



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE
HEPATITIS C**

ANEXOS

GPC N°31

Diciembre 2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Fiorella Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Javier Suárez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Dávalos Moscol Milagros Beatriz, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud
- Cabrera Cabrejos María Cecilia, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
- García Delgado César, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud
- Padilla Machaca Pedro Martin, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud
- Pereda Vejarano Carlos Yanar, Centro Nacional de Salud Renal
- Vera Mujica Romina, Centro Nacional de Salud Renal
- Huaranga Marcelo Jorge, IETSI, EsSalud
- Montes Alvis José, IETSI, EsSalud
- Goicochea Lugo Sergio, IETSI, EsSalud
- Becerra Chauca Naysha, IETSI, EsSalud
- Nieto Gutiérrez Wendy, IETSI, EsSalud
- García Gomero David, IETSI, EsSalud
- Chávez Rimache Lesly, IETSI, EsSalud
- Failoc Rojas Virgilio, IETSI, EsSalud
- Hernández Díaz Adrián Vladimir, IETSI, EsSalud
- Piscoya Rivera José Alejandro, IETSI, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz, IETSI, EsSalud

Revisor Externo

Beltrán Galvis Oscar Alfredo. Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología intervencionista y Enfermedades Hepáticas. Instructor asistente de la Universidad el Rosario. Miembro del Grupo de Hepatología y trasplante de la Fundación Cardioinfantil - FCI.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la infección crónica por el Virus de Hepatitis C: Anexos. Lima: EsSalud; 2019”

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe

Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica.....	7
Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	9
Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?	9
Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?	12
Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?.....	15
Pregunta 4. En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?	18
PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?.....	18
PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?	21
PICO: 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m ²) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	26
PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	32
PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	36
PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	40
PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	45
PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	49
Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?	52
Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?	53
Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?.....	54

Pregunta 4: En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?	55
PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?	55
PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?	56
PICO 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m ²) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	57
PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	59
PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	60
PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	61
PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	62
PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?	63
Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE	64
Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?	64
Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?	66
Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?	67
Pregunta 4: En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?	69
PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?	69
PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?	79

PICO: 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 86

PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 89

PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 93

PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 100

PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 103

PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea? 109

Anexo N° 1: Búsqueda de guías de práctica clínica

Periodo de búsqueda: desde enero del 2014 hasta diciembre del 2018

Para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía y una antigüedad no mayor de 5 años; se utilizó el término “hepatitis C” en los siguientes buscadores de Guías de Práctica Clínica:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health Care Excellence (NICE)
- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)
- Pubmed
- CENTRAL
- Google Scholar

Se encontraron aproximadamente 15 GPC de HCV, de las cuales no se incluyeron las guías alemana y húngara por no tener documentos completos en idioma inglés o español, tampoco las guías sin metodología explícita basadas en revisiones sistemáticas. Por lo tanto, luego de una evaluación extensa de las guías basadas en evidencia (RS) se seleccionaron las siguientes guías de práctica clínica

Nombre	Fecha	Población	Metodología
AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C	2018	Población con infección crónica por HCV	ACC-AHA
EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018	2018	Población con infección aguda y crónica por HCV	Panel de Expertos y GRADE modificado
Guidelines on hepatitis B and C testing	2017	Población con VHB y VHC	GRADE modificado
Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C	2014	Población con infección crónica por HCV	GRADE modificado
Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis c virus infection	2018	Población con infección crónica por VHC	GRADE modificado

Nombre	Fecha	Población	Metodología
KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C	2016	Población con infección aguda y crónica por HCV	Búsqueda de evidencia y GRADE modificado
WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with Chronic Hepatitis C infection	2016	Población con infección crónica por HCV	Sistema GRADE modificado
WHO Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection	2018	Población con infección crónica por HCV	Sistema GRADE modificado

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para todas las preguntas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas

Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo la siguiente pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con historia de comportamiento o exposición de alto riesgo de haber sido expuesto al VHC</p> <p>I/C: Realizar el tamizaje a los pacientes con alto riesgo de tener infección por VHC, o realizar el test sólo en pacientes con síntomas o signos relacionados a cirrosis.</p> <p>O: Casos positivos detectados</p> <p>Numero de test realizados</p> <p>Número de test positivos</p> <p>Referencia a especialista</p> <p>Inicio de tratamiento,</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Mortalidad</p> <p>Progresión a cirrosis hepática</p> <p>Complicaciones relacionadas a cirrosis</p>	RS	Desde el origen de los hasta agosto del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE: 228 • CENTRAL: 23 • Otros sitios: 1 • Citaciones después de excluir duplicados: 241 	8/5

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 1:

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 01-08-2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos 		
	Descripción	Término
#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab]))
#2	Prueba	(((((test[tiab] or testing[tiab] or test*[tiab] or diagnostic*[tiab] or antibody*[tiab]))) OR (((recombinant[tiab] and (immunoblot*[tiab] OR immunol blot*[tiab])) and (assay[tiab] OR assays[tiab] OR immunoassay[tiab] OR immunoassays[tiab]))) OR ((MEIA[tiab] or RIBA[tiab] or SIA[tiab])) OR (((Immunoassay[tiab] or (immunosorb*[tiab] or immuno-sorb*[tiab] and (enzyme*[tiab])) or ((immunoassay[tiab] or immunoassays[tiab] and (enzyme*[tiab])))) OR (((immunosorb*[tiab] or immuno-sorb*[tiab] AND (enzyme*[tiab] and (assay[tiab] or assays immunoassay[tiab] or immunoassays[tiab]))) OR (((Enzyme-Linked Immunosorbent Assay[tiab] or (ELISA[tiab] or EIA[tiab] or enzyme immunoassa*[tiab] or enzyme linked immunosorben*[tiab] or enzyme linked immunoassa*[tiab] or enzyme linked immuno-sorben*[tiab] or enzyme linked immunoblot*[tiab] or monolisa[tiab]))) OR ((detect[tiab] or detection[tiab] or detect*[tiab] or screen[tiab] or screens[tiab] or screened[tiab] or screening[tiab])) OR (((Anti-HCV[tiab] or (EIA[tiab] or (HCV RNA[tiab] or (HCV RNA assays[tiab] or (anti-HCV antibod*[tiab] or (HCV core antigen[tiab]))
#3	Desenlace	(((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab])) OR ((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab] and probability[tiab])) OR ((predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab])) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab])) OR (((diagnos*[tiab] and (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab])) OR ((diagnostic accuracy[tiab] or (diagnostic test[tiab] or (accuracy study[tiab])) OR ((differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo estudio de	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab] or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab]))
#5	Tipo estudio de	("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR ("Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR ("Clinical trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (random*[TIAB]) OR ((clinical*[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial*[TIAB]) OR ((sing*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR (volunteer*[TIAB] OR "control group"[TIAB] OR controls[TIAB] OR prospectiv*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB]

		OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#6	Término final	#1 AND #2 AND #4 = 228
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: mayo 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: desde el 01/01/2013 		
	Descripción	Término
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2939
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis C Antibodies] explode all trees	111
#3	#1 and #2	96
#4	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3527
#5	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	10456
#6	(ROC curve or AUC):ti,ab or (receiver operative characteristic):ti,ab or (diagnos* and (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness)):ti,ab or (diagnostic accuracy):ti,ab or (diagnostic test):ti,ab or (accuracy study):ti,ab	54156
#7	(sensitivity or specificity):ti,ab or (probability or predictive value or PPV or NPV):ti,ab or (likelihood ratio or likelihood functions):ti,ab	54165
#8	#1 OR #5	10589
#9	#6 OR #7	98051
#10	#2 OR #4	3632
#11	#8 AND #9	1100
#12	#8 AND #10	134
#13	#11 AND #12	23
Término final		#13 = 23

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas** para la pregunta PICO N° 1:

Estudios	Diseño
Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, Peeling R, Varsaneux O, Tucker JD, Easterbrook P. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. BMC Infect Dis. 2017 Nov 1;17(Suppl 1):695.	RS
Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, Hellard ME, Hunt D, Goldberg D, Nguyen T, Falck-Ytter Y, Morgan RL, Smith B, Stooze M, Wiktor SZ, Hutchinson S. Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2015 Feb;30(2):115-29.	RS
Screening for Hepatitis C Virus: A Systematic Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Mar. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481446/	RS
Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C; HEPATITIS Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. J Viral Hepat. 2001 Mar;8(2):87-95.	RS
Chou R, Cottrell EB, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Screening for hepatitis C virus infection in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2013 Jan 15;158(2):101-8.	RS

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas** para la pregunta PICO N° 1:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Ann Intern Med.</i> 2016;165(5):345-55.	RS	Realiza un MA sobre el antígeno del VHC y no de las pruebas serológicas
Kim Y, Vaughan K, Greenbaum J, Peters B, Law M, Sette A. A meta-analysis of the existing knowledge of immunoreactivity against hepatitis C virus (HCV). <i>PLoS One.</i> 2012;7(5):e38028.	RS	No es una RS, ni hace MA, es más una revisión de la literatura
Lange B, Cohn J, Roberts T, Camp J, Chauffour J, Gummadi N, Ishizaki A, Nagarathnam A, Tuailon E, van de Perre P, Pichler C, Easterbrook P, Denkinger CM. Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. <i>BMC Infect Dis.</i> 2017 Nov 1;17(Suppl 1):700.	RS	Compara las muestras (venosa y capilar) y no las pruebas de tamizaje en sí

Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo la siguiente pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Nº	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	P: Pacientes con prueba de tamizaje positiva para la infección por VHC I/C: RNA viral cualitativo/ RNA viral cuantitativo O: Precisión diagnóstica Sensibilidad Especificidad Mortalidad Progresión a cirrosis hepática Complicaciones relacionadas a cirrosis	RS	Desde el origen de los tiempos hasta octubre del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE: 180 • CENTRAL: 6 • Otros sitios: 1 • Citaciones después de excluir duplicados: 182 	6/1

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 1:

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: noviembre del 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos 		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab])))
#2	Prueba	(((((Anti-HCV[tiab]) or (HCV RNA[tiab]) or (HCV RNA assays[tiab]) or (anti-HCV antibod*[tiab]) or (HCV core antigen[tiab]))) OR (((qualitative nucleic acid amplification[tiab]) or (quantitative nucleic acid amplification[tiab]) or (qualitative NAT methods[tiab]) or (quantitative NAT methods[tiab]) or (NAT tests[tiab]) or (RNA test[tiab]) or (nucleic acid amplification[tiab]) or (NAT tests[tiab] and (HVC[tiab] or HVC[tiab])))) OR (((polymerase chain reaction[tiab] or PCR[tiab]) or (branched-chain DNA[tiab] or bDNA[tiab]) or (transcription mediated amplification[tiab] or TMA[tiab])))
#3	Desenlace	(((((((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR (((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab]))) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab]))) OR (((diagnos*[tiab] and (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]))) OR ((diagnostic accuracy[tiab]) or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab]))) OR ((differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#6	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 80 #1 AND #2 AND #4 = 109 #1 AND #2 AND (#3 OR #4) = 180
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: noviembre 2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos 		
	Descripción	Término
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2939
#2	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	10456
#3	(ROC curve or AUC):ti,ab or (receiver operative characteristic):ti,ab or (diagnos* and (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness)):ti,ab or (diagnostic accuracy):ti,ab or (diagnostic test):ti,ab or (accuracy study):ti,ab	54161
#4	(sensitivity or specificity):ti,ab or (probability or predictive value or PPV or NPV):ti,ab or (likelihood ratio or likelihood functions):ti,ab	54168
#5	(HCV RNA:ti,ab) or (HCV RNA assays:ti,ab) or (HCV core antigen:ti,ab)	2233
#6	(qualitative nucleic acid amplification:ti,ab) or (quantitative nucleic acid amplification:ti,ab) or (qualitative NAT methods:ti,ab) or (quantitative NAT methods:ti,ab) or (NAT tests:ti,ab) or (RNA test:ti,ab) or (nucleic acid amplification:ti,ab) or (NAT tests:ti,ab)	1577
#7	(polymerase chain reaction:ti,ab) or (PCR:ti,ab) or (branched-chain DNA:ti,ab) or (bDNA:ti,ab) or (transcription mediated amplification:ti,ab) or (TMA:ti,ab)	9797

#8	#5 OR #6	3598
#9	#7 OR #8	12671
#10	#1 OR #2	10589
#11	#9 AND #10	2590
#12	#3 OR #4	98057
#13	#10 AND #12	1100
#14	#11 AND #12	298
De los cuales solo 6 fueron RS		

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas** para la pregunta PICO N° 2:

Estudios	Diseño
Olivia Varsaneux, Ali Amini, Weiming Tang, Wen Chen, Debi Boeras, Jane Falconer, Helen Kelly, Joseph Tucker, Rosanna Peeling. Diagnostic accuracy of HCV RNA test to detect active HCV infection: a meta-analysis and review of the literature. OMS 2017	RS

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas** para la pregunta PICO N° 2:

Estudios	Diseño	Porqué se excluyó
Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, Peeling R, Varsaneux O, Tucker JD, Easterbrook P. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. BMC Infect Dis. 2017 Nov 1;17(Suppl 1):695.	RS	Es una RS sobre la determinación de anticuerpos y no es sobre diagnóstico definitivo
Takedai M1, Takatani A, Funato T, Ino K, Nakayama T, Nomura F, Miyachi H, Noboru T, Ueda K. HCV-RNA test in hepatitis C virus infection--a systematic review. Rinsho Byori. 2008 Oct;56(10):868-76.	RS	La búsqueda fue muy antigua
Scott JD, Gretch DR. Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. JAMA. 2007 Feb 21;297(7):724-32.	RS	Realmente no fue una RS, sino una revisión sistemática rápida, sin meta-análisis.
Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2016;165(5):345-55.	RS	Es una RS sobre la detección del antígeno del VHC
Nguyen TT, Lemee V, Bollere K, Vu HV, Lacombe K, Thi XLT, Luong QA, Dubos C, Plantier JC, Thi HD, Laureillard D, Lemoine M, Tuailon E. Confirmation of HCV viremia using HCV RNA and core antigen testing on dried blood spot in HIV infected peoples who inject drugs in Vietnam. BMC Infect Dis. 2018 Dec 4; 18(1):622.	RS	No compara directamente RNA cualitativo versus cuantitativo.

Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo la siguiente pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC I/C: APRI / FIB4 / Fibroscan / Fibrotest / índice AST/ALT O: sensibilidad, especificidad, AUROC, LR+, LR-, Mortalidad, complicaciones relacionadas a la cirrosis y efectos adversos</p>	RS	Desde el origen de los tiempos hasta noviembre del 2018	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE: 247 • CENTRAL: 7 • Otros: 1 • Citaciones después de excluir duplicados: 	17/5

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 1:

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 30-11-2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos 		
	Descripción	Término
#1	Población	((("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab])))
#2	Prueba	(((((METAVIR[tiab] or ISHAK[tiab] or KLEINER[tiab]))) OR ((Elastography[tiab] or transient elastography[tiab] or liver stiffness measurement[tiab] or fibroscan[tiab]))) OR ((FIB4[tiab] or Forns[tiab]))) OR ((FIB4[tiab] or Forns[tiab] or Fibrotest[tiab] or European liver fibrosis test[tiab] or FibroMeter[tiab] or Hepascore[tiab] or FibroSure[tiab]))) OR ((APRI[tiab] or AST ALT ratio[tiab] or AST-to-platelet ratio index[tiab] or platelet[tiab] or AST[tiab]))) OR ((Fibrosis[tiab] or cirrhosis[tiab] or liver stiffness[tiab] or liver fibrosis[tiab] or noninvasive fibrosis markers[tiab] or surrogate liver fibrosis markers[tiab] or serum markers liver fibrosis[tiab] or (hepatitis C[tiab] and fibrosis markers[tiab]))) OR ((Fibrotest[tiab] or European liver fibrosis test[tiab] or FibroMeter[tiab] or Hepascore[tiab] or FibroSure[tiab]))

#3	Desenlace	(((((sensitivity[tiab] or specificity[tiab]))) OR ((pre test[tiab] or pretest[tiab] or post test[tiab]) and probability[tiab]))) OR ((predictive value*[tiab] or PPV[tiab] or NPV[tiab])) OR (likelihood ratio[tiab] or likelihood functions[tiab])) OR (ROC curve*[tiab] or AUC[tiab] or (receiver operative characteristic[tiab])) OR (((diagnos*[tiab]) and (performance*[tiab] or accurac*[tiab] or utilit*[tiab] or value*[tiab] or efficien*[tiab] or effectiveness[tiab]))) OR ((diagnostic accuracy[tiab] or (diagnostic test[tiab]) or (accuracy study[tiab])) OR ((differential[tiab] and diagnos*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	((Systematic[sb] or (meta-analysis[tiab] or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis [tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis [tiab]))
#6	Término final	#1 AND #2 AND #4 = 247
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 30-11-2018		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: desde el origen de los tiempos 		
	Descripción	Término
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2939
#2	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	10456
#3	(ROC curve or AUC):ti,ab or (receiver operative characteristic):ti,ab or (diagnos* and (performance* or accurac* or utilit* or value* or efficien* or effectiveness)):ti,ab or (diagnostic accuracy):ti,ab or (diagnostic test):ti,ab or (accuracy study):ti,ab	54162
#4	(sensitivity or specificity):ti,ab or (probability or predictive value or PPV or NPV):ti,ab or (likelihood ratio or likelihood functions):ti,ab	54169
#5	(Non invasive test:ti,ab) or (NIT:ti,ab)	2445
#6	(fibrosis:ti,ab) or (cirrosis:ti,ab) or (liver fibrosis:ti,ab)	9541
#7	(fibrosis:ti,ab) or (cirrhosis:ti,ab) or (liver stiffness:ti,ab) or (liver fibrosis:ti,ab) or (noninvasive fibrosis markers:ti,ab) or (surrogate liver fibrosis markers:ti,ab) or (serum markers liver fibrosis:ti,ab) or (fibrosis marker:ti,ab)	15312
#8	(APRI:ti,ab) or ("AST ALT ratio":ti,ab) or (AST-to-platelet ratio index:ti,ab) or (platelet:ti,ab) or (AST:ti,ab)	16693
#9	(elastography:ti,ab) or (transient elastography:ti,ab) or (liver stiffness measurement:ti,ab) or (fibroscan:ti,ab)	510
#10	(FIB4:ti,ab) or (Forns:ti,ab) or (Fibrotest:ti,ab) or (European liver fibrosis test:ti,ab) or (FibroMeter:ti,ab) or (Hepascore:ti,ab) or (FibroSure:ti,ab)	185
#11	(METAVIR:ti,ab) or (ISHAK:ti,ab) or (KLEINER:ti,ab)	411
#12	#1 or #2	10589
#13	#3 or #4	98059
#14	#5 or #6 or #7	17653
#15	#8 or #9 or #10 or #11	17520
#16	#14 or #15	33827
#17	#12 and #16	2598
#18	Sólo 34 fueron RS	

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas** para la pregunta PICO N° 2:

Estudios	Diseño
Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S, Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jan;43(1):16-29.	RS

Estudios	Diseño
Salkic NN, Jovanovic P, Hauser G, Brcic M. FibroTest/Fibrosure for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: a meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2014 Jun;109(6):796-809.	RS
Fouad R, Elbaz T, Abdel Alem S, Elsharkawy A, Negm M, Khairy M, Hassany M, Cordie A, El Akel W, Esmat G. Evaluation of accuracy of elastography point quantification versus other noninvasive modalities in staging of fibrosis in chronic hepatitis C virus patients. <i>Eur J Gastroenterol Hepatol.</i> 2018 Aug;30(8):882-887.	RS
Ying HY, Lu LG, Jing DD, Ni XS. Accuracy of transient elastography in the assessment of chronic hepatitis C-related liver cirrhosis. <i>Clin Invest Med.</i> 2016 Oct 14;39(5):E150-E160.	RS
Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. <i>Hepatology.</i> 2011 Mar;53(3):726-36.	RS
Geng XX, Huang RG, Lin JM, Jiang N, Yang XX. Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Saudi J Gastroenterol.</i> 2016;22(4):294-303.	RS
Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. <i>Ann Intern Med.</i> 2013 Jun 4;158(11):807-20.	RS
Mattos AZ, Mattos AA. Transient Elastography vs. Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index in Hepatitis C: A Meta-Analysis. <i>Ann Hepatol.</i> 2017 May - Jun;16(3):349-357	RS
Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, Gurusamy K, Davidson B, Rodríguez-Perálvarez M, Mantzoukis K, O'Brien J, Thalassinos E, Papastergiou V, Burroughs A. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2015 Jan;19(9):1-409, v-vi.	RS

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas** para la pregunta PICO N° 2:

Estudios	Diseño	Porqué se excluyó
Shaheen AA, Myers RP. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review. <i>Hepatology.</i> 2007 Sep; 46(3):912-21.	RS	Es una RS cuya búsqueda fue muy antigua
Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2007 Nov; 102(11): 2589-600.	RS	RS cuya búsqueda fue antigua y evalúa el fibrotest y fibroscan
Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratzu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrech D, Zoulim F, Bourliere M, Cacoub P, Messous D, Munteanu M, de Ledinghen V. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. <i>BMC Gastroenterol.</i> 2007 Oct 15; 7:40.	RS	La búsqueda fue Antigua y evaluó sólo el fibrotest en diversas patologías
Smith JO, Sterling RK. Systematic review: non-invasive methods of fibrosis analysis in chronic hepatitis C. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2009 Sep 15; 30(6):557-76.		Fue una RS, pero no realizó MA. Sólo describió los estudios encontrados
Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT, Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Jan 22; 1:CD010542.	RS	Fue una RS pero que evaluó la elastografía en pacientes con hepatopatía alcohólica
Stebbing J, Farouk L, Panos G, Anderson M, Jiao LR, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. A meta-analysis of transient	RS	Es una RS acerca de la elastografía

Estudios	Diseño	Porqué se excluyó
elastography for the detection of hepatic fibrosis. J Clin Gastroenterol. 2010 Mar; 44(3):214-9.		transitoria, pero la población no fue de VHC
Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Gluud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar; 43(5):575-85.	RS	Es una RS que evalúa la elastografía en el contexto de hepatopatía crónica
Liu H, Fu J, Hong R, Liu L, Li F. Acoustic Radiation Force Impulse Elastography for the Non-Invasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review & Meta-Analysis. PLoS One. 2015 Jul 1; 10(7):e0127782.	RS	Fue una RS que evaluó elastografía en pacientes con hígado graso no alcohólico
Jiang W, Huang S, Teng H, Wang , Wu M, Zhou X, Ran H. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. BMJ Open. 2018 Aug 23;8(8):e021787	RS	Fue una RS que evaluó elastografía en pacientes con hígado graso no alcohólico
Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: a systematic review and meta-analysis. Med Ultrason. 2017 Jan 31; 19(1):23-31.	RS	Sólo evalúa el ARFI y no otra prueba y además evalúa a pacientes tanto con VHB y VHC
APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. El Serafy MA, Kassem AM, Omar H, Mahfouz MS, El Said El Raziky M. Arab J Gastroenterol. 2017 Jun;18(2):51-57	RS	Sólo evalúa al APRI y no a los otros scores, tampoco es específico para VHC.
Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Eur Radiol. 2013 Nov; 23(11):3040-53.	RS	Es una RS que sólo evalúa ARFI

Pregunta 4. En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?

PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Pacientes adultos con infección crónica por el VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child-Pugh A) nunca antes tratados	Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Daclatasvir/Sofosbuvir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Ledipasvir	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) • Mortalidad • Recaída

		Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir	<ul style="list-style-type: none"> • Falla virológica • Eventos adversos
--	--	---	--

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4.1	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 210 • CENTRAL: 15 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 210 	PICO N° 4.1	7	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4.1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: octubre 2019		
Filtros:		
• Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "chronic hepatitis C"[tiab] OR "hepatitis C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "VHC"[tiab] OR "chronic hepatitis C infection"[tiab] OR "hepatitis C infection"[tiab] OR (chronic[tiab] AND ("hepatitis C"[tiab] OR "hep C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "HVC"[tiab] OR "virus C"[tiab])))
#2	Intervención	(simeprevir[tiab] OR paritaprevir[tiab] OR grazoprevir[tiab] OR glecaprevir[tiab] VOXILAPREVIR[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR dasabuvir[tiab] OR daclastavir[tiab] OR ledipasvir[tiab] OR ombitasvir[tiab] OR velpatasvir[tiab] OR elbasvir[tiab] OR pibrentasvir[tiab]) OR ((direct*acting antiviral*[tiab]) OR DAA*[tiab] OR ((protease[tiab] or polymerase[tiab]) AND inhibitor*) OR (Antiviral Agent*[tiab]) OR (Protease Inhibitor*[tiab]) OR (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) OR (interferon free therap*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 210
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: octubre 2019		
Filtros:		
• Ninguno		
#1	Población	chronic hepatitis C
#5	Término final	#1 = 15

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. Journal of infection and public health. 2018;11(2):156-64.	RS	Diferente población e intervención
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.	RS	Diferente población e intervención
Peng Q, Li K, Cao MR, Bie CQ, Tang HJ, Tang SH. Daclatasvir combined with peginterferon- α and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a meta-analysis. Springerplus. 2016;5(1):1569-.	RS	Diferente intervención
Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+/-dasabuvir+/-ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. Journal of viral hepatitis. 2017;24(11):936-43.	RS	Diferente intervención

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Pisaturo M, Russo A, Onorato L, Coppola N. Efficacy of 12-weeks velpatasvir plus sofosbuvir-based regimen in HCV-naive subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2019;90(2):187-96.	RS
Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2019.	RS

Listado de citas encontradas en otras fuentes (guías de práctica clínica), evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018.	RS

PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Pacientes con infección crónica sin cirrosis o cirrosis compensada por el VHC antes tratados	AAD / AAD	<ul style="list-style-type: none"> • Proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas • Recaída virológica • Falla virológica • Efectos adversos graves • Morbilidad relacionada a hepatitis C (cirrosis, ascitis, sangrado varicial, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática) • Mortalidad general • Carcinoma hepatocelular • Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección crónica por VHC • Calidad de vida

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
B	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4.2	Búsqueda de novo de RS	Desde el inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 210 • Total de citas después de excluir duplicados: 290 	PICO N° 4	7	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda B: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed	
Fecha de búsqueda: octubre 2019	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno 	
	Descripción
	Término

#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "chronic hepatitis C"[tiab] OR "hepatitis C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "VHC"[tiab] OR "chronic hepatitis C infection"[tiab] OR "hepatitis C infection"[tiab] OR (chronic[tiab] AND ("hepatitis C"[tiab] OR "hep C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "HVC"[tiab] OR "virus C"[tiab])))
#2	Intervención	(simeprevir[tiab] OR paritaprevir[tiab] OR grazoprevir[tiab] OR glecaprevir[tiab] OR voxilaprevir[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR dasabuvir[tiab] OR daclastavir[tiab] OR ledipasvir[tiab] OR ombitasvir[tiab] OR velpatasvir[tiab] OR elbasvir[tiab] OR pibrentasvir[tiab]) OR ((direct*acting antiviral*[tiab]) OR DAA*[tiab] OR ((protease[tiab] or polymerase[tiab]) AND inhibitor*) OR (Antiviral Agent*[tiab]) OR (Protease Inhibitor*[tiab]) OR (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) OR (interferon free therap*[tiab]))
#4	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 210
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: octubre 2019		
Filtros:		
• Ninguno		
#1	Población	chronic hepatitis C
#5	Término final	#1 = 15

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. Journal of infection and public health. 2018;11(2):156-64.	RS	Diferente población e intervención
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.	RS	Diferente población e intervención
Peng Q, Li K, Cao MR, Bie CQ, Tang HJ, Tang SH. Daclatasvir combined with peginterferon-α and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a meta-analysis. Springerplus. 2016;5(1):1569-.	RS	Diferente intervención
Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, Dieterich D, Flisiak R, Roberts SK, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+/-dasabuvir+/-ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. Journal of viral hepatitis. 2017;24(11):936-43.	RS	Diferente intervención

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**: 2

Estudios	Diseño
Pisaturo M, Russo A, Onorato L, Coppola N. Efficacy of 12-weeks velpatasvir plus sofosbuvir-based regimen in HCV-naive subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. <i>Acta bio-medica : Atenei Parmensis</i> . 2019;90(2):187-96.	RS
Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. <i>International journal of antimicrobial agents</i> . 2019.	RS

Listado de citaciones encontradas en otras fuentes (guías de práctica clínica), evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018.	RS

Estudios evaluados a texto completo: Incluidos y Excluidos

1.- Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios Excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Ji F1,2,3, Wei B1, Yeo YH1, Ogawa E1,4, Zou B1, Stave CD5, Li Z3,6, Dang S2, Furusyo N4, Cheung RC1,7, Nguyen MH. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2018 Mar;47(5):550-562 	RS	Fue una RS realizada con población exclusivamente asiática.
<ul style="list-style-type: none"> Li G1, Zang K1, Zhang G1, Zhu D1, Deng X2. Efficacy and safety of Sofosbuvir-containing regimens in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a meta-analysis. <i>Virology</i>. 2018 Jan 19;15(1):19. 	RS	Fue una RS que sólo evaluó las terapias con Sofosbuvir.
<ul style="list-style-type: none"> Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, Thakkestian A, Teerawattananon Y. Efficacy of Second Generation Direct-Acting Antiviral Agents for Treatment Naïve Hepatitis C Genotype 1: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>PLoS One</i>. 2015 Dec 31;10(12):e0145953. 	RS	Fue una RS cuya búsqueda fue antigua.
<ul style="list-style-type: none"> Manthravadi S1, Paleti S2, Pandya P2,3. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Int J Cancer</i>. 2017 Mar 1;140(5):1042-1049. 	RS	Se incluyeron pocos estudios en la RS.
<ul style="list-style-type: none"> Reddy KR1, Bourlière M2, Sulkowski M3, Omata M4, Zeuzem S5, Feld JJ6, Lawitz E7, Marcellin P8, Welzel TM5, Hyland R9, Ding X9, Yang J9, Knox S9, Pang P9, Dvory-Sobol H9, Subramanian GM9, Symonds W9, McHutchison JG9, Mangia A10, Gane E11, Mizokami M12, Pol S13, Afdhal N14. Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and 	-	No fue una RS, sino sólo fue un análisis de ECAS sin meta-análisis.

