



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

**GUÍA EN VERSIÓN CORTA**

**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, EsSalud
- Vera Mujica Romina, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- 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: Guía en Versión Extensa. 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

I.	FINALIDAD .....	7
II.	OBJETIVOS .....	7
III.	ÁMBITO DE APLICACIÓN .....	7
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR .....	7
	a. NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10 .....	7
V.	CONSIDERACIONES GENERALES.....	7
	a. DEFINICIÓN.....	7
	b. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	8
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS.....	9
	a. TAMIZAJE.....	9
	Pregunta 1: ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?.....	9
	b. DIAGNÓSTICO.....	9
	Pregunta 2: ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC? .....	9
	c. ESTADIAJE.....	10
	Pregunta 3: En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática? .....	10
	d. TRATAMIENTO MÉDICO .....	10
	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? .....	10
	Pregunta 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? .....	11
	Pregunta 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? .....	11
	Pregunta 4.3: Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ) 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? .....	12
	Pregunta 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? .....	12
	Pregunta 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?.....	13
	Pregunta 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? .....	13
	Pregunta 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?.....	13
	Pregunta 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? 14	

e.	COMPLICACIONES .....	14
f.	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA .....	14
g.	FLUJOGRAMAS DEL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HVC.....	15
VII.	ANEXOS .....	15
	Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica .....	16
	Anexo N° 2: Desarrollo metodológico .....	20
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	30

## Siglas y Acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
  - **CENTRAL:** The Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - **PubMed:** Public Library of Medicine
- **Términos estadísticos**
  - **DE:** Desviación estándar
  - **OR:** Odds ratio; razón de momios
  - **RR:** Risk ratio; riesgo relativo
  - **MD:** Mean difference; diferencia de medias
  - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
  - **RV:** razón de verosimilitud
  - **MA:** metaanálisis
  - **MAR:** metaanálisis en red
  - **LR+:** Positive likelihood ratio; razón de verosimilitud positiva
  - **LR-:** Negative likelihood ratio; razón de verosimilitud negativa
  - **ORD:** Odds ratio diagnóstica
- **Tipos de estudios:**
  - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
  - **RS:** Revisión sistemática
- **Otros:**
  - **AGREE II:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II
  - **AMSTAR 2:** A Measurement Tool to Assess systematic Reviews 2
  - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
  - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
  - **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
  - **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
  - **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Outcome

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

**I. FINALIDAD**

- Contribuir a reducir la morbilidad y las complicaciones de los pacientes adultos con Hepatitis viral C.

**II. OBJETIVOS**

- Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado tamizaje, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con Hepatitis Viral C.

**III. ÁMBITO DE APLICACIÓN**

La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con Hepatitis viral C. Las recomendaciones serán aplicadas por médicos especialistas en gastroenterología, médicos internistas, nefrólogos que manejen enfermedades hepáticas en el Seguro Social de Salud - EsSalud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por médicos generales, estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

**IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR**

- a. NOMBRE Y CÓDIGO DE CIE-10
- Hepatitis C aguda (B17.1)
  - Hepatitis C crónica (B18.2)

**V. CONSIDERACIONES GENERALES**

a. DEFINICIÓN

La Hepatitis C es una enfermedad causada por el Virus de Hepatitis C (VHC), el cual es un virus RNA, de la familia flaviviridae. La infección crónica por VHC tiene una alta carga de morbilidad y mortalidad. De todos los pacientes adultos que son infectados sólo el 20% desarrolla síntomas al inicio, entre el 15 – 45% logran un clearance espontáneo del virus, mientras que el 50 – 80% de los pacientes infectados desarrollan la forma crónica. De estos el 30% desarrolla una infección crónica estable, un 40% desarrolla una fibrosis hepática progresiva lenta (en más de 20 años), y el otro 30% desarrolla una fibrosis progresiva acelerada del hígado (en menos de 20 años), y de los pacientes con cirrosis 4% por año progresa a cirrosis descompensada y entre el 1 – 3% progresan a carcinoma hepatocelular (CHC). (1,2)

