andres J. Treatment Considerations for Unique Patient Populations With HCV Genotype 1 Infection. *Annals of Pharmacotherapy*. 1015;49(9):1015-30.
261. Simeprevir (Olysio) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther*.56(1433):1-3.

262. Traynor K. Simeprevir approved for hepatitis C virus infection. *Am J Health Syst Pharm.*71(1):6-.
263. Lam B, Henry L, Younossi Z. Sofosbuvir (Sovaldi) for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Clin Pharmacol.*7(5):555-66.
264. Bourlière M, Oules V, Ansaldi C, Adhoute X, Castellani P. Sofosbuvir as backbone of interferon free treatments. *Dig Liver Dis.*46 Suppl 5:S212-20.
265. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. *Expert Opin Pharmacother.*15(1):121-30.
266. Jadoon SA, Jadoon HA, Nazar HS. Treatment of chronic hepatitis-C with standard interferon and ribavirin. *J Ayub Med Coll Abbottabad.*26(2):212-5.
267. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, Tizzard SA, Mulla S, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child.*99(6):505-10.
268. Rehan HS, Manak S, Yadav M. Supervised conventional interferon α2a in combination with ribavirin therapy is the preferred alternative for treatment of chronic hepatitis C. *Indian J Pharmacol.*46(5):490-2.
269. Smith ZM, Brussman K, Nadir A. Treatment of hepatitis C with the earliest protease inhibitor-based therapy. *Mayo Clin Proc.*89(9):1319-20.
270. Kyvernitakis A, Jabbour E, Torres HA. Sustained virologic response after 6 weeks of therapy with a first-generation hepatitis C virus protease inhibitor. *Clin Infect Dis.*58(9):1342-4.
271. Deng Y, Wang CC, Choy KW, Du Q, Chen J, Wang Q, et al. Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene.*538(2):217-27.
272. Sood A, Midha V, Goyal O, Hissar S, Sharma SK, Khanna P. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin in treatment-naïve 'real-life' patients in India. *Indian J Gastroenterol.*33(4):343-9.
273. McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, et al. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antivir Ther.*19(5):479-90.
274. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.*61(6):1247-52.
275. Di Bisceglie AM, Sulkowski M, Gane E, Jacobson IM, Nelson D, DeSouza C, et al. VX-222, a non-nucleoside NS5B polymerase inhibitor, in telaprevir-based regimens for genotype 1 hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*26(7):761-73.
276. Centre for R, Dissemination. Sofosbuvir (Sovaldi): Sofosbuvir is indicated for the treatment of chronic hepatitis C virus (CHC) infection in adult patients with compensated

liver disease, including cirrhosis (Provisional abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effects. 2015;2:2.

277. Ceylan B, Arslan F, Yardimci C, Fincanci M, Ozgunes N. Efficiency of second pegylated interferon and ribavirin combination treatment for the relapsed hepatitis C virus infection in low-income countries.[Erratum appears in Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Feb;27(2):191 Note: Aslan, Ferhat [corrected to Arslan, Ferhat]]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2014;26(4):493-4.

278. Buti M, Gros B, Oyagüez I, Casado MA, Andrade RJ, Serra MA, et al. Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente

Cost-utility analysis of triple therapy with telaprevir in treatment-naïve hepatitis C patients. Farm Hosp.38(5):418-29.

No evalúa intervenciones de interés

1. Lamers MH, Broekman M, Drenth PHJ, Glud C. Aminoadamantanes versus other antiviral drugs for chronic hepatitis C [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;11:11.

2. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1, 2, 4, 5, and 6 Infection. New England Journal of Medicine. 2015;373(27):2599-607.

3. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 Infection. New England Journal of Medicine. 2015;373(27):2608-17.

4. Wyles DL, Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Shiffman ML, Pol S, Herring RW, et al. All-oral combination of ledipasvir, vedoprevir, tegobuvir, and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 HCV infection. Hepatology. 2014;60(1):56-64.

5. Hauser G, Awad T, Thorlund K, timac D, Mabrouk M, Glud C. Peginterferon alpha-2a versus peginterferon alpha-2b for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005642.pub3/abstract>.

6. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki JP, Lohse AW, Mullhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. New England Journal of Medicine. 2013;369(7):630-9.

7. Romero-Gomez M, Planas R, Ampuero J, Sola R, Garcia-Samaniego J, Diago M, et al. Meta-analysis: pegylated interferon alpha-2a achieves higher early virological responses than alpha-2b in chronic hepatitis C. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2013;37(11):1065-73.

No evalúa los desenlaces de interés en el tratamiento de la hepatitis C en población general

1. Dieterich D, Nelson M, Soriano V, Arasteh K, Guardiola JM, Rockstroh JK, et al. Faldaprevir and pegylated interferon alpha-2a/ribavirin in individuals co-infected with hepatitis C virus genotype-1 and HIV. *AIDS*. 2015;29(5):571-81.
2. Nguyen NH, McCormack SA, Vutien P, Yee BE, Devaki P, Jencks D, et al. Meta-analysis: superior treatment response in Asian patients with hepatitis C virus genotype 6 versus genotype 1 with pegylated interferon and ribavirin. *Intervirolgy*. 2015;58(1):27-34.
3. Feld JJ, Jacobson IM, Jensen DM, Foster GR, Pol S, Tam E, et al. Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):294-302.
4. El Sherbini A, Mostafa S, Ali E. Systematic review with meta-analysis: Comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015;42(1):12-9.
5. Centre for R, Dissemination. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2015;2:2.
6. Pearlman BL, Ehleben C, Perrys M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. *Gastroenterology*. 2015;148(4):762-70.e2; quiz e11-2.
7. Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Yamada R, Harada N, Morishita N, et al. The prospective randomized study on telaprevir at 1500 or 2250 mg with pegylated interferon plus ribavirin in Japanese patients with HCV genotype 1. *Journal of Gastroenterology*. 2015;50(3):313-22.
8. Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, et al. Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015;61(6):1798-808.
9. Gane EJ, Rouzier R, Wiercinska-Drapalo A, Larrey DG, Morcos PN, Brennan BJ, et al. Efficacy and safety of danoprevir-ritonavir plus peginterferon alfa-2a-ribavirin in hepatitis C virus genotype 1 prior null responders. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2014;58(2):1136-45.
10. Yang Z, Zhuang L, Yang L, Liu C, Lu Y, Xu Q, et al. Efficacy and safety of peginterferon plus ribavirin for patients aged > 65 years with chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Clinics & Research in Hepatology & Gastroenterology*. 2014;38(4):440-50.

11. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
12. Fernandez-Rodriguez CM, Morillas RM, Masnou H, Navarro JM, Barcena R, Gonzalez JM, et al. Randomized clinical trial comparing high versus standard dose of ribavirin plus peginterferon alfa-2a in hepatitis C genotype 3 and high viral load. Dargen-3 study. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2014;37(1):1-8.
13. Dieterich D, Rockstroh JK, Orkin C, Gutierrez F, Klein MB, Reynes J, et al. Simeprevir (TMC435) with pegylated interferon/ribavirin in patients coinfecting with HCV genotype 1 and HIV-1: a phase 3 study. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(11):1579-87.
14. Brew IF, Butt C, Wright N. Can antiviral treatment for hepatitis C be safely and effectively delivered in primary care?: a narrative systematic review of the evidence base. *British Journal of General Practice*. 2013;63(617):e842-51.
15. Karino Y, Toyota J, Ikeda K, Suzuki F, Chayama K, Kawakami Y, et al. Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. *Journal of Hepatology*. 2013;58(4):646-54.
16. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hezode C, Zeuzem S, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1035-44.e5.
17. Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, et al. Lead-in treatment with interferon-beta/ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;28(3):443-9.
18. Flori N, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Christophorou D, et al. Pegylated interferon-alpha2a and ribavirin versus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in chronic hepatitis C : a meta-analysis. *Drugs*. 2013;73(3):263-77.
19. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(7):961-7.
20. Chan HL, Chan CK, Hui AJ, Chan S, Poordad F, Chang TT, et al. Effects of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B e antigen-positive patients with normal levels of alanine aminotransferase and high levels of hepatitis B virus DNA. *Gastroenterology*. 146(5):1240-8.
21. Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, Baxter L, Loveman E. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic

evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2014;18(65):i-xxii, 1-202.

Es un ensayo clínico controlado que evalúa desenlaces de intervenciones incluidas en una RSL seleccionada

1. Suzuki F, Toyota J, Ikeda K, Chayama K, Mochida S, Hayashi N, et al. A randomized trial of daclatasvir with peginterferon alfa-2b and ribavirin for HCV genotype 1 infection. *Antiviral Therapy*. 2014;19(5):491-9.
2. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(8):714-25.
3. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(6):645-53.
4. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, et al. Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015;62(1):25-30.
5. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(1):27-35.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1889-98.
7. Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Bronowicki JP, Manns MP, Bacon BR, et al. Safety and efficacy of boceprevir/peginterferon/ribavirin for HCV G1 compensated cirrhotics: meta-analysis of 5 trials. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):200-9.
8. Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *Journal of Hepatology*. 2014;61(2):219-27.
9. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. Telaprevir twice daily is noninferior to telaprevir every 8 hours for patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2014;146(3):744-53.e3.
10. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourliere M, Hezode C, Vierling JM, et al. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clinical Gastroenterology & Hepatology*. 2013;11(1):81-7.e4; quiz e5.

11. Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *Journal of Dermatology*. 2013;40(8):587-95.
12. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(20):1879-88.
13. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(16):1483-93.
14. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):34-44.
15. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Gane E, Jacobson IM, Lawitz E, et al. Minimal impact of sofosbuvir and ribavirin on health related quality of life in chronic hepatitis C (CH-C). *Journal of Hepatology*. 2014;60(4):741-7.
16. Lagging M, Rembeck K, Rauning Buhl M, Christensen P, Dalgard O, Farkkila M, et al. Retreatment with peg-interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection with prior relapse. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013;48(7):839-47.
17. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *Journal of Hepatology*. 2013;58(4):663-8.
18. Dogan UB, Atabay A, Akin MS, Yalaki S. The comparison of the efficacy of pegylated interferon alpha-2a and alpha-2b in chronic hepatitis C patients with genotype 1. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2013;25(9):1082-5.
19. Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, et al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(5):941-53.
20. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9941):403-13.
21. Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *Journal of Gastroenterology*. 2014;49(1):138-47.
22. Cheng J, Wang Y, Hou J, Luo D, Xie Q, Ning Q, et al. Peginterferon alfa-2b in the treatment of Chinese patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *J Clin Virol*. 61(4):509-16.

23. Sood A, Midha V, Goyal O. Treatment of chronic hepatitis C genotype 1 early responders with 36 week pegylated interferon and ribavirin therapy. *Annals of Hepatology*. 2014;13(5):503-9.
24. Manns MP, Vierling JM, Bacon BR, Bruno S, Shibolet O, Baruch Y, et al. The combination of MK-5172, peginterferon, and ribavirin is effective in treatment-naive patients with hepatitis C virus genotype 1 infection without cirrhosis. *Gastroenterology*. 147(2):366-76.e6.

Es una revisión sistemática que evalúa desenlaces de intervenciones incluidas en otra revisión sistemática más reciente seleccionada

1. Druyts E, Lorenzi M, Toor K, Thorlund K, Mills EJ. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. *Qjm*. 2015;108(4):299-306.

No está disponible en texto completo

1. Ilyas JA, Vierling JM. An overview of emerging therapies for the treatment of chronic hepatitis C. *Medical Clinics of North America*. 2014;98(1):17-38.

No está publicado en inglés o español

1. Suzuki S, Izumi N. [A triple combination therapy of simeprevir, pegylated-interferon and ribavirin with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):266-72.
2. Pyadushkina EV, Avxentyeva MV, Omelyanovsky VV, Khachatryan GR. [Clinical and Economic Analysis of Alternative Schemes of Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis C Genotype 1 in Patients Who Did Not Answer to the Prior Therapy, in the Russian Federation]. *Eksperimental'Naia i Klinicheskaia Gastroenterologiya*. 2015(3):55-65.
3. Mochida S. [Combined telaprevir plus ribavirin and pegylated interferon therapy for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):259-65.
4. Zhdanov KV, Gusev DA, Kozlov KV, Shishkin MK, Sukachev VS, Shakhmanov DM, et al. [Effectiveness and safety of antiviral therapy of military personnel suffering from chronic hepatitis C]. *Voenno-Meditsinskii Zhurnal*. 2015;336(4):44-9.
5. Suzuki F. [Interferon-free treatment for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):285-91.
6. Anonymous. [Chronic hepatitis C. Interferon free therapy also in patients with liver cirrhosis]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2014;156(21-22):97.

7. Horvath G, Halasz T, Makara M, Hunyady B. [New era in the treatment of chronic hepatitis C - novel direct acting antivirals]. *Orvosi Hetilap*. 2015;156(21):841-8.
8. Oze T, Hiramatsu N, Takehara T. [Pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C]. *Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2015;73(2):249-58.
9. Amano M, Ishikawa H. [Pharmacological properties and clinical efficacy of daclatasvir (Daklinza) and asunaprevir (Sunvepra)]. *Nippon Yakurigaku Zasshi - Folia Pharmacologica Japonica*. 2015;145(3):152-62.
10. Duh D, Van Genechten D. [Sofosbuvir (Sovaldi), oral administration]. *Journal de Pharmacie de Belgique*. 2015(1):61-3.
11. Rao H, Yang R, Shang J, Xu X, Chen X, Dou X, et al. [The efficacy and prognostic predictors of different treatment courses with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin combination in recurrent chronic hepatitis C patients]. *Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese Journal of Internal Medicine*. 2015;54(8):699-704.
12. Rodrigues MP, Vianna CM, Mosegui GB, Costa e Silva FV, Peregrino AA, Jardim FN. [Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in slow virologic responders coinfectd with HIV]. *Cadernos de Saude Publica*. 2013;29 Suppl 1:S146-58.
13. Liu B, Cai WP, Hu FY, Xu M, Lan Y, Tang XP. [Differential response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C and HIV/HCV co-infected patients]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2013;21(11):829-33.
14. Yan SS, Xu DH, Zhang PJ, Yin J, Wang P, Wang X. [Meta-analysis of the efficacy and safety of telaprevir combined with peginterferon alfa plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2013;21(7):506-9.
15. Kekez AJ. [Treatment of viral hepatitis in children]. *Acta Medica Croatica*. 2013;67(4):303-9.
16. Bakulin IG, Kiseleva AV. [Triple therapy for chronic hepatitis C: practical aspects]. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(11):91-9.
17. Tusnadi A, Szabo A. [What is expected from the novel triple combination antiviral treatment of patients infected with hepatitis C virus genotype 1?]. *Orvosi Hetilap*. 2013;154(7):257-61.
18. Wang M, Zheng W, Zhang H, Li Z, Jiang D, Liu Y, et al. [Short-term curative effect of ribavirin combination therapy with pegylated interferon alfa-2a vs. interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C]. *Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih*. 2014;22(4):255-9.
19. Anonymous. [Therapy spectrum in hepatitis C extended. Newer NS3/4A protease inhibitor in chronic hepatitis C-GT1/4 infection]. *MMW Fortschritte der Medizin*. 2014;156 Suppl 1:53.
20. Burnevich EZ. [Simeprevir in combination with pegylated interferon- and ribavirin in the treatment of naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C]. *Ter Arkh*. 86(11):105-14.

21. Zimmermann HW, Tacke F. [The beginning of the end for interferon therapy? - novel interferon-free treatment options for hepatitis C]. Zeitschrift fur Gastroenterologie. 2014;52(5):450-2.

Es una revisión sistemática que no cumplió criterios de calidad

1. Liu X, Wang Y, Zhang G, Li N, Zhu Q, Chang H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-based therapy for the treatment of chronic hepatitis C in treatment-naive and treatment-experienced patients. International Journal of Antimicrobial Agents. 2014;44(2):145-51. PubMed PMID: 25034873.

2. Minami T, Kishikawa T, Sato M, Tateishi R, Yoshida H, Koike K. Meta-analysis: mortality and serious adverse events of peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Journal of Gastroenterology. 2013;48(2):254-68. PubMed PMID: 22790350.

ANEXO 14. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

Evaluación de revisiones sistemáticas mediante la herramienta AMSTAR

CRITERIO	Suwanhawornkul 2015 (27)	Coppola 2014 (36)	Yang 2013 (39)	Cooper 2012 (20)	Park 2014 (28)	Minami 2013 (43)	Manzano 2015 (27)	Zhu 2016 (21)	Hauser 2014 (35)	Chou 2013 (37)	Koretz 2013 (38)	Chandar 2014 (31)	Liu 2014 (44)
<p>1. ¿Fue provisto un diseño a priori? Se establecieron antes de conducir la revisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La pregunta de investigación. • Los criterios de inclusión. 	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<p>2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Existieron por lo menos dos revisores independientes para la extracción de datos. • Existió un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos 	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<p>3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en el campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados. 	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

CRITERIO	Suwanthawornkul 2015 (27)	Coppola 2014 (36)	Yang 2013 (39)	Cooper 2012 (20)	Park 2014 (28)	Minami 2013 (43)	Manzano 2015 (27)	Zhu 2016 (21)	Hauser 2014 (35)	Chou 2013 (37)	Koretz 2013 (38)	Chandar 2014 (31)	Liu 2014 (44)
<p>4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los autores declararon que se buscó 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. 	NO	SI	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
5. ¿Se presentó un listado de estudios incluidos y excluidos?	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	SI	SI	SI
<p>6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. • Se reportaron las características de todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y gravedad de la enfermedad o comorbilidades 	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<p>7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como un criterio de inclusión). • Se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios 	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
<p>8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones?:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	SI	NO