Estudios Excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyó
compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. <i>Hepatology</i> . 2015 Jul;62(1):79-86.		
<ul style="list-style-type: none"> Druyts E1, Lorenzi M2, Toor K2, Thorlund K3, Mills EJ3. Network meta-analysis of direct-acting antivirals in combination with peginterferon-ribavirin for previously untreated patients with hepatitis C genotype 1 infection. <i>QJM</i>. 2015 Apr;108(4):299-306. 	RS	No comparó AAD actuales. No incorporó estudios nuevos
<ul style="list-style-type: none"> Borba HH1, Wiens A1, Steimbach LM1, Perlin CM1, Tonin FS1, Pedroso ML2, Fernandez-Llimos F3, Pontarolo R4. Network meta-analysis of first- and second-generation protease inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1: efficacy based on RVR and SVR 24. <i>Eur J Clin Pharmacol</i>. 2017 Jan;73(1):1-14 	RS	Data de AAD de primera generación. No evalúa los AAD actuales.
<ul style="list-style-type: none"> Pecoraro V1, Cariani E1, Villa E2, Trenti T1. Optimisation of triple therapy for patients with chronic hepatitis C: a systematic review. <i>Eur J Clin Invest</i>. 2016 Aug;46(8):737-48. 	RS	Evaluó tratamiento tripe incluyendo INF y RBV. Estudios antiguos
<ul style="list-style-type: none"> Wedemeyer H1, Craxí A2, Zuckerman E3, Dieterich D4, Flisiak R5, Roberts SK6, Pangerl A7, Zhang Z7, Martinez M7, Bao Y7, Calleja JL8. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. <i>J Viral Hepat</i>. 2017 Nov;24(11):936-943 	RS	Estudios observacionales, no tomó en cuenta ECAs.
<ul style="list-style-type: none"> Poordad F1, Nelson DR2, Feld JJ3, Fried MW4, Wedemeyer H5, Larsen L6, Cohen DE6, Cohen E6, Mobashery N6, Tatsch F6, Foster GR7. Safety of the 2D/3D direct-acting antiviral regimen in HCV-induced Child-Pugh A cirrhosis - A pooled analysis. <i>J Hepatol</i>. 2017 Oct;67(4):700-707 	-	No fue RS, ni realizó un meta-análisis. Sólo fue un análisis de ECAs.
<ul style="list-style-type: none"> Zhu GQ1, Zou ZL, Zheng JN, Chen DZ, Zou TT, Shi KQ, Zheng MH. 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. <i>Medicine (Baltimore)</i>. 2016 Mar;95(9):e3004. 	RS	No se incluyó a los últimos ECAs. No comparó eficacia ni seguridad entre los AAD actuales
<ul style="list-style-type: none"> Stokes W1, Fenton C2, Clement F2, James M3, Ronksley P2, Tang KL3. The Efficacy and Safety of 12 Weeks of Sofosbuvir and Ledipasvir versus Sofosbuvir, Ledipasvir, and Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C, Genotype 1, Who Have Cirrhosis and Have Failed Prior Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Can J Gastroenterol Hepatol</i>. 2017; 2017:6468309. 	RS	Pocos estudios incluidos.
<ul style="list-style-type: none"> Kohli A1, Shaffer A2, Sherman A2, Kottlilil S2. Treatment of hepatitis C: a systematic review. <i>JAMA</i>. 2014 Aug 13;312(6):631-40 	RS	RS Antigua, tomó estudios de AAD antiguos.
<ul style="list-style-type: none"> Saraiya N1, Yopp AC2, Rich NE1, Odewole M1, Parikh ND3, Singal AG1,4. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2018 Jul;48(2):127-137. 	RS	No realizó una búsqueda extensa, analizó pocos estudios

2.- Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios Incluidos	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuriscic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Sep 18;9:CD012143 	RS
<ul style="list-style-type: none"> OMS 2016 	RS
<ul style="list-style-type: none"> OMS 2018 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS. Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Hepat Mon.</i> 2016 Aug 22;16(9):e41077 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. <i>Int J Infect Dis.</i> 2017 Feb;55:56-71. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> He QF, Zhang QF, Zhang DZ. Efficacy and Safety of Ribavirin with Sofosbuvir Plus Ledipasvir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C: A Meta-Analysis. <i>Dig Dis Sci.</i> 2016 Nov;61(11):3108-3117. Epub 2016 Sep 12 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ferreira VL, Tonin FS, Assis Jarek NA, Ramires Y, Pontarolo R. Efficacy of Interferon-Free Therapies for Chronic Hepatitis C: A Systematic Review of All Randomized Clinical Trials. <i>Clin Drug Investig.</i> 2017 Jul;37(7):635-646. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, George J, Dore GJ. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. <i>J Hepatol.</i> 2017 Dec;67(6):1204-1212. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A, Attia A, Mohamed A, Negida A, Abdel-Daim MM. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Ann Hepatol.</i> 2018 January-February;17(1):18-32 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Rezaee-Zavareh MS1, Hesamizadeh K2, Behnava B2, Alavian SM2, Gholami-Fesharaki M3, Sharafi H. Combination of Ledipasvir and Sofosbuvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Hepatol.</i> 2017 March-April;16(2):188-197. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Falade-Nwulia O1, Suarez-Cuervo C1, Nelson DR1, Fried MW1, Segal JB1, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. <i>Ann Intern Med.</i> 2017 May 2;166(9):637-648 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Singh S1,2, Nautiyal A3, Loke YK. Oral direct-acting antivirals and the incidence or recurrence of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Frontline Gastroenterol.</i> 2018 Oct;9(4):262-270 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Puoti M1, Foster GR2, Wang S3, Mutimer D4, Gane E5, Moreno C6, Chang TT7, Lee SS8, Marinho R9, Dufour JF10, Pol S11, Hezode C12, Gordon SC13, Strasser SI14, Thuluvath PJ15, Zhang Z3, Lovell S3, Pilot-Matias T3, Mensa FJ. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. <i>J Hepatol.</i> 2018 Aug;69(2):293-300. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed H1, Abushouk AI2, Attia A3, Gadelkarim M4, Gabr M5, Negida A5, Abdel-Daim MM. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. <i>J Infect Public Health.</i> 2018 Mar - Apr;11(2):156-164. 	RS

Estudios Incluidos	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Ferreira VL1, Assis Jarek NA1, Tonin FS1, Borba HH1, Wiens A1, Pontarolo R1. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct;41(5):478-85 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed, H., Abushouk, A. I., Menshawy, A., Mohamed, A., Negida, A., Loutfy, S. A., & Abdel-Daim, M. M. Safety and Efficacy of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Drug Investigation 2017, 37(11), 1009–1023. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed H1,2,3, Elgebaly A2,4, Abushouk A12,5,6, Hammad AM2,7, Attia A2,4, Negida A1,2,3,8. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. Antivir Ther. 2017;22(5):369-379. 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Ferreira VL1, Assis Jarek NA1, Tonin FS1, Borba HH1, Wiens A1, Muzzillo DA2, Pontarolo R1. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;32(4):749-755. 	RS

PICO: 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con ERC severa, con infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4.	AAD (GP, SOF-LED, ELV-GR, SOF-DAC, SOF-VEL, VIEKIRA) / otro esquema de AAD u otra terapia o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> RVS12 y RVS24 Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC. Efectos adversos Falla virológica Recaída

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Búsqueda A: búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4.3:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas.

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.3	Búsqueda de novo de RS	Inicios de los tiempos – 3 de octubre de 2019	<ul style="list-style-type: none"> PUBMED: 146 CENTRAL: 19 Total de citas después de excluir duplicados: 164 	PICO N° 4.3	7	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citas incluidas y excluidas para cada una:

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 3 de octubre de 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: Inicios de los tiempos al 3 de octubre de 2019 		
	Descripción	Término
#1	Población	(chronic hepatitis C[Mesh] or ((hepatitis C[tiab] or HCV[tiab] or VHC[tiab] or hep C[tiab] or virus C[tiab]) AND chronic))
#2	Intervención	((sovaldi[tiab] or sofosbuvir[tiab]) or (ledipasvir[tiab]) or (daclatasvir[tiab] or daklinza[tiab]) or (dasabuvir[tiab] or ombitasvir[tiab] or paritaprevir[tiab] or viekirax[tiab] or Viekira Pak[tiab] or viekira[tiab]) or (harvoni[tiab]) or (velpatasvir[tiab]) or (glecaprevir[tiab] or pibrentasvir[tiab]) or (grazoprevir[tiab] or elbasvir[tiab] or voxilaprevir[tiab]) OR (direct*acting antiviral*[tiab]) or (DAA*[tiab]) or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or (Antiviral Agent*[tiab]) or (Protease Inhibitor*[tiab]) or (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) or (interferon free therap*[tiab]))
#3	Tipo de Estudio	((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab]) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: 3 de octubre de 2019	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: Inicios de los tiempos al 3 de octubre de 2019 	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	hepatitis C:ti,ab or HCV:ti,ab or VHC:ti,ab or hep C:ti,ab or virus C:ti,ab
#3	chronic
#4	#2 AND #3
#5	#1 OR #4
#6	sovaldi:ti,ab or sofosbuvir:ti,ab or ledipasvir:ti,ab or daclatasvir:ti,ab or daklinza:ti,ab or dasabuvir:ti,ab or ombitasvir:ti,ab or paritaprevir:ti,ab or viekirax:ti,ab or Viekira Pak:ti,ab or viekira:ti,ab or harvoni:ti,ab or velpatasvir:ti,ab or glecaprevir:ti,ab or pibrentasvir:ti,ab or grazoprevir:ti,ab or elbasvir:ti,ab or voxilaprevir:ti,ab OR direct*acting antiviral*:ti,ab or DAA*:ti,ab or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or Antiviral Agent*:ti,ab or Protease Inhibitor*:ti,ab or Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*:ti,ab or interferon free therap*:ti,ab
#7	#5 AND #6

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 1:		

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Li M, Chen J, Fang Z, Li Y, Lin Q. Sofosbuvir-based regimen is safe and effective for hepatitis C infected patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. <i>Virol J.</i> 14 de 2019;16(1):34.	RS	Incluye solo esquema con Sofosbuvir
Ferreira VL, Leonart LP, Tonin FS, Borba HHL, Pontarolo R. Sustained Virological Response in Special Populations with Chronic Hepatitis C Using Interferon-Free Treatments: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Cohort Studies. <i>Clin Drug Investig.</i> mayo de 2018;38(5):389–400	RS	Incluye solo esquema con Sofosbuvir
Kao C-C, Lin Y-S, Chu H-C, Fang T-C, Wu M-S, Kang Y-N. Association of Renal Function and Direct-Acting Antiviral Agents for HCV: A Network Meta-Analysis. <i>J Clin Med.</i> el 29 de septiembre de 2018;7(10).	RS	No es la población buscada
Ji F, Wei B, Yeo YH, Ogawa E, Zou B, Stave CD, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018;47(5):550–62	RS	El esquema estudiado no está disponible en Perú
Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 06 de 2017;6:CD012143.	RS	No presenta os desenlaces buscados
Li T, Qu Y, Guo Y, Wang Y, Wang L. Efficacy and safety of direct-acting antivirals-based antiviral therapies for hepatitis C virus patients with stage 4-5 chronic kidney disease: a meta-analysis. <i>Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.</i> 2017;37(7):974–81.	RS	No hace análisis por subgrupo de esquemas

Listado de citas evaluadas a texto completo, e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.3:	
Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. <i>International journal of antimicrobial agents.</i> 2019	RS

Búsqueda B: búsqueda de Estudios clínicos para la pregunta PICO N° 1:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	PICO	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.3	Búsqueda de novo de Estudios Clínicos	Inicios de los tiempos – 4 de octubre de 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 177 • CENTRAL: 90 • Total de citas después de excluir duplicados: 200 	PICO N° 4.3	14	5

Estrategia de Búsqueda:

Base de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: 4 de octubre de 2019		
Filtros:		
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: Inicios de los tiempos al 4 de octubre de 2019 		
	Descripción	Término
#1	Población	(chronic hepatitis C[Mesh] or ((hepatitis C[tiab] or HCV[tiab] or VHC[tiab] or hep C[tiab] or virus C[tiab]) AND chronic)) AND ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] or (Chronic AND (Kidney[tiab] OR renal[tiab])))
#2	Intervención	((sovaldi[tiab] or sofosbuvir[tiab]) or (ledipasvir[tiab]) or (daclatasvir[tiab] or daklinza[tiab]) or (dasabuvir[tiab]) or (ombitasvir[tiab] or paritaprevir[tiab] or viekirax[tiab] or Viekira Pak[tiab] or viekira[tiab]) or (harvoni[tiab]) or (velpatasvir[tiab]) or (glecaprevir[tiab] or pibrentasvir[tiab]) or (grazoprevir[tiab] or elbasvir[tiab] or voxilaprevir[tiab]) OR (direct*acting antiviral*[tiab]) or (DAA*[tiab]) or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or (Antiviral Agent*[tiab]) or (Protease Inhibitor*[tiab]) or (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) or (interferon free therap*[tiab]))
#3	Tipo de Estudio	("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR ("Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR ("Clinical trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (random*[TIAB]) OR ((clinical*[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial*[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR treb*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR (volunteer*[TIAB] OR "control group"[TIAB] OR controls[TIAB] OR prospectiv*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: 4 de octubre de 2019	
Filtros:	
<ul style="list-style-type: none"> Fecha de publicación: Inicios de los tiempos al 4 de octubre de 2019 	
Descripción	Término
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	hepatitis C:ti,ab or HCV:ti,ab or VHC:ti,ab or hep C:ti,ab or virus C:ti,ab
#3	chronic
#4	#2 AND #3
#5	#1 OR #4
#6	sovaldi:ti,ab or sofosbuvir:ti,ab or ledipasvir:ti,ab or daclatasvir:ti,ab or daklinza:ti,ab or dasabuvir:ti,ab or ombitasvir:ti,ab or paritaprevir:ti,ab or viekirax:ti,ab or Viekira Pak:ti,ab or viekira:ti,ab or harvoni:ti,ab or velpatasvir:ti,ab or glecaprevir:ti,ab or pibrentasvir:ti,ab or grazoprevir:ti,ab or elbasvir:ti,ab or voxilaprevir:ti,ab OR direct*acting antiviral*:ti,ab or DAA*:ti,ab or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or Antiviral Agent*:ti,ab or Protease Inhibitor*:ti,ab or Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*:ti,ab or interferon free therap*:ti,ab
#7	#5 AND #6
#8	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
#9	Chronic AND (Kidney:ti,ab OR renal:ti,ab)