La Hepatitis C crónica continúa siendo un problema de salud pública, con una incidencia de 1.75 millones de nuevos casos por año y con más de 71 millones de personas viviendo con el virus de hepatitis C (VHC) a nivel mundial, de los cuales aproximadamente 399 000 pacientes fallecen por complicaciones asociadas, incluyendo cirrosis hepática, carcinoma

hepatocelular (CHC) y falla hepática (3). En el Perú, la prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) no se conoce con exactitud, sin embargo, de acuerdo a algunos estudios no poblacionales realizados en el país se ha estimado entre 0.25% a 1% aproximadamente, con una tasa de mortalidad por HVC de 0.04 por 100 000 habitantes. En cuanto a CHC en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), del total de pacientes con diagnóstico de CHC, el 24.9% tenía infección por VHC (16.6% con infección sólo por el VHC y 8.3% tenían coinfección con VHB).

A nivel mundial, el genotipo más frecuente (46.2%) es el genotipo 1 (VHC-1). En Perú, los genotipos circulantes más frecuentes son los genotipos 1a, 1b, 2b y 3a, conociéndose de reportes no publicados del HNERM que el 85% corresponde al genotipo 1 (65% al subtipo 1a y 15% subtipo al 1b). (4)

El diagnóstico, evaluación del estado hepático y un tratamiento oportuno y adecuado reducirán la prevalencia, incidencia, transmisión de la enfermedad, así como se conseguirá disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas a la cirrosis hepática. Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales de la presente condición.

#### **b. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

Existe varios factores identificados que podrían aumentar la probabilidad de adquirir una infección por el VHC:

- Factores de riesgo: (5)
  - Usuarios de droga endovenosa
  - Transfusiones de sangre
  - Relaciones sexuales con usuarios de drogas endovenosas
  - Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis
  - Personas infectadas por el VIH o VHB
  - Reclusos o exreclusos
  - Personas que hayan tenido tatuajes o perforaciones ornamentales (piercings).



## VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### a. TAMIZAJE

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

**Recomendación:**

En pacientes con alto riesgo de infección crónica por VHC (pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC), se recomienda realizar una prueba de tamizaje para identificar a los pacientes que han sido expuestos al VHC.

**Recomendación Fuerte a favor**

**Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- La prueba de tamizaje se realizará mediante un análisis de serología para identificar anticuerpos contra el VHC.
- Se considerarán pacientes con factores de alto riesgo de infección por VHC a:
  - Los receptores de productos sanguíneos infectados con VHC y los pacientes sometidos a procedimientos invasivos en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección por VHC no sean las óptimas.
  - Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis
  - Personas infectadas por el VIH o VHB
  - Los niños nacidos de madres infectadas por el VHC
  - Personas cuyas parejas sexuales están infectadas por el VHC
  - Los usuarios de drogas inyectables o por vía nasal
  - Reclusos o exreclusos
  - Personas que hayan tenido tatuajes o perforaciones ornamentales (piercings).
  - Paciente con sospecha de enfermedad hepática crónica
  - Personal de salud expuesto a contacto con fluidos de pacientes con HVC
- Los pacientes con una prueba de tamizaje positiva serán referidos a gastroenterólogos, infectólogos, nefrólogos y médicos internistas con capacitación en hepatitis C.
- Los pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC y cuya prueba de tamizaje fue negativa, deben recibir consejería y tener un nuevo tamizaje anualmente.

### b. DIAGNÓSTICO

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

**Recomendación:**

En pacientes con una prueba de tamizaje de anticuerpos positiva para virus de hepatitis C, se sugiere realizar la prueba cuantitativa de RNA viral para confirmar la infección del VHC y cuantificar la carga viral.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- Los pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC y cuya prueba confirmatoria fue negativa, deben recibir consejería y tener una prueba confirmatoria anualmente.

c. ESTADIAJE

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

**Recomendaciones:**

En pacientes con infección crónica por el VHC, recomendamos realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando el índice APRI o FIB-4 como pruebas de primera elección.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

En pacientes con infección crónica por el VHC en quienes exista duda del resultado del APRI y/o del FIB-4 o existiera alguna condición clínica que altere sus resultados, se sugiere realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando elastografía hepática.