CRITERIO	Suwanthawornkul 2015 (27)	Coppola 2014 (36)	Yang 2013 (39)	Cooper 2012 (20)	Park 2014 (28)	Minami 2013 (43)	Manzano 2015 (27)	Zhu 2016 (21)	Hauser 2014 (35)	Chou 2013 (37)	Koretz 2013 (38)	Chandar 2014 (31)	Liu 2014 (44)
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?: <ul style="list-style-type: none"> Se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I²). 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?). 	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación?: <ul style="list-style-type: none"> La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo u otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger). 	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés?: <ul style="list-style-type: none"> Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos. 	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Calificación global	9/11	10/11	9/11	10/11	8/11	6/11	10/11	9/11	10/11	9/11	11/11	10/11	7/11

visiones incluidas Revisiones no incluidas por baja calidad

Evaluación de ensayos clínicos controlados mediante la herramienta de calificación de riesgo se sesgo de Cochrane

Dominio	Ferenci, 2014 (13)	Poordad, 2014 (15)	Kumada, 2015 (12)	Sulkowski, 2014 (22)	Lawitz, 2014 (41)	Feld, 2014 (14)	Manns, 2014 (42)
Sesgo de selección							
Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de realización							
Cegamiento de los participantes y del personal (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de detección							
Cegamiento de los evaluadores (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (DS)	Alto riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de desgaste							
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DO)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos y las pérdidas (DS)	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación							
Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Otros sesgos							
Ninguno identificado	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

DO: Para desenlaces objetivos; **DS:** Para desenlaces subjetivos

ANEXO 15. Perfiles de evidencia grade de intervenciones de tratamiento antiviral para personas con hepatitis C crónica

GENOTIPO 1

Faldaprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: FVD + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine* (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FVD + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ¹	muy serio ²	no serio es	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.61 (1.74 a 7.51)	4 menos por 1000 (de 2 menos a 8 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no serio es	muy serio ³	ninguno	n/r	n/r	OR 1.40 (0.14 a 13.57)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 14 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	serio ²	no serio es	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.72 (1.21 a 10.63)	4 menos por 1000 (de 1 menos a 11 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	FVD + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	n/r	n/r	OR 1.43 (0.08 a 22.74)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 23 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **FVD:** Faldaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

Telaprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: TLV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.77 (1.61 a 1.95)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad muy importante

Pregunta: TLV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Yang D, Liang HJ, Li D, Wei X, Ma L, Jia Z. The efficacy and safety of telaprevir-based regimens for treating chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis of randomized trials. Internal Medicine. 2013;52(6):653-60. PubMed PMID: 23503406.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 3.81 (2.43 a 5.96)	4 menos por 1000 (de 2 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes no tratados previamente (seguimiento: mediana 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 2.90 (2.36 a 3.56)	3 menos por 1000 (de 2 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 8.17 (5.61 a 11.91)	8 menos por 1000 (de 6 menos a 12 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recaída en pacientes previamente tratados y no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 0.40 (0.24 a 0.66)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Recaída en pacientes no tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
4	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ¹	no es serio	serio ²	ninguno	n/r	n/r	RR 0.48 (0.22 a 1.04)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída en pacientes tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ³	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 0.33 (0.12 a 0.94)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes tratados y no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.45 (1.12 a 1.87)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes no tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ⁴	ninguno	n/r	n/r	RR 1.21 (0.89 a 1.66)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes tratados previamente (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.98 (1.25 a 3.14)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; n/r: No reportado; TLV: Telaprevir; peg-IFN/RBV: Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad muy importante

2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable
3. Se evidencia heterogeneidad importante
4. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere daño apreciable

Pregunta: TLV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics. 2014;39(1):14-24. PubMed PMID: 24237070.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.62 (1.47 a 1.78)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 3.85 (3.03 a 4.90)	4 menos por 1000 (de 3 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	RR 1.31 (0.83 a 1.94)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 3.00 (2.08 a 4.33)	3 menos por 1000 (de 2 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable

Pregunta: TLV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad	Nº de pacientes	Efecto	Calidad	Importancia
--------------------------	-----------------	--------	---------	-------------

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.42 (2.03 a 5.75)	3 menos por 1000 (de 2 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ¹	muy serio ²	no es serio	serio ³	ninguno	n/r	n/r	OR 2.22 (0.99 a 4.96)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 5 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia de meta análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	n/r	n/r	OR 3.49 (0.72 a 18.16)	3 menos por 1000 (de 1 menos a 18 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia de meta análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	n/r	n/r	OR 2.33 (0.86 a 5.65)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 6 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

Sofosbuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: SOF + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía (revisiones sistemáticas) : Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.41 (1.61 a 12.04)	4 menos por 1000 (de 2 menos a 12 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.48 (2.07 a 9.68)	4 menos por 1000 (de 2 menos a 10 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	muy serio ¹	serio ²	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.69 (1.20 a 17.05)	5 menos por 1000 (de 1 menos a 17 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	muy serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.51 (1.40 a 14.76)	5 menos por 1000 (de 1 menos a 15 menos) ³	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; n/r: No reportado; SOF: Sofosbuvir; peg-IFN/RBV: Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección y riesgo alto de sesgo de desgaste
2. Valor de I² > 30%
3. No se proporcionó ninguna explicación

Pregunta: SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas)	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes sin tratamiento previo (seguimiento: media 24 semanas)												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta	34/350 (9.7%)	n/r	RR 0.28 (0.20 a 0.38)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

Pregunta: SOF + RBV (24 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (24 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados, intolerantes al IFN												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	35/139 (25.2%)	n/r	RR 0.25 (0.19 a 0.34)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

Ledipasvir / sofosbuvir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con LDV + SOF en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LDV + SOF + peg-IFN/RBV	LDV + SOF	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	OR 0.99 (0.37 a 2.67)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia de meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	OR 0.75 (0.12 a 3.10)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **LDV:** Ledipasvir; **SOF:** Sofosbuvir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina.

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

Pregunta: LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Cooper C, Lester R, Thorlund K, Druyts E, El Khoury AC, Yaya S, et al. Direct-acting antiviral therapies for hepatitis C genotype 1 infection: a multiple treatment comparison meta-analysis. Qjm. 2013;106(2):153-63. PubMed PMID: 23159839. Pubmed Central PMCID: PMC3550598.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	LDV + SOF + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (seguimiento: media 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	OR 0.76 (0.39 a 1.48)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **LDV:** Ledipasvir; **SOF:** Sofosbuvir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable.

Simeprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: SMV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV para pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.55 (2.22 a 5.69)	4 menos por 1000 (de 2 menos a 6 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio ¹	muy serio ²	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.56 (1.40 a 9.06)	4 menos por 1000 (de 1 menos a 9 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red)												
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.59 (1.47 a 8.99)	4 menos por 1000 (de 1 menos a 9 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (evidencia del meta-análisis en red)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 3.49 (1.35 a 9.97)	3 menos por 1000 (de 1 menos a 10 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **SMV:** Simeprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgos de selección y desgaste
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante

Pregunta: SMV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV para pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkinstian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naive Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(12):e0145953. PubMed PMID: 26720298. Pubmed Central PMCID: PMC4701000. Epub 2016/01/01. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SMV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.46 (1.28 a 1.67)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.46 (1.26 a 1.69)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **SMV:** Simeprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Beclabuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: BEC + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BEC + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 14.64 (10.58 a 18.70)	15 menos por 1000 (de 11 menos a 19 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	muy serio ²	ninguno	n/r	n/r	OR 1.87 (0.48 a 7.26)	2 menos por 1000 (de 0 menos a 7 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	muy serio ²	ninguno	n/r	n/r	OR 13.92 (0.16 a 26.15)	14 menos por 1000 (de 0 menos a 26 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BEC + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
n/r	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	n/r	n/r	OR 1.95 (0.31 a 12.60)	2 menos por 1000 (de 0 menos a 13 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **BEC:** Beclabuvir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

Daclatasvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: DCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 12 semanas)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 7.80 (1.75 a 34.83)	8 menos por 1000 (de 2 menos a 35 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia directa) (seguimiento: media 24 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.51 (1.58 a 12.86)	5 menos por 1000 (de 2 menos a 13 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 12 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 8.90 (1.06 a 84.37)	9 menos por 1000 (de 1 menos a 84 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (Evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	DCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
n/r	ensayos aleatorios	serio ²	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 4.77 (1.30 a 17.96)	5 menos por 1000 (de 1 menos a 18 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **DCV:** Daclatasvir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Moderado riesgo de sesgo de selección
2. No se proporcionó ninguna explicación