#10	#8 OR #9
#11	#7 AND #10

Listado de citas evaluadas a texto completo, y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.3:		
Gane E, Poordad F, Zadeikis N, Valdes J, Lin C-W, Liu W, et al. Safety and Pharmacokinetics of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Genotype 1-6 Hepatitis C Virus Infections and Compensated Liver Disease. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. el 28 de marzo de 2019	Estudio clínico (EC)	No es la población buscada
Caro L, Wenning L, Feng H-P, Guo Z, Du L, Bhagunde P, et al. Pharmacokinetics of elbasvir and grazoprevir in subjects with end-stage renal disease or severe renal impairment. Eur J Clin Pharmacol. mayo de 2019;75(5):665-75.	EC	No son los desenlaces buscados
Otsuka T, Kawaguchi Y, Mizuta T, Ide Y, Koga F, Kumagai T, et al. Asunaprevir and daclatasvir in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. JGH Open Access J Gastroenterol Hepatol. diciembre de 2017;1(4):148-52.	EC	El esquema evaluado no está disponible en el Perú
Tran TT, Mehta D, Mensa F, Park C, Bao Y, Sanchez Gonzalez Y. Pan-Genotypic Hepatitis C Treatment with Glecaprevir and Pibrentasvir for 8 Weeks Resulted in Improved Cardiovascular and Metabolic Outcomes and Stable Renal Function: A Post-Hoc Analysis of Phase 3 Clinical Trials. Infect Dis Ther. diciembre de 2018;7(4):473-84	EC	No son los desenlaces buscados
Shuster DL, Menon RM, Ding B, Khatri A, Li H, Cohen E, et al. Effects of chronic kidney disease stage 4, end-stage renal disease, or dialysis on the plasma concentrations of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, and dasabuvir in patients with chronic HCV infection: pharmacokinetic analysis of the phase 3 RUBY-I and RUBY-II trials. Eur J Clin Pharmacol. febrero de 2019;75(2):207-16.	EC	No son los desenlaces buscados
Mekky MA, Abdel-Malek MO, Osman HA, Abdel-Aziz EM, Hashim A-KA, Hetta HF, et al. Efficacy of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ribavirin in management of HCV genotype 4 and end-stage kidney disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019;43(1):82-7.	EC	No es EC
Sho T, Suda G, Nagasaka A, Yamamoto Y, Furuya K, Kumagai K, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir and ribavirin for genotype 2 hepatitis C Japanese patients with renal dysfunction. Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol. junio de 2018;48(7):529-38.	EC	Incluye esquema con Sofosbuvir
Khatri A, Dutta S, Marbury TC, Preston RA, Rodrigues L, Wang H, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Anti-Hepatitis C Virus Treatment with Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, with or Without Dasabuvir, in Subjects with Renal Impairment. Clin Pharmacokinet. 2017;56(2):153-63.	EC	No son los desenlaces buscados
Lawitz E, Gane E, Cohen E, Vierling J, Agarwal K, Hassanein T, et al. Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection and Advanced Kidney Disease. Kidney Int Rep. febrero de 2019;4(2):257-66.	EC	No es EC

Listado de citas evaluadas a texto completo, e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.3:	
Kumada H, Watanabe T, Suzuki F, Ikeda K, Sato K, Toyoda H, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in HCV-infected Japanese patients with prior DAA experience, severe renal impairment, or genotype 3 infection. <i>Journal of gastroenterology</i> . 2018;53(4):566-75.	EC
Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Brau N, Brown A, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;377(15):1448-55.	EC
Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The lancet Gastroenterology & hepatology</i> . 2017;2(8):585-94	EC
Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. <i>Gastroenterology</i> . 2016;150(7):1590-8	EC
Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. <i>Lancet (London, England)</i> . 2015;386(10003):1537-45.	EC

PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.4	Pacientes con Cirrosis descompensada, con infección crónica por el VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6	AAD (GP, SOF-LED, ELV-GR, SOF-DAC, SOF-VEL, VIEKIRA) / otro esquema de AAD u otra terapia o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> • RVS12 y RVS24 • Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC. • Efectos adversos • Falla virológica • Recaída

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas

Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.4	Búsqueda de RS de ECA o EO	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 44 • CENTRAL: 4 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 42 	3	2
Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.4	Búsqueda de ECA	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 65 • CENTRAL: 4 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 63 	2	0

A. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4.4:

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "chronic hepatitis C"[tiab] OR "hepatitis C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "VHC"[tiab] OR "chronic hepatitis C infection"[tiab] OR "hepatitis C

		infection"[tiab] OR (chronic[tiab] AND ("hepatitis C"[tiab] OR "hep C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "HVC"[tiab] OR "virus C"[tiab])) AND ("Liver Cirrhosis"[Mesh] OR ((Liver[tiab] OR Hepatic[tiab]) AND (Cirrhos*[tiab] OR Fibros*[tiab])) OR "Child-Pugh B"[tiab] OR "Child Pugh class B"[tiab] OR "Child-Pugh C"[tiab] OR "Child Pugh class C"[tiab])
#2	Intervención	(simeprevir[tiab] OR paritaprevir[tiab] OR grazoprevir[tiab] OR glecaprevir[tiab] voxilaprevir[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR dasabuvir[tiab] OR daclastavir[tiab] OR ledipasvir[tiab] OR ombitasvir[tiab] OR velpatasvir[tiab] OR elbasvir[tiab] OR pibrentasvir[tiab] OR (direct*acting antiviral*[tiab]) OR DAA*[tiab] OR ((protease[tiab] or polymerase[tiab]) AND inhibitor*) OR (Antiviral Agent*[tiab]) OR (Protease Inhibitor*[tiab]) OR (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) OR (interferon free therap*[tiab]))
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb] or meta-analysis[tiab] or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	(hepatitis C virus): ti,ab, kw AND ("cirrhosis"): ti,ab,kw
#2	Intervención	("antiviral drug"): ti, ab,kw
#3	Control	
#4	Desenlace	
#5	Tipo de estudio	
#6	Termino Final	#1 AND #2

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.4:		
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. Journal of infection and public health. 2018;11(2):156-64. 	RS	No corresponde a la población o intervención.

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.4:	

Estudios	Diseño
<ul style="list-style-type: none"> Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis 	RS
<ul style="list-style-type: none"> Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review 	RS

B. Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 4.4:

Se realizó una búsqueda de ECA adicionales, puesto que la RS de Falade-Nwulia O (2017) realizó una búsqueda hasta noviembre 2016, se decidió actualizar la búsqueda.

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: noviembre 2016 hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "chronic hepatitis C"[tiab] OR "hepatitis C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "VHC"[tiab] OR "chronic hepatitis C infection"[tiab] OR "hepatitis C infection"[tiab] OR (chronic[tiab] AND ("hepatitis C"[tiab] OR "hep C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "HVC"[tiab] OR "virus C"[tiab]))) AND ("Liver Cirrhosis"[Mesh] OR ((Liver[tiab] OR Hepatic[tiab]) AND (Cirrhos*[tiab] OR Fibros*[tiab])) OR "Child-Pugh B"[tiab] OR "Child Pugh class B"[tiab] OR "Child-Pugh C"[tiab] OR "Child Pugh class C"[tiab])
#2	Intervención	((simeprevir[tiab] OR paritaprevir[tiab] OR grazoprevir[tiab] OR glecaprevir[tiab] voxilaprevir[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR dasabuvir[tiab] OR daclastavir[tiab] OR ledipasvir[tiab] OR ombitasvir[tiab] OR velpatasvir[tiab] OR elbasvir[tiab] OR pibrentasvir[tiab] OR (direct*acting antiviral*[tiab]) OR DAA*[tiab] OR ((protease[tiab] or polymerase[tiab]) AND inhibitor*) OR (Antiviral Agent*[tiab]) OR (Protease Inhibitor*[tiab]) OR (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) OR (interferon free therap*[tiab]))
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	(randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] or placebo[TIAB] OR placebos[MH] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB])
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	(hepatitis C virus): ti,ab, kw AND ("cirrhosis"): ti,ab,kw

		("antiviral drug"): ti, ab,kw
#2	Intervención	
#3	Control	
#4	Desenlace	
#5	Tipo de estudio	
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.4:		
-Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir ± Ribavirin for HCV in Brazilian Adults with Advanced Fibrosis.	RS	No corresponde a la intervención.
-Efficacy of Sofosbuvir and Velpatasvir, With and Without Ribavirin, in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection and Cirrhosis	RS	No corresponde a la población.

No se incluyó ECA para esta pregunta.

PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.5	Pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC genotipos 1 al 6	<ul style="list-style-type: none"> • glecaprevir/pibrentasvir • sofosbuvir/velpatasvir • ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina • daclatasvir/sofosbuvir + ribavirina <li style="text-align: center;">/ • Cualquiera de los fármacos considerado como intervención 	<ul style="list-style-type: none"> • RVS12 • RVS24 • Mortalidad • Recaída • Falla virológica • Eventos adversos

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas

Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.5	Búsqueda de RS de ECA o EO	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 28 • CENTRAL: 0 • Total de citas después de excluir duplicados: 28 	3	0
Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.5	Búsqueda de estudios primarios	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 337 • CENTRAL: 42 • Total de citas después de excluir duplicados: 344 	5	5

C. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4.5:

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	((Hepatitis C, Chronic[MH] OR "chronic hepatitis C"[TIAB] OR "hepatitis C"[TIAB] OR "HCV"[TIAB] OR "VHC"[TIAB] OR "chronic hepatitis C infection"[TIAB] OR "hepatitis C infection"[TIAB] OR (chronic[TIAB] AND ("hepatitis C"[TIAB] OR "hep C"[TIAB] OR

		"HCV"[TIAB] OR "HVC"[TIAB] OR "virus C"[TIAB])))) AND (liver transplantation[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "post-liver transplantation"[TIAB])
#2	Intervención	glecaprevir/pibrentasvir[TIAB] OR glecaprevir-pibrentasvir[TIAB] OR mavyret[TIAB] OR sofosbuvir-velpatasvir drug combination[MH] OR sofosbuvir/velpatasvir[TIAB] OR sofosbuvir-velpatasvir[TIAB] OR eplusa[TIAB] OR ledipasvir, sofosbuvir drug combination[MH] OR ledipasvir/sofosbuvir[TIAB] OR ledipasvir-sofosbuvir[TIAB] OR harvoni[TIAB] OR daclatasvir/sofosbuvir[TIAB] OR daclatasvir-sofosbuvir[TIAB] OR darvoni[TIAB] OR sovodak[TIAB] OR ribavirin[MH] OR ribavirin[TIAB] OR pangenotypic[TIAB]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	systematic review[PT] OR systematic review[TIAB] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR meta-analysis[PT] OR meta analysis[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR metanaly*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR meta-analy*[TIAB]
#6	Termino Final	#1 AND #2 AND #5

Base de datos: CENTRAL	
Fecha de búsqueda: inicio de los tiempos hasta octubre 2019	
Filtros: Ninguno	
	Término
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	"chronic hepatitis C":ti,ab OR "hepatitis C":ti,ab OR "HCV":ti,ab OR "VHC":ti,ab OR "chronic hepatitis C infection":ti,ab OR "hepatitis C infection":ti,ab
#3	hepatitis C:ti,ab or HCV:ti,ab or VHC:ti,ab or hep C:ti,ab or virus C:ti,ab
#4	chronic
#5	#3 AND #4
#6	#1 OR #2 OR #5
#7	"liver transplantation":ti,ab
#8	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#9	#6 AND (#7 OR #8)
#10	pangenotypic:ti,ab OR "ABT493":ti,ab OR "ABT-530":ti,ab OR glecaprevir:ti,ab OR pibrentasvir:ti,ab OR glecaprevir pibrentasvir:ti,ab OR sofosbuvir velpatasvir:ti,ab OR sofosbuvir:ti,ab OR velpatasvir:ti,ab
#11	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees
#12	#10 OR #11
#13	#9 AND #12

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.5:		
<ul style="list-style-type: none"> Liu J, Ma B, Cao W, Li M, Bramer WM, Peppelenbosch MP, et al. Direct-acting antiviral agents for liver transplant recipients with recurrent genotype 1 hepatitis C virus infection: Systematic review and meta-analysis. Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society. 2019;21(2):e13047. 	RS	No responde a la pregunta PICO

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
<ul style="list-style-type: none"> Liao H, Tan P, Zhu Z, Yan X, Huang J. Sofosbuvir in combination with daclatasvir in liver transplant recipients with HCV infection: A systematic review and meta-analysis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2017;41(3):262-71. 	RS	No responde a la pregunta PICO
<ul style="list-style-type: none"> Gurusamy KS, Tsochatzis E, Toon CD, Xirouchakis E, Burroughs AK, Davidson BR. Antiviral interventions for liver transplant patients with recurrent graft infection due to hepatitis C virus. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(12):Cd006803. 	RS	No se incluyen intervenciones de interés

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.5:	
• ---	---

D. Búsqueda de estudios primarios para la pregunta PICO N° 4.5:

Estrategia de búsqueda

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: desde octubre 2014 hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	((Hepatitis C, Chronic[MH] OR "chronic hepatitis C"[TIAB] OR "hepatitis C"[TIAB] OR "HCV"[TIAB] OR "VHC"[TIAB] OR "chronic hepatitis C infection"[TIAB] OR "hepatitis C infection"[TIAB] OR (chronic[TIAB] AND ("hepatitis C"[TIAB] OR "hep C"[TIAB] OR "HCV"[TIAB] OR "HVC"[TIAB] OR "virus C"[TIAB]))) AND (liver transplantation[MH] OR "liver transplantation"[TIAB] OR "post-liver transplantation"[TIAB])
#2	Intervención	glecaprevir/pibrentasvir[TIAB] OR glecaprevir-pibrentasvir[TIAB] OR mavyret[TIAB] OR sofosbuvir-velpatasvir drug combination[MH] OR sofosbuvir/velpatasvir[TIAB] OR sofosbuvir-velpatasvir[TIAB] OR eplusa[TIAB] OR ledipasvir, sofosbuvir drug combination[MH] OR ledipasvir/sofosbuvir[TIAB] OR ledipasvir-sofosbuvir[TIAB] OR harvoni[TIAB] OR daclatasvir/sofosbuvir[TIAB] OR daclatasvir-sofosbuvir[TIAB] OR darvoni[TIAB] OR sovodak[TIAB] OR ribavirin[MH] OR ribavirin[TIAB] OR pangenotypic[TIAB]
#3	Control	-
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	-
#6	Termino Final	#1 AND #2

Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: desde octubre 2014 hasta octubre 2019		
Filtros: Ninguno		

	Término
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees
#2	"chronic hepatitis C":ti,ab OR "hepatitis C":ti,ab OR "HCV":ti,ab OR "VHC":ti,ab OR "chronic hepatitis C infection":ti,ab OR "hepatitis C infection":ti,ab
#3	hepatitis C:ti,ab or HCV:ti,ab or VHC:ti,ab or hep C:ti,ab or virus C:ti,ab
#4	chronic
#5	#3 AND #4
#6	#1 OR #2 OR #5
#7	"liver transplantation":ti,ab
#8	MeSH descriptor: [Liver Transplantation] explode all trees
#9	#6 AND (#7 OR #8)
#10	pangenotypic:ti,ab OR "ABT493":ti,ab OR "ABT-530":ti,ab OR glecaprevir:ti,ab OR pibrentasvir:ti,ab OR glecaprevir pibrentasvir:ti,ab OR sofosbuvir velpatasvir:ti,ab OR sofosbuvir:ti,ab OR velpatasvir:ti,ab
#11	MeSH descriptor: [Sofosbuvir] explode all trees
#12	#10 OR #11
#13	#9 AND #12

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.5:		
• ---	---	---

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4.5:	
<ul style="list-style-type: none"> Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Jr., Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. <i>Hepatology</i> (Baltimore, Md). 2018;68(4):1298-307. 	EINA
<ul style="list-style-type: none"> Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WM, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. <i>Journal of hepatology</i>. 2018. 	EINA
<ul style="list-style-type: none"> Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. <i>Gastroenterology</i>. 2015;149(3):649-59. 	EINA
<ul style="list-style-type: none"> Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i>. 2016;16(6):685-97. 	EINA
<ul style="list-style-type: none"> Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. <i>Hepatology</i> (Baltimore, Md). 2016;63(5):1493-505. 	EINA

PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo las siguiente preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6	Pacientes post trasplante renal, con infección crónica por el VHC genotipo 1	AAD (GP, SOF-LED, ELV-GR, SOF-DAC, SOF-VEL, VIEKIRA) / otro esquema de AAD u otra terapia o placebo.	<ul style="list-style-type: none"> • RVS12 y RVS24 • Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC. • Efectos adversos • Falla virológica • Recaída

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Para responder la pregunta PICO, se realizó una búsqueda bibliográfica:

Código	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada fuente	Citas evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.6	Búsqueda de RS o ECA	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 1 • CENTRAL: 1 • Total de citas después de excluir duplicados: 	2	0
B	Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.6	Búsqueda de RS o ECA	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 34 • CENTRAL: 27 • Total de citas después de excluir duplicados: 	8	3

A. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4,6:

Base de datos: Medline
Fecha de búsqueda: 04-10-2019
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 04-10-2019

	Descripción	Término
#1	Población	((chronic hepatitis C[Mesh]) OR ((chronic hepatitis C[tiab] or hepatitis C[tiab] or HCV[tiab] or VHC[tiab] or chronic hepatitis C infection[tiab] or hepatitis C infection[tiab] or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab]))) AND (((((((Renal Transplantation[Title/Abstract]) OR Renal Transplantations[Title/Abstract]) OR Transplantations, Renal[Title/Abstract]) OR Transplantation, Renal[Title/Abstract]) OR Grafting, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Grafting[Title/Abstract]) OR Transplantation, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Transplantations[Title/Abstract]) OR Transplantations, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Transplantation[MeSH Terms]) OR "Kidney Transplantation"[Mesh])= 1468
#2	Intervención	((sovaldi[tiab] or sofosbuvir[tiab]) or (ledipasvir[tiab]) or (daclatasvir[tiab] or daklinza[tiab]) or (dasabuvir[tiab]) or (ombitasvir[tiab] or paritaprevir[tiab] or viekirax[tiab] or Viekira Pak[tiab] or viekira[tiab]) or (harvoni[tiab]) or (velpatasvir[tiab] or glecaprevir[tiab] or pibrentasvir[tiab]) or (grazoprevir[tiab] or elbasvir[tiab]) or (voxilaprevir[tiab]))) OR ((direct*acting antiviral*[tiab] or (DAA*[tiab] or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or (Antiviral Agent*[tiab]) or (Protease Inhibitor*[tiab]) or (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) or (interferon free therap*[tiab])))
#3	Tipo de estudio	((Systematic[sb] or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 1 RS
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 25-09-2018		
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 25-09-2018		
Descripción	Término	
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	
#2	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	
#3	#1 or #2	
#4	MeSH descriptor: [Renal Transplantation] explode all trees	
#5	#3 and #4	
De los cuales RS: 1		

B. Búsqueda de ECA para la pregunta PICO N° 4,6:

Base de datos: Medline	
Fecha de búsqueda: 04-10-2019	

Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 04-10-2019		
	Descripción	Término
#1	Población	((chronic hepatitis C[Mesh]) OR ((chronic hepatitis C[tiab] or hepatitis C[tiab] or HCV[tiab] or VHC[tiab] or chronic hepatitis C infection[tiab] or hepatitis C infection[tiab] or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab]))) AND (((((((((((Renal Transplantation[Title/Abstract]) OR Renal Transplantations[Title/Abstract]) OR Transplantations, Renal[Title/Abstract]) OR Transplantation, Renal[Title/Abstract]) OR Grafting, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Grafting[Title/Abstract]) OR Transplantation, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Transplantations[Title/Abstract]) OR Transplantations, Kidney[Title/Abstract]) OR Kidney Transplantation[MeSH Terms]) OR "Kidney Transplantation"[Mesh])= 1468
#2	Intervención	((sovaldi[tiab] or sofosbuvir[tiab] or ledipasvir[tiab] or daclatasvir[tiab] or daklinza[tiab] or dasabuvir[tiab] or ombitasvir[tiab] or paritaprevir[tiab] or viekirax[tiab] or Viekira Pak[tiab] or viekira[tiab] or (harvoni[tiab]) or (velpatasvir[tiab] or glecaprevir[tiab] or pibrentasvir[tiab]) or (grazoprevir[tiab] or elbasvir[tiab] or voxilaprevir[tiab]))) OR ((direct*acting antiviral*[tiab] or (DAA*[tiab] or ((protease or polymerase) and inhibitor*) or (Antiviral Agent*[tiab] or (Protease Inhibitor*[tiab] or (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab] or (interferon free therap*[tiab])))
#3	Tipo de Estudio	((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR ("Controlled Clinical Trial" [Publication Type]) OR ("Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR ("Clinical trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (random*[TIAB]) OR ((clinical*[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial*[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR (volunteer*[TIAB] OR "control group"[TIAB] OR controls[TIAB] OR prospectiv*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB])))
#5	Termino final	#1 AND #2 AND #3 = 33 ECA
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 25-09-2018		
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 25-09-2018		
	Descripción	Término
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	
#2	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	
#3	#1 or #2	
#4	MeSH descriptor: [Renal Transplantation] explode all trees	

#5 #3 and #4 De los cuales ECA: 27
--

Estudios evaluados a texto completo: Incluidos y Excluidos

1.- Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios Excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Shah NJ, Russo MW. Is it time to rethink combined liver-kidney transplant in hepatitis C patients with advanced fibrosis? World J Hepatol. 2017;9(5):288	RS	Fue una RS realizada con población exclusivamente con Hepatitis C y fibrosis hepática avanzada, y evalúa otras intervenciones
Chen K, Lu P, Song R, Zhang J, Tao R, Wang Z, et al. Direct-acting antiviral agent efficacy and safety in renal transplant recipients with chronic hepatitis C virus infection: A PRISMA-compliant study. Medicine (Baltimore). 2017 Jul;96(30):e7568	RS	No valoró los desenlaces consideradas en la PICO
Fernández I, Muñoz-Gómez R, Pascasio JM, Baliellas C, Polanco N, Esforzado N, et al. Efficacy and tolerability of interferon-free antiviral therapy in kidney transplant recipients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2017 Apr;66(4):718–23	-	Fue un estudio observacional de cohorte retrospectiva
Saxena V, Khungar V, Verna EC, Levitsky J, Brown RS, Hassan MA, et al. Safety and efficacy of current direct-acting antiviral regimens in kidney and liver transplant recipients with hepatitis C: Results from the HCV-TARGET study: Saxena, Khungar et al. Hepatology. 2017 Oct;66(4):1090–101	-	Fue un estudio observacional de cohorte prospectiva
Xue Y, Zhang L-X, Wang L, Li T, Qu Y-D, Liu F. Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir in treatment of kidney transplantation recipients with hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol. 2017;23(32):5969	-	Fue un estudio observacional de cohorte prospectiva

2.- Listado de citaciones evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios Incluidos	Diseño
Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2017 Jan 17;166(2):109.	ECA
Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2018 Oct;68(4):1298–307	ECA

Estudios Incluidos	Diseño
Duerr M, Schrezenmeier EV, Lehner LJ, Bergfeld L, Glander P, Marticorena Garcia SR, et al. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. BMC Nephrol [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Oct 9];20(1). Available from: https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1218-0	ECA

PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
4.7	<p>P: Pacientes con infección crónica por VHC y coinfectados por VIH.</p> <p>I/C: Antiviral de acción directa / antiviral de acción directa o placebo o terapia basada en interferón.</p> <p>O:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas • Recaída virológica • Falla virológica • Efectos adversos graves • Mortalidad general • Carcinoma hepatocelular • Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección crónica por VHC Calidad de vida 	RS de Ensayos clínicos	Desde el origen de los tiempos hasta 04 - 10 - 2019	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE: RS: 30 EC: 309 • CENTRAL: RS: 17 EC: 165 Otros: 13 • Citaciones después de excluir duplicados: RS: 15 EC: 97 	13/6

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas:

Estrategia de búsqueda para la pregunta PICO N° 4.7:

Base de datos: Medline	
Fecha de búsqueda: 04-10-2019	
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 07-10-2019	
Descripción	Término

#1	Población	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "chronic hepatitis C"[tiab] OR "hepatitis C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "VHC"[tiab] OR "chronic hepatitis C infection"[tiab] OR "hepatitis C infection"[tiab] OR (chronic[tiab] AND ("hepatitis C"[tiab] OR "hep C"[tiab] OR "HCV"[tiab] OR "HVC"[tiab] OR "virus C"[tiab]))) AND ("HIV"[Mesh] OR "HIV" [TIAB] OR "HIV-1"[Mesh] OR "HIV-1"[TIAB] OR "Acquired Immunodeficiency Syndrome"[Mesh] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome [TIAB] OR "human immunodeficiency virus 1" [Mesh] OR "human immunodeficiency virus 1" [tiab] OR "human immunodeficiency virus 2"[Mesh] OR "human immunodeficiency virus 2"[tiab] OR "human immunodeficiency virus type 1"[Mesh] OR "human immunodeficiency virus type 1"[tiab] OR "human immunodeficiency virus"[Mesh] OR "human immunodeficiency virus"[tiab] OR "hiv antibody positivity"[Mesh] OR "hiv antibody positivity"[tiab] OR "hiv seropositivity"[Mesh] OR "hiv seropositivity"[tiab] OR "hiv antibody positivity"[Mesh] OR "hiv antibody positivit*" [tiab] OR "hiv coinfection"[Mesh] OR "hiv coinfection"[tiab] OR "hiv infection"[Mesh] OR "hiv infection"[tiab])= 15 396
#2	Intervención	(simeprevir[tiab] OR paritaprevir[tiab] OR grazoprevir[tiab] OR glecaprevir[tiab] voxilaprevir[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR dasabuvir[tiab] OR daclastavir[tiab] OR ledipasvir[tiab] OR ombitasvir[tiab] OR velpatasvir[tiab] OR elbasvir[tiab] OR pibrentasvir[tiab] OR (direct*acting antiviral*[tiab]) OR DAA*[tiab] OR ((protease[tiab] or polymerase[tiab]) AND inhibitor*) OR (Antiviral Agent*[tiab]) OR (Protease Inhibitor*[tiab]) OR (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor*[tiab]) OR (interferon free therap*[tiab])) = 109482
#3	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab] or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab]))) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab]))) = 238631
#4	Tipo de Estudio	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] or placebo[TIAB] OR placebos[MH] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]
#5	Termino final	#1 AND #2 AND #4 = 309
#6	Término final	#1 AND #2 AND #3 = 30

Base de datos: CENTRAL

Fecha de búsqueda: 04-10-2019

Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 04-10-2019

Descripción	Término
ID Search Hits	
#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	12381
#2 (HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	16228
#3 (sovaldi:ti,ab) or (sofosbuvir:ti,ab) or (ledipasvir:ti,ab) or (daclatasvir:ti,ab) or (daklinza:ti,ab) or (dasabuvir:ti,ab) or (ombitasvir:ti,ab) or (paritaprevir:ti,ab) or (viekirax:ti,ab) or (Viekira Pak:ti,ab) or	

(viekira:ti,ab) or (harvoni:ti,ab) or (velpatasvir:ti,ab) or (glecaprevir:ti,ab) or (pibrentasvir:ti,ab) or (grazoprevir:ti,ab) or (elbasvir:ti,ab)	1143
#4 (HIV: ti,ab) or (human immunodeficiency virus: ti,ab)	
#5 (direct acting antiviral:ti,ab) or (DAA:ti,ab)	806
#6 (protease:ti,ab or polymerase:ti,ab and inhibitor:ti,ab)	93051
#7 (Antiviral Agent:ti,ab) or (Protease Inhibitor:ti,ab) or (Nucleic Acid Synthesis Inhibitor:ti,ab) or (interferon free therapy:ti,ab)	9283
#8 #3 or #5 or #6 or #7	6175
#9 #1 or #2	11279
#10 #8 and #9 with Cochrane Library publication date to Oct 2019	213
De los cuales RS: 17	
De los cuales EC: 165	

Listado de citas evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4.7:		
<ul style="list-style-type: none"> Li G, Zang K, Zhang G, Zhu D, Deng X. Efficacy and safety of Sofosbuvir-containing regimens in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: a meta-analysis. <i>Virol J.</i> 19 de 2018;15(1):19. 	RS	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Ahmed H, Abushouk AI, Menshawy A, Attia A, Mohamed A, Negida A, et al. Meta-Analysis of Grazoprevir plus Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Ann Hepatol.</i> febrero de 2018;17(1):18-32. 	RS	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Liu C-H, Sun H-Y, Liu C-J, Sheng W-H, Hsieh S-M, Lo Y-C, et al. Generic velpatasvir plus sofosbuvir for hepatitis C virus infection in patients with or without human immunodeficiency virus coinfection. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2018;47(12):1690-8. 	ECA	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Bischoff J, Mauss S, Cordes C, Lutz T, Scholten S, Moll A, et al. Rates of sustained virological response 12 weeks after the scheduled end of direct-acting antiviral (DAA)-based hepatitis C virus (HCV) therapy from the National German HCV registry: does HIV coinfection impair the response to DAA combination therapy? <i>HIV Med.</i> 2018;19(4):299-307. 	ECA	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Rosenthal E, Fougerou-Leurent C, Renault A, Carrieri MP, Marcellin F, Garraffo R, et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in NS3/4A protease inhibitor-experienced individuals with hepatitis C virus genotype 1 and HIV coinfection with and without cirrhosis (ANRS HC31 SOFTRIH study). <i>HIV Med.</i> 2018;19(3):227-37. 	ECA	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> Milazzo L, Lai A, Calvi E, Ronzi P, Micheli V, Binda F, et al. Direct-acting antivirals in hepatitis C virus (HCV)-infected and HCV/HIV-coinfected patients: real-life safety and efficacy. <i>HIV Med.</i> 2017;18(4):284-91 	ECA	No responde a la pregunta
<ul style="list-style-type: none"> 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. <i>JAMA.</i> 24 de marzo de 2015;313(12):1232-9. 	ECA	No responde a la pregunta

Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios	Diseño
PICO N° 5.7:	
<ul style="list-style-type: none"> • Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis. 1 de julio de 2017;65(1):6-12. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> • Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. Clin Infect Dis. 14 de 2018;67(7):1010-7. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 20 de agosto de 2015;373(8):714-25. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> • Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. agosto de 2015;2(8):e319-327. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> • 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. 20 de agosto de 2015;373(8):705-13. 	ECA
<ul style="list-style-type: none"> • Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. JAMA. 24 de marzo de 2015;313(12):1223-31. 	ECA

PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo las siguiente preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1	Pacientes con coinfección de VHB e infección crónica por el VHC.	Sofosbuvir/Velpatasvir Glecaprevir/Pibrentasvir Daclatasvir/Sofosbuvir Elbasvir/Grazoprevir Sofosbuvir/Ledipasvir Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir + Dasabuvir	<ul style="list-style-type: none"> • RVS12 y RVS24 • Morbilidad o mortalidad relacionada a cirrosis o VHC. • Efectos adversos • Falla virológica • Recaída