**Recomendación Condicional a favor**

**Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

d. TRATAMIENTO MÉDICO

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?

**Punto de buena práctica clínica:**

- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe evaluar las comorbilidades y el uso de medicación actual.
- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe solicitar los siguientes exámenes auxiliares antes de iniciar el tratamiento.
  - Hemograma completo
  - Perfil hepático completo
  - Perfil de coagulación completo más INR
  - Pruebas de función renal (creatinina sérica para cálculo de la TFG)
  - Dosaje de alfa-fetoproteína
  - Serología para VHB (HBsAg y anti-HBc)
  - Serología para VIH
  - Prueba de embarazo en mujer en edad fértil
  - Ecografía abdominal
  - Endoscopia digestiva alta si el paciente tiene el diagnóstico de cirrosis (F4)
- Para determinar la TFG se usará la formula CKD-EPI y/o según criterio médico se hará uso de estimación de TFG a través de depuración de creatinina en orina de 24hrs.

- En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe realizar genotipificación en los pacientes con cirrosis hepática y enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis, con el fin de optimizar el tratamiento, pero esto no debería retrasar el inicio del mismo.
- Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, debida a la infección crónica por VHC; serán evaluados y tratados según el grado de fibrosis hepática y función renal. El tratamiento será individualizado y se priorizará según el estado clínico del paciente.

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir durante 12 semanas.

**Recomendación a favor fuerte**

**Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratado; se debe realizar el manejo de manera individualizada.

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Certeza de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Punto de buena práctica clínica:**

- En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child A), y antes tratados; se debe realizar el manejo de manera individualizada.

**Pregunta 4.3:** Pacientes con Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) 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?

**Recomendación:**

En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 o 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; recomendamos usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4, con carga viral > 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 16 semanas.
- En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4 pero con carga viral ≤ 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m<sup>2</sup>) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.

**Pregunta 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?

**Recomendaciones:**

En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), genotipos 1 al 6; recomendamos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir por 24 semanas.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), genotipos 1 al 6; sugerimos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Baja (⊕⊕⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En pacientes candidatos a ribavirina, la dosis inicial de ribavirina puede ser 600 mg al día, e ir aumentando según tolerancia.
- La dosis de ribavirina debe ser basada en el peso del paciente: en los pacientes con peso <75 kg la dosis debe ser de 1000 mg al día; y si el peso es ≥75 kg la dosis debe ser 1200 mg al día.
- En pacientes con cirrosis descompensada o en pacientes con antecedentes de descompensación no se debe indicar tratamientos que contengan un inhibidor de proteasa.

- En los pacientes con cirrosis descompensada con indicación de trasplante de hígado y con un puntaje MELD  $\geq$  18, se debe trasplantar primero y tratar después del trasplante; pero si el tiempo de lista de espera estimado será mayor a 6 meses, se puede tratar antes del trasplante.
- Estos pacientes deben ser manejados en hospitales nivel III o IV.

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC genotipos 1 al 6 sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ )**

**Punto de buena práctica clínica:**

En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC, el momento óptimo de tratamiento debe ser individualizado según condición clínica y considerando un intervalo de 3 meses posterior al trasplante hepático.

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes adultos postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 y 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.

**Recomendación condicional a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ )**

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) y con coinfección por VIH; se recomienda tratar de la misma manera que los pacientes sin VIH, siguiendo las recomendaciones antes mencionadas según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.

**Recomendación fuerte a favor**

**Calidad de la evidencia: Muy Baja ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ )**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir puede prescribirse con la mayoría de los antirretrovirales. Sin embargo, está contraindicado con los siguientes antirretrovirales: efavirenz, nevirapina, etravirina.
- El Tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir no debe ser prescrito con cobicistat, efavirenz, etravirina, nevirapina, ni con algún inhibidor de proteasa.
- La Ribavirina no debe ser empleado con los siguientes fármacos: didanosina, estavudina, ni zidovudina.