Daclatasvir / asunaprevir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b

Pregunta: DCV + Asunaprevir en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Manns M, Pol S, Jacobson IM, Marcellin P, Gordon SC, Peng C-Y, et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. The Lancet.384(9954):1597-605.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Porcentaje: 91% (IC 87%–95%) 203/184	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin respuesta previa al tratamiento con peg-IFN/RBV (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Porcentaje: 82% (IC 77%–88%) 205/169	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes intolerantes o no elegibles para tratamiento con peg-IFN/RBV (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Porcentaje: 83% (IC 78%–87%) 235/194	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Porcentaje: 6% (12/205)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes sin respuesta previa al tratamiento con peg-IFN/RBV									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Porcentaje: 5% (11/205)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes intolerantes o no elegibles para tratamiento con peg-IFN/RBV									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Porcentaje: 7% (16/235)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos que causaron suspensión del tratamiento en pacientes previamente no tratados									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Porcentaje: 3% (6/205)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos que causaron suspensión del tratamiento en pacientes sin respuesta previa al tratamiento con peg-IFN/RBV									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno ³	Porcentaje: 5% (11/205)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos que causaron suspensión del tratamiento en pacientes intolerantes o no elegibles para tratamiento con peg-IFN/RBV									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Porcentaje: 7% (16/235)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **DCV:** Daclatasvir; **INF:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina

1. El intervalo de confianza sugiere que se puede beneficiar de la intervención desde un porcentaje moderado, hasta un porcentaje alto, desde el punto de vista clínico
2. No se presentan intervalos de confianza

Interferón / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
16	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	838/1960 (42.8%)	489/1588 (30.8%)	RR 1.47 (1.27 a 1.70)	145 más por 1000 (de 83 más a 216 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **IFN:** Interferón; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Sofosbuvir / daclatasvir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=21). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE	
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 14% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV por 12 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE	
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 2% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir

- Número pequeño de pacientes incluidos (N=41). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 5% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina

- Número pequeño de pacientes incluidos (N=20). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 90% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 7% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina

- Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV + RBV por 12 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 95% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE	
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 0% No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir; **RBV:** Ribavirina. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=41). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF por 7 días, luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: mediana 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 81%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza

Boceprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Carlos Pinzón, Juan Fuentes

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Zhu GQ, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials: Comparative Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment-Naive Hepatitis C Genotype 1. Medicine (Baltimore). 2016 Mar;95(9):e3004. PubMed PMID: 26945424. Epub 2016/03/06. eng.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	OR 2.98 (2.38 a 3.73)	3 menos por 1000 (de 2 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (evidencia del meta-análisis en red) (seguimiento: media 24 semanas)												
n/r	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	OR 2.93 (1.12 a 7.36)	3 menos por 1000 (de 1 menos a 7 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OR:** Odds ratio; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra un cruce del valor de efecto nulo de 1.25

Pregunta: BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.95 (1.70 a 2.22)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics. 2014;39(1):14-24. PubMed PMID: 24237070.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.70 (1.56 a 1.86)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 2.98 (2.29 a 3.87)	3 menos por 1000 (de 2 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	n/r	n/r	RR 1.28 (0.99 a 1.66)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.81 (1.05 a 3.14)	2 menos por 1000 (de 1 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; n/r: No reportado; BCV: Boceprevir; peg-IFN/RBV: Interferón pegilado + ribavirina

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable

Telaprevir / boceprevir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Coppola N, Pisaturo M, Sagnelli C, Sagnelli E, Angelillo IF. Peg-interferon plus ribavirin with or without boceprevir or telaprevir for HCV genotype 1: a meta-analysis on the role of response predictors. PLoS ONE [Electronic Resource]. 2014;9(4):e94542. PubMed PMID: 24728219. Pubmed Central PMICD: PMC3984165.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes con el haplotipo IL28-B CC (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio ¹	serio ²	no es serio	no es serio	ninguno	99/150 (66.0%)	283/337 (84.0%)	RR 0.78 (0.69 a 0.89)	185 menos por 1000 (de 92 menos a 260 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con respuesta viral rápida (seguimiento: mediana 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	77/80 (96.3%)	810/965 (83.9%)	RR 1.11 (1.04 a 1.19)	92 más por 1000 (de 34 más a 159 más) ⁴	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes sin fibrosis hepática avanzada (seguimiento: media 24 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	322/788 (40.9%)	1360/1911 (71.2%)	RR 0.57 (0.52 a 0.63)	306 menos por 1000 (de 263 menos a 342 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con genotipo 1b (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio ²	no es serio	no es serio	ninguno	152/373 (40.8%)	700/898 (78.0%)	RR 0.51 (0.45 a 0.58)	382 menos por 1000 (de 327 menos a 429 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes con bajo ARN VHC en la línea de base (seguimiento: media 24 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	135/217 (62.2%)	389/437 (89.0%)	RR 0.78 (0.69 a 0.87)	196 menos por 1000 (de 116 menos a 276 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir

- Algunos ensayos clínicos incluidos no describen adecuadamente la estrategia para realizar el cegamiento, no obstante, es poco probable que esto sesgue la medición del desenlace
- Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: TLV o BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV o BCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	1200/1793 (66.9%)	494/1393 (35.5%)	RR 2.05 (1.70 a 2.48)	372 más por 1000 (de 248 más a 525 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.77 (1.61 a 1.95)	2 menos por 1000 (de 2 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 3.47 (2.78 a 4.33)	3 menos por 1000 (de 3 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV o BCV + peg-IFN/RBV	peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.01 (1.00 a 1.03)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.01 (1.00 a 1.02)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 1.02 (1.00 a 1.05)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: TLV + peg-IFN/RBV comparado con BCV + peg-IFN/RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Manzano-Robleda Mdel C, Ornelas-Arroyo V, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Uribe M, Chavez-Tapia NC. Boceprevir and telaprevir for chronic genotype 1 hepatitis C virus infection. A systematic review and meta-analysis. Annals of Hepatology. 2015;14(1):46-57. PubMed PMID: 25536641.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TLV + peg-IFN/RBV	BCV + peg-IFN/RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	estudios observacionales	serio ¹	muy serio ²	no serio es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 0.82 (0.74 a 0.91)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **n/r:** No reportado; **BCV:** Boceprevir; **TLV:** Telaprevir; **peg-IFN/RBV:** Interferón pegilado + ribavirina

1. Riesgo moderado de sesgo de selección
2. Se evidencia heterogeneidad muy importante

Sofosbuvir / simeprevir en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: SMV + SOF por 12 semanas sin RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 71%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

- Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza
- Número pequeño de pacientes incluidos (N=28). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SMV + SOF por 12 semanas con RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: , Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 96%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 85%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 0%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=27). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=54). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SMV + SOF por 24 semanas sin RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	Proporción: 94%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	Proporción: 3%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=15). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=16). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=31). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SMV + SOF por 24 semanas con RVB en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 15 de marzo de 2016

Bibliografía: Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014/12PY - 2014;384(9956):1756-65. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F0 - F2) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 79%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (Previamente tratados con puntaje METAVIR F3 - F4 o no tratados previamente) (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	Proporción: 94%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente tratados o no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SMV:** Simeprevir; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=24). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=30). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=54). No se reportan intervalos de confianza

Ombitasvir - paritaprevir - ritonavir - dasabuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Pregunta: OBV / PTV / r en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1b

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology*. 2015;62(4):1037-46.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 94.9% (204/215). IC 95% (91.1-97.1) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 94.2% (131/139). IC 95% (89.1-97.1) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 96.1% (73/76). IC 95% (89.0-98.6) No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 90.5% (38/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	Proporción: 100% (9/9). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis previamente tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ³	ninguno	Proporción: 100% (29/33). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 68.8% (148/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 73.8% (31/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.9% (2/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 2.4% (1/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 33.3% (7/215). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 4.8% (2/42). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: ritonavir

1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=42). No se reportan intervalos de confianza
2. Número pequeño de pacientes incluidos (N=9). No se reportan intervalos de confianza
3. Número pequeño de pacientes incluidos (N=33). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. New England Journal of Medicine. 2014;370(17):1594-603.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 96.2%. IC 95% (94.5-97.9). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 95.3% (307/322). IC 95% (93.0-97.6). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 98.0% (148/151). IC 95% (95.8-100), No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Recaída en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.5% (7/463). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 87.5% (414/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.6% (3/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos serios en pacientes sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 2.1% (10/473). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

Pregunta: OBV / PTV / r + dasabuvir en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1983-92.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 90.2% (182/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 99.0% (207/209). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 82.4% (169/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1a sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 0.5% (1/205). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 67.0% (140/209). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1b sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: ritonavir

Pregunta: OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1983-92.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 97.0% (97/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 99.5% (209/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1a previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.0% (92/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1a sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 3.0% (3/100). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes de genotipo 1b previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 80.0% (168/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1b sin tratamiento previo									

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/210). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

Pregunta: OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (12 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1973-82.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.2% (59/64). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% (22/22). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 91.8% (191/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 6.2% (18/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 1.9% (4/208). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

- Número pequeño de pacientes incluidos. No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: OBV / PTV / r + dasabuvir + RBV (24 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 17 de marzo de 2016