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder la pregunta PICO, se realizó una búsqueda bibliográfica:

Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
Búsqueda para la pregunta PICO N° 4.8	Búsqueda de RS	Inicio de los tiempos a octubre 2019	<ul style="list-style-type: none"> • PUBMED: 1 • CENTRAL: 1 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 	3	1

A. Búsqueda de RS para la pregunta PICO N° 4,8:

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 17-10-2019		
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 17-10-2019		
	Descripción	Término
#1	Población	(coinfection HCV HBV[Title/Abstract]) OR (((chronic hepatitis C[Mesh]) OR ((chronic hepatitis C[tiab] or hepatitis C[tiab] or HCV[tiab] or VHC[tiab] or chronic hepatitis C infection[tiab] or hepatitis C infection[tiab] or (chronic and (hepatitis C[tiab] or hep C[tiab] or HCV[tiab] or HVC[tiab] or virus C[tiab]))) AND (((Chronic Hepatitis B[Title/Abstract]) OR Hepatitis B Virus Infection, Chronic[Title/Abstract]) OR Chronic Hepatitis B Virus Infection[Title/Abstract])

#2	Tipo de estudio	(((((Systematic[sb]) or (meta-analysis[tiab]) or (meta analy*[tiab]) or metanaly*[tiab] or metaanaly*[tiab])) or (Network Meta Analysis[tiab] or Network Meta-Analyses[tiab] or Mixed Treatment Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis[tiab] or Multiple Treatment Comparison Meta Analysis[tiab])))
#3	Término final	#1 AND #2 = 1 RS
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 25-09-2018		
Filtros: Búsqueda desde el origen de los tiempos hasta 25-09-2018		
	Descripción	Término
ID	Search Hits	
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	
#2	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	
#3	(HCV:ti,ab) or (HVC:ti,ab) or (virus C:ti,ab) or (hepatitis C:ti,ab)	
#4	(HBV:ti,ab) or (HBV:ti,ab) or (virus B:ti,ab) or (hepatitis B:ti,ab)	
#5	#1 OR #3	
#6	#2 OR #4	
#7	#5 AND #6	

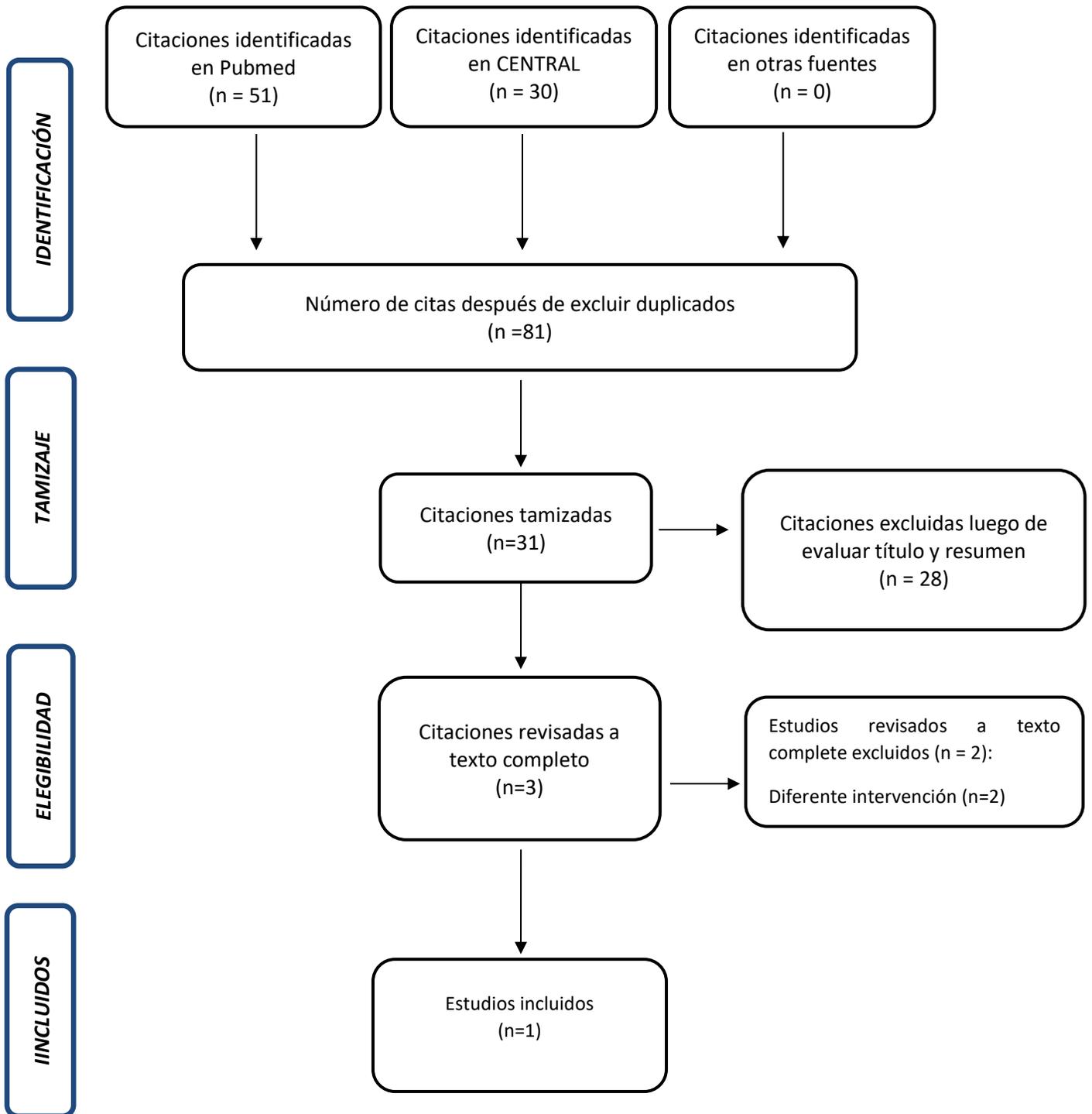
Estudios evaluados a texto completo: Incluidos y Excluidos

1.- Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas:

Estudios Excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. <i>Epidemiol Infect.</i> 2017;145(14):2873–85.	RS	La RS consideró a una intervención diferente a la considerada en la PICO
Li Z, Li Y, Li X, Zhang L, Zhao N, Du H, et al. Statins on hepatocellular carcinoma risk in hepatitis B or C patients protocol for a systematic review and meta-analysis. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2018 Aug;97(34):e11950.	RS	La RS consideró a una intervención diferente a la considerada en la PICO

2.- Listado de citas evaluadas a texto completo e incluidas:

Estudios Incluidos	Diseño
Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: A systematic review and meta-analysis. <i>Hepatol Baltim Md.</i> 2017;66(1):13–26.	RS



Anexo N° 3: Tablas de evaluación del riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Aspinall 2015	Chou 2015	CADTH 2017	Colin 2001	Tang 2017
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X		X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X		X	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X	X		X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X	X		X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación			X		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X	X	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos					
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	X	X	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X		X	X	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X		X	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X		X	X	X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X		
Puntaje	14	11	14	10	12
Confianza General	Alta	Moderada	Alta	Baja	Moderado

Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?

Ítems del instrumento	OMS (2017)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje	10
Confianza General	Bajo

Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?

Ítems del instrumento	OMS (2016)
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje	12
Confianza General	Moderado

Pregunta 4: En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?

PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Pisaturo 2019	Wang 2019	OMS 2018
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	-	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	-	-	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	-	-	-
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	-	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	-	-	-
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	-	-	-
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	-	-	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	-	-	-
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X	-	X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X
Puntaje	9	8	12
Confianza General	Baja	Muy baja	Moderada

PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Pisaturo 2019	Wang 2019	OMS 2018
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X		X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X	X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión			X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación			
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados		X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos			
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis			
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados			X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados			
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X		X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X
Puntaje	9	8	12
Confianza General	Baja	Muy baja	Moderada

PICO 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Wang 2019
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	x
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	x
6. Se realizó una extracción de data duplicada	x
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	x
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	x
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	x
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	x
Puntaje	7
Confianza General	Críticamente Bajo

Evaluación de los estudios clínicos con el instrumento MINORS:

Criterio	C-SUFFER* (Roth 2015 y Bruchfeld 2017)	RUBY I (Pockros 2016)
Un objetivo claramente establecido	2	2
Inclusión de pacientes consecutivos.	2	1
Recolección prospectiva de datos.	2	2
Desenlaces apropiados para el objetivo del estudio	2	2
Evaluación imparcial del punto final del estudio	2	2
Período de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio.	2	2
Pérdida de seguimiento inferior al 5%.	2	2
Cálculo prospectivo del tamaño del estudio	2	0
Total	16	13

* Para el desenlace de eficacia

Evaluación de los ECA con el instrumento Riesgo de Sesgo de Cochrane:

Estudio C-SUFFER**

Sesgo	Evaluación	Justificación
GENERACIÓN ALEATORIA DE LA SECUENCIA	Bajo Riesgo	La aleatorización se realizó de forma centralizada utilizando un sistema interactivo de respuesta de voz y se estratificó según la diálisis (sí / no) y la presencia de diabetes (sí / no) con un tamaño de bloque de 4
OCULTACIÓN DE LA ASIGNACIÓN	Bajo riesgo	La asignación se realizó de forma centralizada utilizando un sistema interactivo de respuesta de voz y se estratificó según la diálisis (sí / no) y la presencia de diabetes (sí / no) con un tamaño de bloque de 4
CEGAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES Y DEL PERSONAL	Bajo riesgo	Los placebos fueron fabricados para preservar el enmascaramiento (confirmado como visualmente idéntico) y empaquetados de manera idéntica
CEGAMIENTO DE LOS EVALUADORES DE LOS RESULTADOS	Bajo riesgo	Los pacientes, los investigadores y el personal del sitio fueron enmascarados para la asignación del tratamiento
DATOS DE RESULTADO INCOMPLETOS	Bajo riesgo	Las pérdidas de seguimiento fueron menores al 5%
NOTIFICACIÓN SELECTIVA DE LOS RESULTADOS	Bajo Riesgo	Se reportaron los desenlaces establecidos en protocolo
OTROS SESGOS	ninguno	
RESULTADO GENERAL	Bajo riesgo	

**** Para el desenlace de seguridad**

PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Guarino 2017	Falade- Nwulia O (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo		X
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación		
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos		
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados		
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados		X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados		
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X
Puntaje	10	11
Confianza General	Baja	Baja

PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Evaluación de los EINA con el instrumento MINORS:

Criterio	Reau et al. (2018)	Agarwal et al. (2018)	Charlton et al. (2015)	Manns et al (2016)	Poordad et al. (2016)
1. Un objetivo claramente establecido	2	2	2	2	2
2. Inclusión de pacientes consecutivos	2	2	2	2	2
3. Recolección prospectiva de datos	2	2	2	2	2
4. Desenlaces apropiados para el objetivo del estudio	2	2	2	2	2
5. Evaluación imparcial del punto final del estudio	2	2	2	2	2
6. Periodo de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio	1	1	1	1	1
7. Pérdida de seguimiento inferior al 5%	2	2	1	2	2
8. Cálculo prospectivo del tamaño del estudio	1	1	1	1	1
Total	14/16	14/16	13/16	14/16	14/16

PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Evaluación del ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de Cochrane:

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Colombo (2017)	Reau (2018)	Duerr (2019)
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	Poco claro	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Poco claro	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	Poco claro	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	Alto riesgo	Bajo riesgo	Poco claro
Otros sesgos	Otros sesgos	Poco claro	Poco claro	Poco claro

PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Ítems del instrumento	Wyles D 2017	Rockstroh JK 2018	Wyles DL 2015	Rockstroh JK 2015	Naggie S 2015	Sulkowski MS 2015
Un objetivo claramente establecido	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado
Inclusión de pacientes consecutivos	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado pero inadecuado	Reportado y adecuado
Recolección prospectiva de datos	Reportado adecuado	Reportado adecuado	Reportado y adecuado	Reportado pero adecuado	Reportado y adecuado	Reportado pero inadecuado
Desenlaces apropiados para el objetivo del estudio	Reportado pero inadecuado	Reportado adecuado	Reportado pero inadecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado
Periodo de seguimiento apropiado para el objetivo del estudio	Reportado adecuado	Reportado adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado
Pérdida de seguimiento inferior al 5%	Reportado pero inadecuado	Reportado pero inadecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado	Reportado y adecuado
Cálculo prospectivo del tamaño del estudio	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

0= no reportado

1= reportado pero inadecuado

2=reportado y adecuado

PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Chen (2017)
1. La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO	X
2. Se estableció un protocolo a priori y se justifica cualquier desviación del protocolo	X
3. Se justificó la selección de los diseños de estudios que se incluyeron en la revisión	X
4. Se usó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva	X
5. La selección de los estudios fue realizada por duplicado	X
6. La extracción de los datos fue realizada por duplicado	X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y se justificó la razón de exclusión de cada uno	X
8. Se describieron los estudios incluidos en detalle	X
9. Se usó una técnica satisfactoria para la evaluación de sesgos de cada estudio seleccionado	
10. Se reportó el origen de los financiamientos de cada estudio incluido	
11. Se usaron los métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados (meta-análisis)	X
12. Se evaluó el potencial impacto del riesgo de sesgos de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados	X
14. Se explicó satisfactoriamente y se discutió la heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Se evaluó adecuadamente el sesgo de publicación y se discutió su probable impacto en los resultados	
16. Se declararon los conflictos de interés	X
Puntaje	12
Confianza General	Bajo

Anexo N° 4: Tablas de perfil de evidencias de GRADE

Pregunta 1. ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?

Autor(es): Jorge Huaranga Marcelo

Pregunta: Una prueba de tamizaje comparado con no usarse una prueba de tamizaje para pacientes con alto riesgo de infección crónica por VHC o en pacientes sin riesgo.

Bibliografía: Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, Hellard ME, Hunt D, Goldberg D, Nguyen T, Falck-Ytter Y, Morgan RL, Smith B, Stooze M, Wiktor SZ, Hutchinson S. Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2015 Feb;30(2):115-29.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	una prueba de tamizaje	no usarse una prueba de tamizaje	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Casos positivos detectados en población General												
4	estudios observacionales	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	594/3438170 (0.0%)	443/3396768 (0.0%)	RR 1.26 (0.97 a 1.64)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	MUY BAJA (⊕⊖⊖⊖)	CRÍTICO
Casos positivos detectados en población de alto riesgo												
10	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	520/299534 (0.2%)	226/289979 (0.1%)	RR 2.31 (1.47 a 3.62)	1 más por 1.000 (de 0 menos a 2 más)	MODERADA (⊕⊕⊕⊖)	CRÍTICO
Inicio de Tratamiento en población de alto riesgo												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	una prueba de tamizaje	no usarse una prueba de tamizaje	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
3	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	fuerte asociación	11/564 (2.0%)	3/554 (0.5%)	RR 3.02 (0.90 a 10.15)	11 más por 1.000 (de 1 menos a 50 más)	MUY BAJA (⊕⊖⊖⊖)	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- a. Existen estudios a uno y otro lado de la línea de no efecto, aunque los intervalos de confianza se sobreponen en todos los casos
- b. El intervalo de confianza es ancho y pasa el 1.25
- c. El intervalo de confianza es muy ancho y además estudios con pocos eventos.