Debido a que la terapia de sofosbuvir/velpatasvir aumenta los niveles de tenofovir. Esto significa que los pacientes con un régimen farmacológico que contenga fumarato de tenofovir disoproxil deben ser monitoreados por los eventos adversos renales.

**Pregunta 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?

**Recomendación:**

En pacientes con coinfección de VHB/VHC, se recomienda usar los esquemas antes mencionados según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.

**Recomendación Fuerte a favor**

**Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En todos los pacientes con infección de VHC, se debe realizar pruebas de VHB por riesgo de activación de este último, ante el uso de antivirales de acción directa para VHC.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC con cirrosis, administrar terapia dual para VHB en caso tenga ADN de VHB detectable.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con HBAGs positivo, monitorizar ADN de VHB cada 4 a 8 semanas, y dar tratamiento para VHB en caso de reactivación.
- En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con anti-VHBc positivo, monitorizar transaminasas cada cuatro semanas y solicitar ADN viral en caso de elevación dos veces del valor normal y antígeno de superficie positivo.

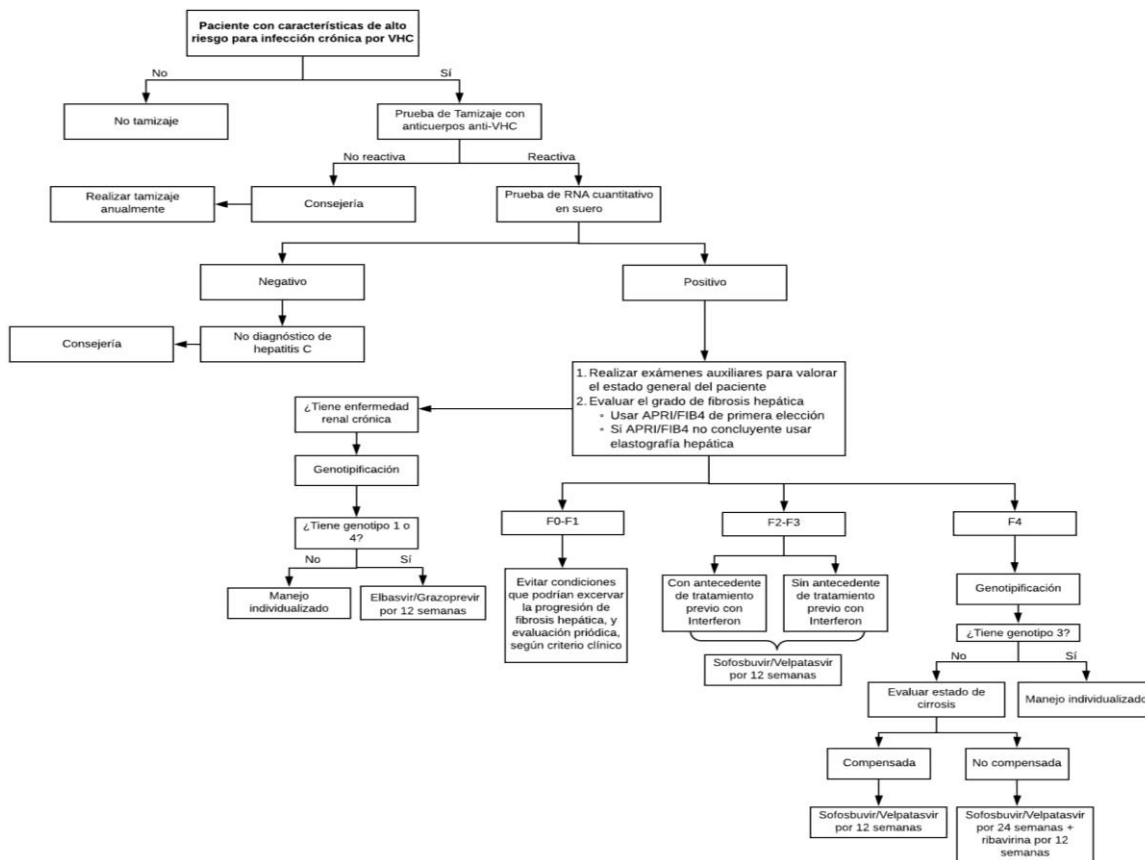
**e. COMPLICACIONES**

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

**f. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA**

No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

g. FLUJOGRAMAS DEL TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO, EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR HVC