Bibliografía: Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley KV, Zeuzem S, Agarwal K, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. New England Journal of Medicine. 2014;370(21):1973-82.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1a con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 92.9% (52/56). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes de genotipo 1b con cirrosis, previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100% (18/18). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 90.7% (156/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes con cirrosis sin tratamiento previo									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 4.7% (8/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento en pacientes con cirrosis previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Proporción: 2.3% (4/172). No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **OBV:** Ombitasvir; **PTV:** Paritaprevir; **r:** ritonavir; **RBV:** Ribavirina

1. Número pequeño de pacientes incluidos. No se reportan intervalos de confianza

GENOTIPO 2 -3

Interferón / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

Pregunta: Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica de genotipos 2 o 3

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 16 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	602/887 (67.9%)	437/772 (56.6%)	RR 1.10 (1.03 a 1.19)	57 más por 1000 (de 17 más a 108 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

Sofosbuvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

Pregunta: SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2

Autor(es): Juan Fuentes

Fecha: 16 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (12 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	23/314 (7.3%)	n/r	RR 0.08 (0.06 a 0.12)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

Pregunta: SOF + RBV (12 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

Autor(es): Juan Fuentes

Fecha: 16 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (12 semanas)	no tratamiento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
4	estudios observacionales	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	fuerte asociación gradiente de dosis-respuesta	178/387 (46.0%)	n/r	RR 0.51 (0.46 a 0.57)	1 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: SOF + RBV (24 semanas) comparado con No tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

Autor(es): Juan Fuentes

Fecha: 16 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + RBV (24 semanas)	No tratamiento	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	39/262 (14.9%)	n/r	RR 0.15 (0.11 a 0.20)	0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

Pregunta: SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con SOF + RBV (24 semanas) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 3

Autor(es): Juan Fuentes

Fecha: 16 de marzo de 2016

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

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas)	SOF + RBV (24 semanas)	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Falla de la respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados												
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ¹	serio ²	ninguno	0.167/-	0.4/-	RR 0.42 (-- a --)	1000 menos por 1000 (de -- a --)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina

1. La evidencia proviene de comparaciones indirectas de pacientes sin cirrosis ni coinfección con VIH
2. Se reportó imprecisión importante

Sofosbuvir / daclatasvir / ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2 – 3

Pregunta: SOF + DCV + RBV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 16 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 86%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 90%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 7%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **RBV:** Ribavirina; **DCV:** Daclatasvir

- Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF + DCV por 24 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 16 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 100%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 93%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE	
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados										
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	Proporción: 14%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=14). No se reportan intervalos de confianza

Pregunta: SOF por 7 días, luego SOF + DCV por 23 semanas en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 2-3

Autor(es): Juan Fuentes, Carlos Pinzón

Fecha: 16 de marzo de 2016

Bibliografía: Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med. 2014/01PY - 2014;370(3):211-21. en.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 12 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	es serio ¹	ninguno	Proporción: 88%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida a las 24 semanas en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	es serio ¹	ninguno	Proporción: 88%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Todos los eventos adversos en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	es serio ¹	ninguno	Proporción: 81%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos adversos serios en pacientes previamente no tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	es serio ¹	ninguno	Proporción: 6%. No se realizaron estimaciones de efecto relativo	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **SOF:** Sofosbuvir; **DCV:** Daclatasvir. 1. Número pequeño de pacientes incluidos (N=16). No se reportan intervalos de confianza

Esquemas basados en interferón para el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica de todos los genotipos

Pregunta: Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángel Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2 + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
27	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	1637/3300 (49.6%)	1081/2804 (38.6%)	RR 1.39 (1.25 a 1.56)	150 más por 1000 (de 96 más a 216 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
22	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	1523/2886 (52.8%)	942/2337 (40.3%)	RR 1.42 (1.25 a 1.62)	169 más por 1000 (de 101 más a 250 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ²	ninguno	71/199 (35.7%)	52/190 (27.4%)	RR 1.24 (0.96 a 1.61)	66 más por 1000 (de 11 menos a 167 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos que causan suspensión del tratamiento (seguimiento: media 24 semanas)												
17	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	serio ²	ninguno	332/2692 (12.3%)	409/2176 (18.8%)	RR 0.86 (0.66 a 1.12)	26 menos por 1000 (de 23 más a 64 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

1. Se evidencia heterogeneidad importante
2. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable

Pregunta: Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2a + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
9	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	626/1196 (52.3%)	378/1165 (32.4%)	RR 1.85 (1.46 a 2.35)	276 más por 1000 (de 149 más a 438 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con IFN + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2b + RBV	IFN + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
18	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1006/2029 (49.6%)	638/1505 (42.4%)	RR 1.14 (1.06 a 1.22)	59 más por 1000 (de 25 más a 93 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

Pregunta: Peg-IFN 2a + RBV comparado con IFN alfa 2b + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN 2a + RBV	IFN alfa 2b + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
13	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	818/1658 (49.3%)	475/1141 (41.6%)	RR 1.15 (1.06 a 1.25)	62 más por 1000 (de 25 más a 104 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR: Riesgo relativo;** **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina; **IFN:** Interferón

Pregunta: Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN alfa 2a + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Hauser G, Awad T, Brok J, Thorlund K, Stimac D, Mabrouk M, et al. Peginterferon plus ribavirin versus interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;2:CD005441. PubMed PMID: 24585509.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2a + RBV	IFN alfa 2a + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente tratados o no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	serio ¹	no es serio	no es serio	ninguno	371/743 (49.9%)	181/721 (25.1%)	RR 1.98 (1.63 a 2.40)	246 más por 1000 (de 158 más a 351 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina

1. Se evidencia heterogeneidad importante

Pregunta: Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con peg-IFN alfa 2a + RBV en pacientes con hepatitis C crónica

Autor(es): Juan Fuentes, Ángela Pérez

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Chou R, Hartung D, Rahman B, Wasson N, Cottrell EB, Fu R. Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(2):114-23. PubMed PMID: 23437439.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	peg-IFN alfa 2b + RBV	peg-IFN alfa 2a + RBV	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Respuesta viral sostenida en pacientes previamente no tratados (seguimiento: media 24 semanas)												
7	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	n/r	n/r	RR 0.87 (0.80 a 0.95)	1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Riesgo relativo; **n/r:** No reportado; **Peg-IFN:** Interferón pegilado; **RBV:** Ribavirina

- Alta probabilidad de sesgo reportada por los autores. No se especifica el tipo de sesgo.

Pregunta: Monoterapia con IFN comparado con no tratamiento / placebo en Pacientes con hepatitis C crónica quienes no han respondido al tratamiento con IFN o han recaído

Autor(es): Juan Fuentes

Fecha: 14 de marzo de 2016

Bibliografía: Koretz RL, Pleguezuelo M, Arvaniti V, Barrera Baena P, Ciria R, Gurusamy KS, et al. Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;1:CD003617. PubMed PMID: 23440791.

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia con IFN	No tratamiento / placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Mortalidad por todas las causas												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	78/843 (9.3%)	62/867 (7.2%)	RR 1.30 (0.75 a 1.79)	21 más por 1000 (de 18 menos a 56 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mortalidad por causas relacionadas con el hígado												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ²	no es serio	muy serio ³	ninguno	41/532 (7.7%)	40/552 (7.2%)	RR 1.07 (0.70 a 1.63)	5 más por 1000 (de 22 menos a 46 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Todos los eventos adversos												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	486/517 (94.0%)	492/533 (92.3%)	RR 1.02 (0.99 a 1.05)	18 más por 1000 (de 9 menos a 46 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos adversos serios												

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Monoterapia con IFN	No tratamiento / placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
2	ensayos aleatorios	serio ⁴	no es serio	no es serio	serio ⁵	ninguno	180/543 (33.1%)	157/560 (28.0%)	RR 1.18 (0.99 a 1.41)	50 más por 1000 (de 3 menos a 115 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Carcinoma hepatocelular												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	42/843 (5.0%)	54/867 (6.2%)	RR 0.81 (0.55 a 1.19)	12 menos por 1000 (de 12 más a 28 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Respuesta viral sostenida (seguimiento: media 24 semanas)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/577 (3.5%)	1/598 (0.2%)	RR 14.73 (2.78 a 77.97)	23 más por 1000 (de 3 más a 129 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Progresión a cirrosis												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ¹	ninguno	64/309 (20.7%)	70/313 (22.4%)	RR 0.93 (0.69 a 1.25)	16 menos por 1000 (de 56 más a 69 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

IC: Intervalo de confianza; RR: Riesgo relativo; IFN: Interferón

1. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable
2. Se evidencia heterogeneidad importante
3. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere beneficio apreciable y daño considerable
4. Alta probabilidad de sesgo de detección
5. El IC 95% muestra que no hay efecto y la amplitud sugiere riesgo apreciable

ANEXO 16. Informe del proceso participativo para el consenso por Delphi para generación de recomendaciones de tratamiento para personas con hepatitis C crónica.

Introducción

El presente informe, describe el proceso participativo que se llevó a cabo para el consenso de expertos, cuyo propósito es generar las recomendaciones clínicas para el abordaje integral de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis C, en el marco del desarrollo de la guía de práctica clínica (GPC) para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.