Pregunta 2. ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?

Autor(es): Jorge Huaranga Marcelo

Pregunta: ¿Debería usarse prueba de RNA cuantitativo para diagnosticar Infección crónica por VHC en pacientes con una prueba de tamizaje positiva?

Bibliografía: Diagnostic accuracy of HCV RNA test to detect active HCV infection: a meta-analysis and review of the literature

Sensibilidad		0.87 a 1.00		Prevalencias			0.25%	1%	3%		
Especificidad		0.97 a 1.00									
Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 0.25%	probabilidad pre-test de 1%	probabilidad pre-test de 3%	
verdaderos positivos (pacientes con)	4 Estudios 556 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	2 a 3	9 a 10	26 a 30	BAJA (⊕⊕⊖⊖)
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								-1 a 1	0 a 1	0 a 4	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	4 Estudios 556 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio ^b	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	968 a 998	960 a 990	941 a 970	BAJA (⊕⊕⊖⊖)
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								-1 a 30	0 a 30	0 a 29	

Explicaciones

- a. Los estudios tuvieron una calidad intermedia aplicando el QUADAS como herramienta para calidad de estudios diagnósticos
- b. Los estudios no compararon las mismas pruebas, se hicieron comparaciones con diferentes tipos de instrumento para determinar el RNA viral

Pregunta 3. En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?

Autor: Jorge Huaringa Marcelo

Pregunta: ¿Debería usarse APRI bajo para diagnosticar METAVIR ≥F2 en pacientes con infección crónica por VHC?

Sensibilidad		0.82 (95% CI: 0.77 a 0.86)		Prevalencias				20%	50%	80%		
Especificidad		0.57 (95% CI: 0.49 a 0.65)		Factors that may decrease certainty of evidence				Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE	
Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 20%	probabilidad pre-test de 50%	probabilidad pre-test de 80%		
verdaderos positivos (pacientes con)	47 Estudios 11696 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	164 (154 a 172)	410 (385 a 430)	656 (616 a 688)	BAJA (⊕⊕⊖⊖)	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								36 (28 a 46)	90 (70 a 115)	144 (112 a 184)		
Verdaderos negativos (pacientes sin)	47 Estudios 11696 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	456 (392 a 520)	285 (245 a 325)	114 (98 a 130)		BAJA (⊕⊕⊖⊖)
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								344 (280 a 408)	215 (175 a 255)	86 (70 a 102)		

Autor: Jorge Huaringa Marcelo

Pregunta: Debería usarse APRI alto para diagnosticar METAVIR \geq F2 en pacientes con infección crónica por VHC?

Sensibilidad	0.39 (95% CI: 0.32 a 0.47)		Prevalencias				20%	50%	80%		
Especificidad	0.92 (95% CI: 0.89 a 0.94)										
Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested			Test accuracy CoE
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 20%	probabilidad pre-test de 50%	probabilidad pre-test de 80%	
verdaderos positivos (pacientes con)	36 Estudios 9602 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	78 (64 a 94)	195 (160 a 235)	312 (256 a 376)	BAJA (⊕⊕⊖⊖)
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener)								122 (106 a 136)	305 (265 a 340)	488 (424 a 544)	
Verdaderos negativos (pacientes sin)	36 Estudios 9602 pacientes	corte transversal (estudio preciso de tipo cohorte)	serio	serio	no es serio	no es serio	ninguno	736 (712 a 752)	460 (445 a 470)	184 (178 a 188)	BAJA (⊕⊕⊖⊖)
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como)								64 (48 a 88)	40 (30 a 55)	16 (12 a 22)	

Pregunta 4: En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál terapia con antivirales de acción directa es la más clínicamente efectiva y segura?

PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Sofosbuvir/Velpatasvir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Sofosbuvir/Velpatasvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) nunca antes tratado

Bibliografía: Pisaturo M, Russo A, Onorato L, Coppola N. Efficacy of 12-weeks velpatasvir plus sofosbuvir-based regimen in HCV-naive subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. Acta bio-medica: Atenei Parmensis. 2019;90(2):187-96.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes nunca antes tratados sin cirrosis									
9	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.96 - 0.99)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes nunca antes tratados sin fibrosis avanzada									
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.96 (IC95% 0.94-0.98)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
10	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Sofosbuvir/Velpatasvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00-0.01)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

RVS12: Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas; CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que la población evaluada en la revisión correspondió a pacientes sin cirrosis o con fibrosis no avanzada, lo cual incluye pacientes con clasificación de fibrosis F0 a F3. En la revisión no se proporciona información de pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Sin embargo se hace referencia a GPC en las cuales se propone que el manejo también sea con Sofosbuvir/Velpatasvir.
- b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que los estudios incluidos contaban con muestras pequeñas, evidenciándose por los intervalos de confianza de gran amplitud.
- c. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo.
- d. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que en la muestra se incluyeron pacientes antes tratados, nunca antes tratados, con o sin cirrosis, y no se realizó un subanálisis para discutir dichos resultados.

Glecaprevir/Pibrentasvir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Glecaprevir/Pibrentasvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2019.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes nunca antes tratados									
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se encontró que la prevalencia de RVS a las 12 semanas fue de 0.96 (IC95% 0.95 – 0.98)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
10	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio	muy serio ^c	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Glecaprevir/Pibrentasvir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

RVS12: Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas; CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que en el MA se incluyeron estudios con muestras pequeñas
- Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo
- Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el MA incluyó pacientes de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo y no se proporcionaron subanálisis para pacientes nunca antes tratados.

Daclatasvir/Sofosbuvir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Daclatasvir/Sofosbuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 1 en pacientes nunca antes tratados									
1	ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.96 - 1.00)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 2 en pacientes nunca antes tratados									
1	estudio observacional	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.75 (IC95% 0.15 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 3 en pacientes nunca antes tratados									
3	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.94 (IC95% 0.89 - 0.98)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 4 en pacientes nunca antes tratados									
1	ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.93 (IC95% 0.87 - 1.00)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 5 en pacientes nunca antes tratados									
1	ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.83 (IC95% 0.41 - 1.00)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
5	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con discontinuación al tratamiento de Daclatasvir/Sofosbuvir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que la muestra fue pequeña
- b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que sólo se incluyó un ensayo clínico
- c. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo
- d. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el MA incluyó pacientes de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo y no se proporcionaron subanálisis para pacientes nunca antes tratados

Elbasvir/Grazoprevir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Elbasvir/Grazoprevir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas – Genotipo 1									
6	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.96 (IC95% 0.95 – 0.97)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas – Genotipo 4									
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.96 (IC95% 0.92 – 1.00)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas – Genotipo 6									
4	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.62 (IC95% 0.39 – 0.85)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
11	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Elbasvir/Grazoprevir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el MA solo incluyó pacientes sin cirrosis y no se proporcionó información sobre población con cirrosis compensada.

- b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que la muestra total fue pequeña.
- c. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo
- d. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el MA incluyó pacientes de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo y no se proporcionaron subanálisis para pacientes nunca antes tratados

Sofosbuvir/Ledipasvir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Ledipasvir/Sofosbuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 1 en pacientes nunca antes tratados									
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.97 - 0.99)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 3 en pacientes nunca antes tratados									
1	ensayo aleatorio	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de RVS a las 12 semanas de 0.64 (IC95% 0.45 – 0.83)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 4 en pacientes nunca antes tratados									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de RVS a las 12 semanas de 0.97 (IC95% 0.93 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 5 en pacientes nunca antes tratados									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas 0.95 (IC95% 0.86 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 6 en pacientes nunca antes tratados									
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas 0.97 (IC95% 0.93 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
20	ensayos clínicos	serio ^c	no es serio	muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Ledipasvir/Sofosbuvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el MA solo incluyó pacientes sin cirrosis y no se proporcionó información sobre población con cirrosis compensada.
- b. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el tamaño de muestra total fue muy pequeño, en algunos casos, menores de 25 participantes.
- c. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo
- d. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el MA incluyó pacientes de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo y no se proporcionaron subanálisis para pacientes nunca antes tratados

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir

Autor(es): Sergio Goicochea-Lugo

Pregunta: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas – Genotipos 1 al 6 en pacientes nunca antes tratados									
5	ensayos clínicos	no es serio	no es serio	muy serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.96 - 1.00).	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
6	ensayos clínicos	serio ^b	no es serio	muy serio ^b	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que los autores muestran resultados solo para pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1 y no se proporcionan resultados para pacientes con cirrosis compensada.
- Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que el mayor peso en el meta-análisis proviene de un estudio con alto riesgo de sesgo
- Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que el MA incluyó pacientes de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo y no se proporcionaron subanálisis para pacientes nunca antes tratados

PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratado, ¿cuál(es) antivirales de acción directa se deberían administrar?

Sofosbuvir/Velpatasvir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Sofosbuvir/Velpatasvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Pisaturo M, Russo A, Onorato L, Coppola N. Efficacy of 12-weeks velpatasvir plus sofosbuvir-based regimen in HCV-naive subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. Acta bio-medica : Atenei Parmensis. 2019;90(2):187-96.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis									
9	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	Muy serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.96-0.99)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
10	Ensayo clínicos	Serio ^c	no es serio	Muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Sofosbuvir/Velpatasvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00-0.01)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Se incluyó una población que no había recibido tratamiento previamente. Así mismo, la proporción de los genotipos incluidos fue desigual, primando los pacientes con VHC de genotipo 1.
- Estudios incluidos contaban con poblaciones pequeñas, evidenciándose por los intervalos de confianza de gran amplitud.
- Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

Glecaprevir/Pibrentasvir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Glecaprevir/Pibrentasvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2019.

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes antes tratados									
7	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	Se encontró que la prevalencia de RVS a las 12 semanas fue de 0.98 (IC95% 0.95 – 0.1)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
10	Ensayo clínicos	Serio ^b	no es serio	Muy serio ^c	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Glecaprevir/Pibrentasvir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- e. Se incluyeron estudios con muestras muy pequeñas
- f. Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- g. Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

Daclatasvir/Sofosbuvir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Daclatasvir/Sofosbuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 1									
1	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	Se reporta una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.98 (IC95% 0.96 - 0.98)	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 3									
1	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	serio ^c	muy serio ^{a,b}	ninguno	Se reportó un proporción de pacientes que tuvieron RVS a las 12 semanas de 0.86 (0.77 - 0.96)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
5	Ensayo clínicos	Serio ^d	no es serio	Muy serio ^e	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Daclatasvir/Sofosbuvir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- e. Se incluye un sólo estudio con una muestra pequeña
- f. Sólo se incluyó un ensayo clínico
- g. Se incluyeron a pacientes con cirrosis tanto descompensada como compensada
- h. Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- i. Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

Ledipasvir/Sofosbuvir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Ledipasvir/Sofosbuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 1									
9	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.97 (IC95% 0.94 - 0.99)	MODERADA ⊕⊕⊕⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 4									
2	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de RVS a las 12 semanas de 0.94 (IC95% 0.87 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 5									
1	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^c	ninguno	Se reportó una proporción de RVS a las 12 semanas de 0.95 (IC95% 0.85 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas - Genotipo 6									
1	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	serio ^a	muy serio ^c	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas 0.87 (IC95% 0.70 - 1.00)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
20	Ensayo clínicos	Serio ^d	no es serio	Muy serio ^e	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Ledipasvir/Sofosbuvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- f. Se incluyeron pacientes con cirrosis y sin cirrosis
- g. IC95% con gran amplitud
- h. Se incluyó un sólo estudio, con una muestra pequeña menor a 25
- i. Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- j. Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

Elbasvir/Grazoprevir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Elbasvir/Grazoprevir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas									
1	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó un proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0.95 (IC95% 0.90 – 100)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
11	Ensayo clínicos	Serio ^c	no es serio	Muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Elbasvir/Grazoprevir por evento adverso de 0.01 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- e. Sólo incluyó una población de pacientes con infección por VHC de genotipo 1
- f. Incluyó una muestra pequeña, menor de 100 pacientes
- g. Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- h. Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir

Autor(es): Wendy Nieto-Gutierrez

Pregunta: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir comparado con para pacientes con infección por VHC sin cirrosis o cirrosis compensada (Child A) antes tratado

Bibliografía: Worl Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. In: WHO, editor. Ginebra WHO; 2018

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas									
2	Ensayo clínicos	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 1.00 (IC95% 0.99 - 1.00).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento por evento adverso									
6	Ensayo clínicos	Serio ^c	no es serio	Muy serio ^d	no es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de pacientes con descontinuación al tratamiento de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir por evento adverso de 0.00 (IC95% 0.00 - 0.01).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- d. Los dos estudios sólo incluyeron pacientes con genotipo 1
- e. Muestra incluida es pequeña
- f. Mayor peso en el MA proviene de un estudio que presenta un alto riesgo de sesgo
- g. Se incluyó población de todos los genotipos de VHC, con o sin cirrosis, que habían recibido o no tratamiento previo.

PICO: 4.3.- Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m2) o diálisis, con infección crónica por VHC con fibrosis F2 a F4 y genotipo 1 y/o 4, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Pregunta: Glecaprevir/Pibrentasvir para pacientes adultos con enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m2) o diálisis, con infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4.

Bibliografía: Wang X, Fan X, Deng H, Zhang X, Zhang K, Li N, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotypes 1-6 infection: a systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents. 2019

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Proporción de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas									
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	El meta-análisis de la proporción de RVS12 en de los dos estudios (n = 114) arroja un resultado global de 99.4% con 95% IC 96% - 100%.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Eventos Adversos									
2	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	El reporte de eventos adversos de ambos estudios fue heterogéneo. Ningún estudio reportó eventos adversos serios relacionados a las drogas. Los eventos adversos generales más reportados fueron fatiga, pruritos, y nauseas.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se decidió disminuir un nivel por evidencia indirecta porque los estudios incluían pacientes, en su mayoría no cirróticos, pero se desconocía el estado de fibrosis, por lo que se pueden haber incluido pacientes de F0 y F1 que no son parte de nuestra PICO.

b. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Pregunta: Grazoprevir / Elbasvir para pacientes adultos con Enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis, con infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4.

Bibliografía: Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londono MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(8):585-94.

Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H, Jr., et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10003):1537-45.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Proporción de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	El estudio reportó las proporciones de RVS12 por separado del grupo tratado al inicio y el grupo diferido. La proporción de RVS12 del grupo tratado al inicio (n=122) fue de 94.3%. La proporción de RVS12 del grupo tratado de manera diferida (n=102) fue de 95.1%.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	
Eventos Adversos									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	La proporción de eventos adversos serios relacionados a la droga fue de 0% en el grupo tratado al inicio (111) y de 1% del grupo placebo (grupo de tratamiento diferido n=113). Los eventos adversos en general fueron reportados de manera comparable entre ambos grupos (76% y 84%) y los más frecuentemente reportados fueron cefalea, fatiga, náusea.	BAJA ⊕⊕⊖⊖	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se decidió disminuir un nivel por evidencia indirecta porque los estudios incluían pacientes, en su mayoría no cirróticos, pero se desconocía el estado de fibrosis, por lo que se pueden haber incluido pacientes de F0 y F1 que no son parte de nuestra PICO.

b. Se decidió disminuir un nivel por imprecisión por el pequeño tamaño de la muestra

Autor(es): Naysha Becerra-Chauca

Pregunta: Ombitasvir + Paritaprevir/ritonavir + Dasabuvir (Viekira) para pacientes adultos con Enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis, con infección crónica por el VHC genotipo 1 o 4.