VII. ANEXOS

Anexo N° 1: Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Pregunta N°	Enunciado	Tipo *	Fuerza y dirección **	Calidad de la evidencia **
<b>Tamizaje</b>				
1	En pacientes con alto riesgo de infección crónica por VHC (pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC), se recomienda realizar una prueba de tamizaje para identificar a los pacientes que han sido expuestos al VHC.	R	Fuerte a favor	Moderado (⊕⊕⊕⊖)
	La prueba de tamizaje se realizará mediante un análisis de serología para identificar anticuerpos contra el VHC.	BPC		
	Se considerarán pacientes con factores de alto riesgo de infección por VHC a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los receptores de productos sanguíneos infectados con VHC y los pacientes sometidos a procedimientos invasivos en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección por VHC no sean las óptimas.</li> <li>• Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis</li> <li>• Personas infectadas por el VIH o VHB</li> <li>• Los niños nacidos de madres infectadas por el VHC</li> <li>• Personas cuyas parejas sexuales están infectadas por el VHC</li> <li>• Los usuarios de drogas inyectables o por vía nasal</li> <li>• Reclusos o exreclusos</li> <li>• Personas que hayan tenido tatuajes o perforaciones ornamentales (piercings).</li> <li>• Paciente con sospecha de enfermedad hepática crónica</li> <li>• Personal de salud expuesto a contacto con fluidos de pacientes con HVC</li> </ul>	BPC		
	Los pacientes con una prueba de tamizaje positiva serán referidos a gastroenterólogos, infectólogos, nefrólogos y médicos internistas con capacitación en hepatitis C.	BPC		
	Los pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC y cuya prueba de tamizaje fue negativa, deben recibir consejería y tener un nuevo tamizaje anualmente.	BPC		
<b>Diagnóstico</b>				



2	En pacientes con una prueba de tamizaje de anticuerpos positiva para virus de hepatitis C, se sugiere realizar la prueba cuantitativa de RNA viral para confirmar la infección del VHC y cuantificar la carga viral.	R	Condiciona a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	Los pacientes con una historia de exposición o comportamiento de alto riesgo para adquirir la infección por VHC y cuya prueba confirmatoria fue negativa, deben recibir consejería y tener una prueba confirmatoria anualmente.	BPC		
<b>Evaluación</b>				
3	En pacientes con infección crónica por el VHC, recomendamos realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando el índice APRI o FIB-4 como pruebas de primera elección.	R	Fuerte a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
	En pacientes con infección crónica por el VHC en quienes exista duda del resultado del APRI y/o del FIB-4 o existiera alguna condición clínica que altere sus resultados, se sugiere realizar la evaluación del grado de fibrosis hepática usando elastografía hepática.	R	Condiciona a favor	Baja (⊕⊕⊖⊖)
<b>Tratamiento</b>				
4	En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe evaluar las comorbilidades y el uso de medicación actual.	BPC		
	En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe solicitar los siguientes exámenes auxiliares antes de iniciar el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Perfil hepático completo</li> <li>• Perfil de coagulación completo más INR</li> <li>• Pruebas de función renal (creatinina sérica para cálculo de la TFG)</li> <li>• Dosaje de alfa-fetoproteína</li> <li>• Serología para VHB (HBsAg y anti-HBc)</li> <li>• Serología para VIH</li> <li>• Prueba de embarazo en mujer en edad fértil</li> <li>• Ecografía abdominal</li> <li>• Endoscopia digestiva alta si el paciente tiene el diagnóstico de cirrosis (F4)</li> </ul>	BPC		
	Para determinar la TFG se usará la formula CKD-EPI y/o según criterio médico se hará uso de estimación de TFG a través de depuración de creatinina en orina de 24hrs.	BPC		
	En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, se debe realizar genotipificación en los pacientes con cirrosis hepática y enfermedad renal crónica severa (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ) o diálisis, con el fin de optimizar el	BPC		