Esta actividad se desarrolla en el marco del Convenio de Asociación N° 380 de 2015, entre el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social.

En este documento se presentan los actores clave invitados al proceso de participación, con especial énfasis en quienes tuvieran experiencia comprobada en el manejo de la enfermedad.

1. Objetivo general

Realizar un consenso de expertos para generar las recomendaciones clínicas para el abordaje integral de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis C, en el marco del desarrollo de la guía de práctica clínica (GPC) para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C.

2. Metodología

La metodología utilizada para el desarrollo de la encuesta fue la técnica Delphi. Se realizó un proceso de votación electrónica por la escala Likert para cada recomendación, esta escala plantea las siguientes opciones a elegir:

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

Para el logro de los objetivos propuestos se realizaron las siguientes actividades:

En esta fase del proceso se realizó una identificación de actores, haciendo especial énfasis en audiencias de interés: médicos especialistas de las asociaciones científicas de hepatología e infectología y expertos en gastroenterología, hepatología e infectología.

Los actores identificados fueron convocados a participar en una encuesta virtual dirigida a expertos con el fin de generar recomendaciones finales de acuerdo a la evidencia científica evaluada y sintetizada de manera sistemática y teniendo en cuenta la metodología GRADE para poder generar dichas recomendaciones.

La actividad se desarrolló entre los días 10 de marzo y 15 de marzo de 2016.

3. Identificación y convocatoria actores clave

Los actores identificados fueron los siguientes:

Nombre	Perfil
Martín Garzón Olarte	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología
Oscar Beltrán	Asociación Colombiana de Hepatología, expresidente, médico cirujano, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
Juan Ignacio Marín	Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de investigación de Gastrohepatología, médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatoogía
Oscar Mauricio Santos Sánchez	Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo de investigación de Gastrohepatología, médico, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatoogía
John Edison Prieto Ortiz	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, especialista en Hepatología
Sandra Valderrama Beltrán	Asociación Colombiana de Infectología, vicepresidente, médica cirujana, especialista en Infectología, magíster en Ciencias Médicas con mención en Infecciones Intrahospitalarias y Epidemiología Hospitalaria
Juan Carlos Restrepo	Asociación Colombiana de Hepatología, presidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatología Clínica magíster en Trasplante de Órganos y tejidos, doctor en Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas)
Carmen Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología
Mónica Tapias Mantilla	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, fellowship en Hepatología Clínica y Trasplante Hepático
Iván Zuluaga de León	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Central, médico cirujano, especialista en Administración Hospitalaria, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología
Álvaro Serrano Sepúlveda	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Myriam Peraza Salazar	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Manuel Gutiérrez	Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales, paciente
Víctor Hugo Forero	Clínica Juan N Corpas, director de Investigaciones, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar Integral, especialista en Gerencia en Salud, magíster en

Nombre	Perfil
	Epidemiología
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD
Mauricio Alberto Rodríguez Escobar	Universidad del Bosque, director Programa de Medicina Familiar, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar, especialista en Epidemiología General
Nohora Villalobos	Hospital de suba ESE II nivel- Salud Pública, enfermera, especialista en Epidemiología
Fabio Leonel Gil Parada	Asociación Colombiana de Gastroenterología, Vicepresidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología, magíster en Epidemiología
Wilmer Ernesto Villamil	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Caribe, médico cirujano, especialista en Epidemiología, especialista en Medicina Familiar, especialista en infectología, doctor en Medicina Tropical
Ernesto Martínez Buitrago	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Sur Occidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Enfermedades Infecciosas
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Universidad Nacional de Colombia, profesor titular, Facultad de Medicina, Clínicas Colsanitas S.A, director del Departamento de Enfermedades Infecciosas, médico cirujano, especialista en Infectología, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Ciencias Biológicas

Componente ético

Para garantizar la transparencia de los procesos, todos los actores involucrados en las diferentes fases de la evaluación de tecnologías en salud, la producción de Guías de Práctica Clínica y la implantación de evidencia deben declarar conflictos de intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello. En algunos casos y dependiendo del proceso que se esté llevando a cabo se diligenciarán acuerdos de confidencialidad. En todos los casos adjunta a estos requisitos la persona deberá enviar la hoja de vida actualizada.

Las declaraciones de conflictos de intereses son analizadas por un comité conformado para tal fin. El comité emite una calificación sobre los potenciales conflictos de intereses estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados. De acuerdo con la calificación emitida se condicionará la participación de los actores en el proceso.

Según el Reglamento de inhabilidades e incompatibilidades y conflictos de intereses del IETS, la clasificación supone:

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

Grupo de desarrollo

Expertos metodológicos

Nombre	Entidad	Calificación
Ángela Viviana Pérez (AP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, médica cirujana, especialista en Epidemiología General, especialista en Gestión de Salud Pública y Seguridad Social, magister en Epidemiología Clínica,	A
Carlos Eduardo Pinzón Flórez (CP)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, médico cirujano, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Salud Pública con área de concentración en Sistemas de Salud	A
Fabio Alexander Sierra Matamoros (FS)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, psicólogo, magister en epidemiología clínica	A
Juan Camilo Fuentes Pachón (JF)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS ,médico cirujano, magister en Salud y Seguridad del trabajo	A
Carolina Castillo Cañón (CC)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, enfermera, especialista en Epidemiología General	A
Paola Avellaneda (PA)	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, Economista	A

Expertos Temáticos

Nombre	Especialidad / Entidad	Calificación
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Universidad Nacional de Colombia, Profesor titular, Facultad de Medicina, Clínicas Colsanitas S.A, director del Departamento de Enfermedades Infecciosas, médico cirujano, especialista en Infectología, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Ciencias Biológicas	A
Juan Mauricio Pardo Ovieda	Hospital Universitario Mayor Méderi, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, especialista en Filosofía de la ciencia	A
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD	A

4. Participantes

El proceso participativo se realizó de forma virtual, con el fin de realizar un consenso en la generación de recomendaciones para el abordaje integral de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis C, propuestas por el grupo desarrollador del protocolo, basadas en la evidencia científica.

Los expertos que participaron en el consenso de expertos se presentan a continuación:

Nombre	Perfil	Calificación
Martin Garzón Olarte	Asociación Colombiana de Hepatología, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología	A
Juan Carlos Restrepo	Asociación Colombiana de Hepatología, presidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Hepatología Clínica magíster en Trasplante de Órganos y tejidos, doctor en Biopatología en Medicina (Enfermedades Hepáticas y Gastroenterológicas)	A
Carmen Yanette Suarez Quintero	Asociación Colombiana de Hepatología, médica cirujana, especialista en Medicina Interna, especialista en Gastroenterología y especialista en Hepatología	A
Iván Zuluaga de León	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo	A

Nombre	Perfil	Calificación
	Central, médico cirujano, especialista en Administración Hospitalaria, especialista en Medicina Interna, especialista en Infectología	
Víctor Hugo Forero	Clínica Juan N Corpas, director de Investigaciones, médico cirujano, especialista en Medicina Familiar Integral, especialista en Gerencia en Salud, magíster en Epidemiología	A
Mauricio Orrego Beltrán	Salud Sura, sede Industriales, Clínica Medellín, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Gastroenterología y Endoscopia, y subespecialista en Hepatología y Trasplante de Hígado, FAASLD	A
Ernesto Martínez Buitrago	Asociación Colombiana de Infectología, Capítulo Sur Occidente, médico cirujano, especialista en Medicina Interna, especialista en Enfermedades Infecciosas	A
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Universidad Nacional de Colombia, profesor titular, Facultad de Medicina, Clínicas Colsanitas S.A, director del Departamento de Enfermedades Infecciosas, médico cirujano, especialista en Infectología, magister en Epidemiología Clínica, doctor en Ciencias Biológicas	A

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

ANEXO 17. Resultados del consenso de expertos por Delphi para la generación de recomendaciones de tratamiento

1. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas.

1.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	4	0	3	0
22.2%	44.4%	0%	33.3%	0%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

2. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas.

2.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	5	1		1
22.2%	55.5%	11.1%	%	11.1%

Se alcanzó consenso en contra. El GDG consideró no pertinente su inclusión debido a que no es un esquema incorporado en la práctica clínica. Recomendación no incorporada.

3. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1 (pacientes con genotipo 1b y 1a sin evidencia de polimorfismo Q80K), se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas; continuando con ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas adicionales, para completar 24 semanas de tratamiento, en todos los pacientes sin tratamiento previo o con historia de recaída, incluyendo aquellos con cirrosis.

3.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
4	0	3	1	1
44.4%	0%	33.3%	11.1%	11.1%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

4. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de telaprevir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 24 - 48 semanas, dependiendo de la respuesta al tratamiento (el telaprevir es administrado por 12 semanas).

4.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
6	0	0	2	1
66.6%	0%	0%	22.2%	11.1%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

5. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 28 - 48 semanas, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

5.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
6	1	0	3	0
60%	10%	0%	30%	0%

Se alcanzó consenso en contra. Recomendación en contra incorporada.

6. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.

6.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	1	2	4	1
20%	10%	20%	40%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

7. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas.

7.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
3	3	2	1	1
30%	30%	20%	10%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

8. Recomendación

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

8.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	1	5	3
0%	10%	10%	50%	30%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

9. Recomendación

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

9.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	0	3	6
10%	0%	0%	30%	60%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

10. Recomendación

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

10.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
4	1	1	3	1
40%	10%	10%	30%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

11. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1b sin evidencia de polimorfismo N5Sa, se recomienda como una opción terapéutica el uso de daclatasvir + asunaprevir por 24 semanas.

11.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	2	6	1
10%	0%	20%	60%	10%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

12. Recomendación

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

12.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	5	2	2	0
10%	50%	20%	20%	0%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

13. Recomendación

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

13.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	1	1	3	4
10%	10%	10%	30%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

14. Recomendación

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

14.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	4	3
0%	10%	20%	40%	30%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

15. Recomendación

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

15.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	0	1	2	6
10%	0%	10%	20%	60%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

16. Recomendación

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

16.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	3	4
0%	10%	20%	30%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

17. Recomendación

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

17.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	0	4	5
0%	10%	0%	40%	50%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

18. Recomendación

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

18.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	2	5
0%	10%	20%	20%	50%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

19. Recomendación

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

19.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	0	2	4	4
0%	0%	20%	40%	40%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

20. Recomendación

Para el tratamiento de niños (2 a 18 años de edad) con infección crónica por virus de la hepatitis C, genotipos 1, 2 y 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de IFN pegilado $\alpha 2a$ + ribavirina por 24 semanas hasta máximo 48 semanas.

20.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
1	1	4	3	1
10%	10%	40%	30%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

21. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 previamente tratados, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 16 semanas.

21.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	3	3	1	1
20%	30%	30%	10%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

22. Recomendación

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

22.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
0	1	2	6	1
0%	10%	20%	60%	10%

Se alcanzó consenso a favor. Recomendación incorporada.

23. Recomendación

Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C, con tratamiento previo, se recomienda el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

23.1. Resultados de la votación

Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo
2	1	2	4	1
20%	10%	20%	40%	10%

No se alcanzó consenso. Recomendación no incorporada.

ANEXO 18. Intervenciones no recomendadas

Esquemas de tratamiento no recomendados

Las siguientes alternativas evaluadas para el tratamiento farmacológico de pacientes con hepatitis C crónica por virus de genotipo 1, 2 o 3 no fueron recomendadas para su uso en Colombia:

Genotipo 1

- IFN / IFN pegilado + ribavirina
- Boceprevir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha 2$ (Recomendación en contra)
- Telaprevir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha 2$
- Simeprevir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha 2$ pacientes con genotipo 1b y 1a sin evidencia de polimorfismo Q80K
- Sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha 2$
- Sofosbuvir + ribavirina
- Daclatasvir + ribavirina + IFN pegilado $\alpha 2$
- Ledipasvir + sofosbuvir + IFN pegilado + ribavirina
- Daclatasvir + simeprevir
- Faldaprevir +/- ribavirina
- Beclabuvir +/- ribavirina

Genotipo 2 – 3

- IFN / IFN pegilado + ribavirina

Síntesis de evidencia de las intervenciones no recomendadas

Una revisión sistemática (35) mostró que el uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV tuvo una mayor RVS a las 24 semanas en comparación con IFN + RBV, en los todos los pacientes (RR 1.39, IC 95% 1.25 a 1.56), los pacientes sin tratamiento previo (RR 1.42, IC 95% 1.25 a 1.62) (Calidad de la evidencia moderada). No obstante, en pacientes previamente tratados no se encontró diferencia en la RVS a las 24 semanas (RR 1.24, IC 95% 0.96 a 1.61) (Calidad de la evidencia moderada), ni en la suspensión del tratamiento por eventos adversos (RR 0.86, IC 95% 0.66 a 1.12) (Calidad de la evidencia baja).

En pacientes con o sin tratamiento previo, la RVS a las 24 semanas con Peg-IFN alfa 2a + RBV fue mayor comparado con IFN + RBV (RR 1.85, IC 95% 1.46 a 2.35) (Calidad de la evidencia moderada) (35), y fue mayor con el uso de Peg-IFN alfa 2a + RBV comparado con IFN alfa 2a + RBV (RR 1.98, IC 95% 1.63 a 2.40) (Calidad de la evidencia moderada) (35). En esa misma población, el uso de Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con IFN + RBV, mostró mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.14, IC 95% 1.06 a 1.22) (Calidad de la evidencia alta) (35).

Por otro lado, el uso de Peg-IFN 2a + RBV comparado con IFN alfa 2b + RBV, mostró mayor RVS a las 24 semanas en pacientes con o sin tratamiento previo (RR 1.15, IC 95% 1.06 a 1.25) (Calidad de la evidencia alta) (35), y en pacientes sin tratamiento previo, el

Peg-IFN alfa 2b + RBV comparado con peg-IFN alfa 2a + RBV, tuvo menor RVS a las 24 semanas (RR 0.87, IC 95% 0.80 a 0.95) (Calidad de la evidencia moderada) (35).

La monoterapia con IFN en pacientes previamente tratados, en comparación con no tratamiento, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 14.73, IC 95% 2.78 a 77.97) (Calidad de la evidencia alta), no obstante, no mostró diferencias en mortalidad (RR 1.30, IC 95% 0.75 a 1.79) (Calidad de la evidencia moderada), eventos adversos (RR 1.02, IC 95% 0.99 a 1.05) (Calidad de la evidencia alta), eventos adversos serios (RR 1.18, IC 95% 0.99 a 1.41), carcinoma hepatocelular (RR 0.81, IC 95% 0.55 a 1.19) (Calidad de la evidencia moderada), ni progresión a cirrosis (RR 0.93, IC 95% 0.69 a 1.25) (Calidad de la evidencia moderada) (35).

En pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, el uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con IFN + RBV mostró una mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.47, IC 95% 1.27 a 1.70) (Calidad de la evidencia moderada) (35).

El uso de Peg-IFN alfa 2 + RBV en pacientes de genotipo 2 – 3 pacientes con o sin tratamiento previo comparado con IFN + RBV mostró un modesto beneficio en términos de RVS a las 24 semanas (RR 1.10, IC 95% 1.03 a 1.19) (Calidad de la evidencia alta) (35).

Boceprevir / telaprevir / ribavirina

Se evidenció que el tratamiento con Peg-IFN alfa 2 + RBV comparado con peg-IFN alfa 2 + RBV + BCV o TLV, tuvo menor RVS a las 24 semanas en pacientes con haplotipo IL28-B CC (RR 0.78, IC 95% 0.69 a 0.89) (Calidad de la evidencia moderada), pacientes de genotipo 1 sin cirrosis (RR 0.57, IC 95% 0.52 a 0.63) (Calidad de la evidencia alta), y pacientes con genotipo 1b (RR 0.51, IC 95% 0.45 a 0.58) (Calidad de la evidencia moderada) (36).

El TLV o BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV tuvo mejor RVS a las 24 semanas en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo (RR 2.05, IC 95% 1.70 a 2.48) (Calidad de la evidencia moderada), sin tratamiento previo (RR 1.77, IC 95% 1.61 a 1.95) (Calidad de la evidencia alta), o tratados previamente (RR 3.47, IC 95% 2.78 a 4.33) (Calidad de la evidencia alta) (27).

En cuanto a seguridad, el uso de TLV o BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV no mostró diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo (RR 1.01, IC 95% 1.00 a 1.03) (Calidad de la evidencia moderada), sin tratamiento previo (RR 1.01, IC 95% 1.00 a 1.02) (Calidad de la evidencia alta), o tratados previamente (RR 1.02, IC 95% 1.00 a 1.05) (Calidad de la evidencia alta) (27).

El uso de TLV + peg-IFN/RBV comparado con BCV + peg-IFN/RBV en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, mostró menor RVS a las 24 semanas (RR 0.82, IC 95% 0.74 a 0.91) (27) (Calidad de la evidencia muy baja).

El uso de BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes de genotipo 1 con o sin tratamiento previo, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 1.95, IC 95% 1.70 a 2.22) (27) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV mostró mejor RVS a las 24 semanas (OR 2.93, IC 95% 1.12 a 7.36) (21) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.70, IC 95% 1.56 a 1.86) (28) (Calidad de la evidencia alta), sin diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.28, IC 95% 0.99 a 1.66) (28) (Calidad de la evidencia moderada).

En pacientes de genotipo 1 tratados previamente, el uso de BCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV, tuvo mayor RVS a las 24 semanas (RR 2.98, IC 95% 2.29 a 3.87) pero más frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.81, IC 95% 1.05 a 3.14) (28) (Calidad de la evidencia alta).