Bibliografía: Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, Cohen E, Bennett M, Sulkowski MS, et al. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. 2016; 150(7):1590-8

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Proporción de respuesta virológica sostenida a las 12 semanas									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	muy serio ^a	muy serio ^b	ninguno	La RVS12 del estudio (n=20) fue de 90% IC 95% 69.9% - 97.2%.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	
Eventos adversos									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	muy serio ^a	muy serio ^b	ninguno	La proporción de cualquier evento adverso fue de 95%, la de eventos adversos relacionados con la droga fue de 50%, y la de eventos adversos serios fue de 20%. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron anemia, fatiga, diarrea, náusea, cefalea y edema periférico.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se decidió disminuir dos niveles por evidencia indirecta ya que la mitad de los incluidos eran estadio de fibrosis F0 y F1, y no se incluyeron pacientes cirróticos.
- b. Se decidió disminuir dos niveles por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

PICO 4.4. En pacientes adultos con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C), ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor(es): Virgilio Failoc

Pregunta: Velpatasvir/Sofosbuvir comparado con control para pacientes con infección por VHC con cirrosis descompensada (Child B-C).

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis descompensada									
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	No es serio	serio ^b	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS a las 12 semanas entre el 85% a 100%	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Efectos adversos									
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	No es serio	serio ^b	ninguno	Los pacientes con cirrosis descompensada reportaron mayor efectos adversos 10% a 52%, siendo lo más frecuente gastrointestinales y anemia.	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Existían poblaciones donde la intervención adicionaba ribavirina, o en otros casos el comparador no era similar.
- b. Estudios contaban con poblaciones pequeñas, evidenciándose por los amplios intervalos de confianza.

Autor(es): Virgilio Failoc

Pregunta: Daclatasvir/Sofosbuvir comparado con control para pacientes con infección por VHC con cirrosis descompensada (Child B-C).

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (RS Falade-Nwulia)									
3	ensayos aleatorios	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	serio ^c	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS a las 12 semanas entre el 80% a 82%	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (RS Guarino 2017)									
5	ensayos aleatorios	no es serio	Serio ^b	No es serio	serio ^c	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS12 de 76.0% (IC95% 54.4 – 89.3).	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Explicación poco clara de la asignación del estudio.
- b. Existían poblaciones donde la intervención adicionaba ribavirina, y población con cirrosis no descompensada.
- c. Estudios contaban con poblaciones pequeñas, evidenciándose por los amplios intervalos de confianza.

Autor(es): Virgilio Failoc

Pregunta: Ledispavir/Sofosbuvir comparado con control para pacientes con infección por VHC con cirrosis descompensada (Child B-C).

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (RS Falade-Nwulia)									
7	ensayos aleatorios	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	No es serio	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS a las 12 semanas entre el 85% a 87%	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta Viroológica Sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis descompensada (RS Guarino 2017)									
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^b	No es serio	serio ^c	ninguno	Se reportó una prevalencia de RVS12 del 83.0% (IC95% 73.4 – 89.6).	BAJA ⊕⊕⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Explicación poco clara de la asignación del estudio.
- b. Existían poblaciones donde la intervención adicionaba ribavirina, y población con cirrosis no descompensada.
- c. Estudios contaban con poblaciones pequeñas, evidenciándose por los amplios intervalos de confianza.

Autor(es): Virgilio Failoc

Pregunta: AAD comparado con control para pacientes con infección por VHC con cirrosis descompensada (Child B-C).

Evaluación de la certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mejora en el score MELD									
5	ensayos aleatorios	Serio ^a	Serio ^b	No es serio	serio ^c	ninguno	Se halló una disminución de más de 2 puntos del Score de MELD de 61.1 %	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Explicación poco clara de la asignación y aleatorización del estudio.
- b. Existían poblaciones donde la intervención adicionaba ribavirina, y población con cirrosis no descompensada.
- c. Estudios contaban con poblaciones pequeñas, evidenciándose por los amplios intervalos de confianza.

PICO 4.5.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor(es): José Montes

Glecaprevir/pibrentasvir para genotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6

Bibliografía: Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Jr., Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;68(4):1298-307.

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas para genotipos 1, 2, 3, 4, 6									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 98% (IC 95%: 95.3 a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento antiviral por eventos adversos para genotipos 1, 2, 3, 4, 6									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento antiviral por eventos adversos de 1.2% (1/81).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estudio reportó resultados combinando poblaciones con diferentes genotipos.
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

Autor(es): José Montes

Sofosbuvir/velpatasvir para genotipos 1, 2, 3, 4

Bibliografía: Agarwal K, Castells L, Müllhaupt B, Rosenberg WM, McNabb B, Arterburn S, et al. Sofosbuvir/velpatasvir for 12 weeks in genotype 1-4 HCV-infected liver transplant recipients. Journal of hepatology. 2018.

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas para genotipos 1, 2, 3, 4 sin cirrosis									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 96% (IC 95%: no se reporta).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas para genotipos 1, 2, 3, 4 con cirrosis									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 98% (IC 95%: 89 a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento antiviral por eventos adversos para genotipos 1, 2, 3, 4									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento antiviral por eventos adversos de 1.3% (1/79).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estudio reportó resultados combinando poblaciones con diferentes genotipos.
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

Autor(es): José Montes

Ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1 y 4

Bibliografía: Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(3):649-59.

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 1, 4 sin cirrosis									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 96% (IC 95%: 89% a 99%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 1, 4 con cirrosis CTP A									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 96% (IC 95%: 83% a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 1, 4 con cirrosis CTP B									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 85% (IC 95%: 68% a 95%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 1, 4 con cirrosis CTP C									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 60% (IC 95%: 19% a 92%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento antiviral por eventos adversos para genotipos 1, 4									

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento antiviral por eventos adversos de 7.1% (8/112).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estudio reportó resultados combinando poblaciones con diferentes genotipos.
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

Autor(es): José Montes

Bibliografía: Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(6):685-97.

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 1 sin cirrosis									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 93% (IC 95%: 84% a 98%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 1 con cirrosis CTP A									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 100% (IC 95%: 91% a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 1 con cirrosis CTP B									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 95% (IC 95%: 78% a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 1 con cirrosis CTP C									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 50% (IC 95%: 3% a 98%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 4 sin cirrosis									

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 93% (IC 95%: 84% a 98%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipo 4 con cirrosis CTP A									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 75% (IC 95%: 25% a 99%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 4 con cirrosis CTP B									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 100% (IC 95%: 22% a 100%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas genotipos 4 con cirrosis CTP C									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 0% (IC 95%: 0% a 95%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento antiviral por eventos adversos para genotipos 1, 4									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento antiviral por eventos adversos de 2.7% (3/111).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estudio reportó resultados combinando poblaciones con diferentes genotipos.
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

Autor(es): José Montes

Daclatasvir/sofosbuvir + ribavirina para genotipos 1, 3 y 6

Bibliografía: Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016;63(5):1493-505.

Evaluación de Certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas para genotipos 1, 3, 6 sin cirrosis									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes con RVS a las 12 semanas de 94% (IC 95%: 84.3 a 98.8%).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Descontinuación de tratamiento antiviral por eventos adversos para genotipos 1, 3, 6									
1	ensayo no aleatorio	no es serio	no es serio	muy serio ^a	serio ^b	ninguno	Se reportó una proporción de pacientes que descontinuaron el tratamiento antiviral por eventos adversos de 1.9% (1/53).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta debido a que el estudio reportó resultados combinando poblaciones con diferentes genotipos.
- b. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de muestra.

PICO 4.6.- En pacientes adultos con infección crónica por VHC y post-trasplante renal, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor(es): David Garcia

Pregunta: Sofosbuvir/ ledipasvir por 12 semanas comparado con Sofosbuvir/ ledipasvir por 24 semanas para infección crónica por Hepatitis C postrasplante renal

Bibliografía: Colombo M, Aghemo A, Liu H, Zhang J, Dvory-Sobol H, Hyland R, et al. Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2017 Jan 17;166(2):109.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	RVS12 del 100% (IC 95% 94 a 100) en el grupo de 12 semanas y de 100% (IC 95% 94 a 100) en el grupo de 24 semanas	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Tasa de eventos adversos serios (dolor abdominal, transaminasas elevadas, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular y lipasas elevadas) relacionados a la intervención, de 2% (1 caso) en el grupo de 12 semanas y de 4% (2 caso) en el de 24 semanas	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se decidió bajar un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo por generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación
- b. Se decidió bajar un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta por diferente población (genotipos 1 y 4)
- c. Se decidió bajar un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por tamaño muestral reducido

Autor(es): David Garcia

Pregunta: Glecaprevir/Pibrentasvir para infección crónica por Hepatitis C postrasplante renal

Bibliografía: Reau N, Kwo PY, Rhee S, Brown RS, Agarwal K, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2018 Oct;68(4):1298–307

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	El 98% de los 100 pacientes (20 trasplante renal, 80 trasplante hepático) tratados con glecaprevir/ pibrentasvir lograron RVS12 (98/100; IC 95%, 95.3% -100%)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Los eventos adversos más comúnmente experimentados fueron la fatiga (22%), dolor de cabeza (22%), náuseas (12%), prurito (12%), y diarrea (10%). Los eventos adversos para la mayoría de los pacientes (56%) fueron leves	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo por generación de la secuencia de la asignación, ocultamiento de la asignación y cegamiento
- b. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta por diferentes poblaciones: el estudio agrupó pacientes con trasplante hepático y trasplante renal
- c. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por tamaño de muestra muy pequeño para la población considerada en la PICO

Autor(es): David Garcia

Pregunta: Daclatasvir/Sofosbuvir para infección crónica por Hepatitis C postrasplante renal

Bibliografía: Duerr M, Schrezenmeier EV, Lehner LJ, Bergfeld L, Glander P, Marticorena Garcia SR, et al. A prospective study of daclatasvir and sofosbuvir in chronic HCV-infected kidney transplant recipients. BMC Nephrol [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Oct 9];20(1). Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1218-0>

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	15 de 16 (94%) pacientes postrasplantados de riñón lograron SVR12 después de completar el protocolo primario	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	En general, la terapia DCV/SOF fue bien tolerada en los 16 pacientes postrasplante renal durante el período de estudio. Cinco eventos adversos se clasificaron como sospechosos de estar relacionados los fármacos del estudio (náuseas, reflujo y fatiga)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo por generación de la secuencia de la asignación, ocultamiento de la asignación y cegamiento
- b. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta por diferentes poblaciones: el estudio agrupó pacientes con genotipos 1 y 4
- c. Se bajó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión por tamaño de muestra muy pequeño

PICO 4.7.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: Sofosbuvir y velpatasvir en pacientes coinfectados con VIH e infección crónica de VHC de cualquier genotipo

Bibliografía: Wyles D, Bräu N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. Clin Infect Dis. 1 de julio de 2017;65(1):6-12.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas total									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	El ECA de Wyles encontró que la RVS12 a las 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir y velpatasvir fue de 95% (IC 95% 89 a 99).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.

b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó según el tipo de fibrosis hepática.

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: Glecaprevir/Pibrentasvir en pacientes coinfectados con VIH e infección crónica de VHC de cualquier genotipo

Bibliografía: Rockstroh JK, Lacombe K, Viani RM, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AF, et al. Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study. Clin Infect Dis. 14 de 2018;67(7):1010-7.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica a las 12 semanas total									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	El ECA de Rockstroh encontró que la RVS12 fue de 98% (IC 95% 95,8 a 100).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis a las 8 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	El ECA de Rockstroh encontró que la RVS12 en pacientes sin cirrosis en el tratamiento de 8 semanas fue 100% (IC95% 97,3 a 100).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica a las 12 semanas en pacientes con cirrosis a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Se encontró que la RVS12 en pacientes con cirrosis a las 12 semanas de tratamiento fue 93% (IC95% 70,2 a 98,8)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

- a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.
- b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó según el tipo de fibrosis hepática.

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: Daclastavir /Sofosbuvir en pacientes con VIH e infección crónica de VHC de genotipo 1 a 4.

Bibliografía: 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. 20 de agosto de 2015; 373(8):714-25.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F2									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F2 fue 100% (IC 95% 69,2 a 100)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F3									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F3 fue 100% (IC 95% 82,4 a 100)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F4									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La RVS12 a las 12 semanas de tratamiento en pacientes con estadio F4 fue 95,5% (IC 95% 77,2 a 99,9)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.

b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó el efecto en algunos genotipos.

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: Elbasvir/Grazoprevir en pacientes con infección de VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 al 6 con y sin cirrosis

Bibliografía: Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. Lancet HIV. Agosto de 2015;2(8):e319-327.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La respuesta virológica sostenida a las 12 semanas fue 96,3% (IC95% 92,9 a 98,4).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis fue 100% (IC 95% 90 a 100)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^a	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis fue 95,6% (91,6 a 98,1).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.

b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó según el tipo de fibrosis hepática.

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: Sofosbuvir/Ledipasvir en pacientes con infección de VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 y 4; con y sin cirrosis

Bibliografía: 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. 20 de agosto de 2015;373(8):705-13.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	La respuesta virológica sostenida a las 12 semanas fue 96% (IC 95% 93 a 98)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes con cirrosis fue 94% (IC 95% 85,4 a 98,3)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Respuesta virológica sostenida a las 12 semanas en pacientes sin cirrosis fue 96,6 % (IC 95% 93,7 a 98,5)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO

Explicaciones

a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.

b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó según el tipo de fibrosis hepática.

Autor(es): Lesly Karem Chávez Rimache

Pregunta: • Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (Viekira) en pacientes con infección VIH e infección crónica de VHC genotipo 1 con y sin cirrosis

Bibliografía: Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. JAMA. 24 de marzo de 2015;313(12):1223-31.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Respuesta virológica a las 12 semanas el grupo tratado durante 12 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Respuesta virológica a las 12 semanas el grupo tratado durante 12 semanas fue 94% IC95% (79 a 98).	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	CRÍTICO
Respuesta virológica a las 12 semanas el grupo tratado durante 24 semanas									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	serio	serio ^b	serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación	Respuesta virológica a las 12 semanas el grupo tratado durante 24 semanas fue 91% IC 95% (76 a 97)	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se consideró disminuir dos niveles de evidencia debido a que diseño del estudio fue etiqueta abierta, no aleatorizado.

b. Se consideró disminuir un nivel de evidencia debido a que no lo evaluó según el tipo de fibrosis hepática.

PICO 4.8.- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC y coinfección VHB, ¿cuál terapia antiviral de acción directa es la mejor opción como tratamiento de primera línea?

Autor: David García

Pregunta: Terapia antiviral de acción directa comparado con Terapia antiviral de acción directa para pacientes con coinfección VHB/VHC

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Tasa de reactivación VHB									
17	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Se halló una tasa de reactivación de 24% (IC 95% 19 a 30) en pacientes con infección crónica de VHB. Asimismo, una tasa de 1.4% (IC 95% 0.8 a 2.4) en pacientes con infección resuelta.	MUY BAJA ⊕⊖⊖⊖	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo por sesgo de selección y sesgo de medición
- b. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta por diferente intervención
- c. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, intervalo de confianza muy amplio