	tratamiento, pero esto no debería retrasar el inicio del mismo.			
	Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, debida a la infección crónica por VHC; serán evaluados y tratados según el grado de fibrosis hepática y función renal. El tratamiento será individualizado y se priorizará según el estado clínico del paciente.	<b>BPC</b>		
4.1	En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir durante 12 semanas.	<b>R</b>	<b>Fuerte a favor</b>	<b>Moderada</b> (⊕⊕⊕⊖)
	En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y nunca antes tratado; se debe realizar el manejo de manera individualizada.	<b>BPC</b>		
4.2	En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 al 6, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), antes tratados; recomendamos usar Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas.	<b>R</b>	<b>Fuerte a favor</b>	<b>Baja</b> (⊕⊕⊖⊖)
	En pacientes con infección crónica por VHC genotipo 3, con cirrosis compensada (F4 y Child A), y antes tratados; se debe realizar el manejo de manera individualizada.	<b>BPC</b>		
4.3	En pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 o 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ) o diálisis; recomendamos usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.	<b>R</b>	<b>Fuerte a favor</b>	<b>Muy Baja</b> (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4, con carga viral > 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 16 semanas.	<b>BPC</b>		
	En pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1a o 4 pero con carga viral ≤ 800 000 UI/ml, y con enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m <sup>2</sup> ) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.	<b>BPC</b>		
4.4	En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), genotipos 1 al 6; recomendamos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir por 24 semanas.	<b>R</b>	<b>Fuerte a favor</b>	<b>Muy Baja</b> (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes con infección crónica por VHC con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C),	<b>R</b>	<b>Condiciona a favor</b>	<b>Baja</b> (⊕⊕⊖⊖)

	genotipos 1 al 6; sugerimos usar tratamiento con Velpatasvir/Sofosbuvir más ribavirina por 12 semanas.			
	En pacientes candidatos a ribavirina, la dosis inicial de ribavirina puede ser 600 mg al día, e ir aumentando según tolerancia.	BPC		
	La dosis de ribavirina debe ser basada en el peso del paciente: en los pacientes con peso <75 kg la dosis debe ser de 1000 mg al día; y si el peso es ≥75 kg la dosis debe ser 1200 mg al día.	BPC		
	En pacientes con cirrosis descompensada o en pacientes con antecedentes de descompensación no se debe indicar tratamientos que contengan un inhibidor de proteasa.	BPC		
	En los pacientes con cirrosis descompensada con indicación de trasplante de hígado y con un puntaje MELD ≥ 18, se debe trasplantar primero y tratar después del trasplante; pero si el tiempo de lista de espera estimado será mayor a 6 meses, se puede tratar antes del trasplante.	BPC		
	Estos pacientes deben ser manejados en hospitales nivel III y IV.	BPC		
4.5	En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC genotipos 1 al 6 sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
	En pacientes adultos postrasplante hepático con infección crónica por el VHC, el momento óptimo de tratamiento debe ser individualizado según condición clínica y considerando un intervalo de 3 meses posterior al trasplante hepático.			
4.6	En pacientes adultos postrasplante renal con infección crónica por el VHC genotipos 1 y 4, sin cirrosis (F2 a F3) o con cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A); sugerimos administrar sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas o manejo individualizado de cada caso.	R	Condiciona a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
4.7	En pacientes adultos con infección crónica por el VHC (F2 a F4) y con coinfección por VIH; se recomienda tratar de la misma manera que los pacientes sin VIH, siguiendo las recomendaciones antes mencionadas según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.	R	Fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
	El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir puede prescribirse con la mayoría de los	BPC		