Simeprevir / ribavirina

El uso de SMV + peg-IFN/RBV pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo comparado con peg-IFN/RBV, tuvo mayor RVS a las 12 semanas (OR 3.59, IC 95% 1.47 a 8.99) (21), (RR 1.46, IC 95% 1.28 a 1.67) (40) (Calidad de la evidencia moderada), así como mejor RVS a las 24 semanas (OR 3.49, IC 95% 1.35 a 9.97) (21) (Calidad de la evidencia moderada), (RR 1.46, IC 95% 1.26 a 1.69) (40) (Calidad de la evidencia alta).

Sofosbuvir / ribavirina

El uso de SOF + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo tuvo mayor RVS a las 12 semanas (OR 4.69, IC 95% 1.20 a 17.05) (Calidad de la evidencia muy baja), y a las 24 semanas (OR 4.51, IC 95% 1.40 a 14.76) (21) (Calidad de la evidencia baja). Adicionalmente, el SOF + peg-IFN/RBV (12 semanas) comparado con peg-IFN/RBV mostró menor falla de la RVS en esta población (RR 0.28, IC 95% 0.20 a 0.38) (30) (Calidad de la evidencia alta), y el SOF + RBV (24 semanas) comparado con no tratamiento en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo intolerantes al IFN, también tuvo beneficio en este desenlace (RR 0.25, IC 95% 0.19 a 0.34) (30) (Calidad de la evidencia alta).

Daclatasvir / ribavirina

El uso de DCV + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, mostró beneficios en términos de RVS a las 12 semanas (OR 8.90, IC 95% 1.06 a 84.37) (21) (Calidad de la evidencia alta), y de RVS a las 24 semanas (OR 4.77, IC 95% 1.30 a 17.96) (21) (Calidad de la evidencia moderada) .

Ledipasvir / sofosbuvir

La evidencia identificada mostró que el uso de LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV no tuvo diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) en pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo (21) (Calidad de la evidencia moderada), en tanto que el LDV + SOF + peg-IFN/RBV comparado con LDV + SOF, tampoco mostró beneficio en términos de este desenlace (OR 0.76, IC 95% 0.39 a 1.48) (20) (Calidad de la evidencia moderada).

Faldaprevir / ribavirina

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el uso de FVD + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV mostró mayor RVS a las 12 semanas (OR 3.72, IC 95%

1.21 a 10.63) (Calidad de la evidencia baja), pero no se evidenció diferencia en la RVS a las 24 semanas (OR 1.43, IC 95% 0.08 a 22.74) (Calidad de la evidencia baja) (21).

Beclabuvir / ribavirina

En pacientes de genotipo 1 sin tratamiento previo, el BEC + peg-IFN/RBV comparado con peg-IFN/RBV no mostró diferencia en términos de RVS a las 12 semanas (OR 13.92, IC 95% 0.16 a 26.15) (21) (Calidad de la evidencia muy baja), ni de RVS a las 24 semanas (OR 1.95, IC 95% 0.31 a 12.60) (21) (Calidad de la evidencia baja).

Razón de la no recomendación

El uso de los esquemas no recomendados no fue considerado adecuado por los miembros del GDG teniendo en cuenta los criterios de GRADE y no fue incluido en las recomendaciones preliminares, o no alcanzó consenso en el proceso Delphi llevado a cabo con expertos clínicos, el cual también se basó en los criterios propuestos por la metodología GRADE para la generación de recomendaciones:

1. Calidad global de la evidencia
2. Balance entre beneficios y riesgos
3. Preferencias de los pacientes
4. Uso de recursos
5. Viabilidad de la implementación

Los expertos de GDG consideraron que, a pesar de que algunas de estas alternativas farmacológicas han mostrado en la literatura tener un adecuado balance entre beneficios y riesgo con evidencia de alta o moderada calidad, las opciones de tratamiento recomendadas han mostrado mayores beneficios de efectividad y seguridad, en términos de mayor RVS y menor ocurrencia de eventos adversos serios, de acuerdo a los resultados previamente expuestos en la síntesis de la evidencia de cada alternativa evaluada.

ANEXO 19. Registro INVIMA de medicamentos recomendados

Medicamento	Tipo	Indicación INVIMA ¹
Asunaprevir	Inhibidor de proteasa	Es un inhibidor de proteasa ns3/4a del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) en combinación con daclatasvir, para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo N5SA dado que no hay evidencia significativa de respuesta.
Daclatasvir	Inhibidor de NS5A	Es un inhibidor del complejo de replicación NS5A del virus de la hepatitis C (VHC) indicado como alternativo para el tratamiento de la infección crónica por el VHC en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis), en combinación con asunaprevir para pacientes con infección causada por el genotipo 1b del VHC. No se recomienda el uso de esta combinación en pacientes con polimorfismo N5SA dado que no hay evidencia significativa de respuesta.
Ledipasvir	Inhibidor de NS5A	Sin registro ²
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir	Inhibidor de proteasa	Está indicado para el tratamiento de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, incluyendo aquellos con cirrosis compensada. Limitaciones del uso: no está recomendado para usarse en pacientes con enfermedad hepática descompensada.
Peginterferón alfa-2a	Inmuno-estimulante	Indicado para el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes sin cirrosis y pacientes cirróticos con hepatopatía compensada. Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C en asociación con ribavirina. Tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C en asociación con ribavirina.
Ribavirina	Otros	Está indicada en combinación con interferón alfa-2b pegilado o con interferón alfa-2b para el tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes adultos no tratados previamente con interferón alfa o que han recidivado después de la terapia con interferón alfa. Los pacientes deben tener 18 años de edad o más y presentar enfermedad hepática compensada. Las cápsulas deben ser utilizadas solamente en combinación con solución inyectable de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b. Para obtener información sobre la acción de peginterferón alfa-2b o de interferón alfa-2b, consultar la información para prescribir cada agente.
Simeprevir	Inhibidor de proteasa	Está indicado para el tratamiento de hepatitis crónica C (HCC) infección genotipo 1 o genotipo 4, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en adultos con enfermedad hepática compensada (incluyendo cirrosis) con o sin coinfección por el virus 1 de la inmunodeficiencia humana (VIH 1) quienes son pacientes sin tratamiento previo o que han fracasado en terapia de interferón previa (pegilado o no pegilado) con o sin ribavirina.
Sofosbuvir	Inhibidor de polimerasa	Sin registro ²

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

1. La indicación presentada corresponde a la registrada para efectos de regulación por el INVIMA y **no** corresponde a una recomendación clínica de esta guía
2. Sin registro a 20 de abril de 2016

ANEXO 20. 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
	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.		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. (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.		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.		4. 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.		5. 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.	
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	No	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	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si

elección de los pacientes										
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	No	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si
Implica un cambio en la práctica	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Otras consideraciones:										
Priorizada?	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si
	Si		No		No		Si		Si	

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
	6. 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.		7. 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.		8. 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.		9. 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.		10. 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.	
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	Si	Si	No	Si	No	Si	No	No	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	No	No	No	No
Implica cambios en la oferta de servicios	No	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas	Si	No	No	No	No	No	No	No	No	No

destrezas y competencias										
Implica un cambio en la práctica	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
Otras consideraciones:										
Priorizada?	Si	Si	No	Si	No	No	No	No	Si	No
	Si		Si		No		No		Si	

Continuación

Dimensión de priorización / recomendación	11		12		13		14		15	
	Experto 1	Experto 2								
11. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1, se recomienda como una opción terapéutica el uso de simeprevir + sofosbuvir por 12 semanas.										
12. No se recomienda el uso de boceprevir + ribavirina + IFN pegilado α , para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 1.										
13. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 2, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.										
14. 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.										
15. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina + IFN pegilado α 2a por 12 semanas.										
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	No	Si	No	Si						
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	No	Si								

Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Promueve la equidad y elección de los pacientes	No	No	No	Si	Si	No	No	No	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	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si
Implica cambios en la oferta de servicios	No	Si	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	Si
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	No	No	No	No	Si	No	Si	No	Si
Implica un cambio en la práctica	No	Si	Si	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
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	No	No	No	No	Si	No	Si	No	Si	No
Otras consideraciones:										
Priorizada?	No	SI	No	No	Si	No	No	Si	Si	No
	Si		No		No		No		No	

Continuación

Dimensión de priorización / recomendación	16		17	
	Experto 1	Experto 2	Experto 1	Experto 2
	16. 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.		17. Para el tratamiento de personas adultas con infección crónica por virus de la hepatitis C de genotipo 3 que no sean candidatos para recibir INF, se recomienda como una opción terapéutica el uso de sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas.	
Impacto potencial				
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Si	Si	Si	Si
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Si	Si	Si	Si
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Si	Si	Si	Si
Promueve la equidad y elección de los pacientes	Si	No	Si	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	Si
Implica cambios en la oferta de servicios	No	SI	SI	Si
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	No	Si	Si	No
Implica un cambio en la práctica	Si	Si	Si	Si
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	No	No	Si	Si
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Si	No	No	Si
Otras consideraciones:				
Priorizada?	No	Si	Si	No
	No		No	