	antirretrovirales. Sin embargo, está contraindicado con los siguientes antirretrovirales: efavirenz, nevirapina, etravirina.			
	El Tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir no debe ser prescrito con cobicistat, efavirenz, etravirina, nevirapina, ni con algún inhibidor de proteasa.	BPC		
	La Ribavirina no debe ser empleado con los siguientes fármacos: didanosina, estavudina, ni zidovudina.	BPC		
	Debido a que la terapia de sofosbuvir/velpatasvir aumenta los niveles de tenofovir. Esto significa que los pacientes con un régimen farmacológico que contenga fumarato de tenofovir disoproxil deben ser monitoreados por los eventos adversos renales.	BPC		
4.8	En pacientes con coinfección de VHB/VHC, se recomienda usar los esquemas antes mencionados según antecedente de tratamiento previo, enfermedad renal crónica y estatus de cirrosis.	R	Fuerte a favor	Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)
	En todos los pacientes con infección de VHC, se debe realizar pruebas de VHB por riesgo de activación de este último, ante el uso de antivirales de acción directa para VHC.	BPC		
	En pacientes con coinfección de VHB/VHC con cirrosis, administrar terapia dual para VHB en caso tenga ADN de VHB detectable.	BPC		
	En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con HBAgs positivo, monitorizar ADN de VHB cada 4 a 8 semanas, y dar tratamiento para VHB en caso de reactivación.	BPC		
	En pacientes con coinfección de VHB/VHC sin cirrosis con anti-VHBc positivo, monitorizar transaminasas cada cuatro semanas y solicitar ADN viral en caso de elevación dos veces del valor normal y antígeno de superficie positivo.	BPC		

\* Recomendación (R) o punto de buenas prácticas clínicas (BPC)

\*\* La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

## Anexo N° 2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 y en el Manual de adopcion de guias de practica clinica basadas en

evidencia de EsSalud del 2016 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección:

[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias\\_pract\\_clini\\_farmacov\\_tecnov.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html)

**A. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica**

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en manejo de hepatitis viral C. El GEG se conformó mediante la Resolución de IETSI N° 009–IETSI-ESSALUD-2018. Dicha resolución se encuentra en la siguiente dirección electrónica:

[http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias\\_pract\\_clini.html](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html)

La lista y el rol de los miembros del GEG se detalla en la **Tabla N° 1**.

**Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la GPC**

<b>Nombre</b>	<b>Institución</b>	<b>Rol</b>	<b>Funciones</b>
Dávalos Moscol Milagros	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Líder de la guía	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC.  Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Cabrera Cabrejos María	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico	
García Delgado César	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico	
Padilla Machaca Pedro	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico	
Pereda Vejarano Carlos	Centro Nacional de Salud Renal	Experto Clínico	
Vera Mujica Romina	Centro Nacional de Salud Renal	Experto Clínico	
Huaranga Marcelo Jorge	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Montes Alvis José	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Goicochea Lugo Sergio	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Becerra Chauca Naysha	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Nieto Gutierrez Wendy	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
García Gomero David	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Chávez Rimache Lesly	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	

Failoc Rojas Virgilio	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Hernández Díaz Adrián Vladimir	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Piscoya Rivera José Alejandro	IETSI, EsSalud	Experto Metodólogo	
Raúl Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	

**B. Declaración de conflictos de intereses**

Todos los integrantes del GEG-Local firmaron una declaración de conflictos de interés: La Dra. Milagros Dávalos Moscol declaró presentar conflicto de interés por los siguientes conceptos:

- Financiamiento en proyectos de investigación en el campo de la salud por la fundación EF Cliff y por la compañía farmacéutica Allergan.

El resto de los integrantes del GEG-Local afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

**C. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO e identificación de desenlaces**

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

**Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC**

N°	Preguntas clínicas
<b>Pregunta 1</b>	¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?
<b>Pregunta 2</b>	¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?
<b>Pregunta 3</b>	En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?
<b>Pregunta 4</b>	En pacientes adultos con infección crónica por el VHC, ¿cuál es la terapia de primera elección más clínicamente eficaz y segura?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO,

y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podía tener más de un desenlace u *outcome*.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

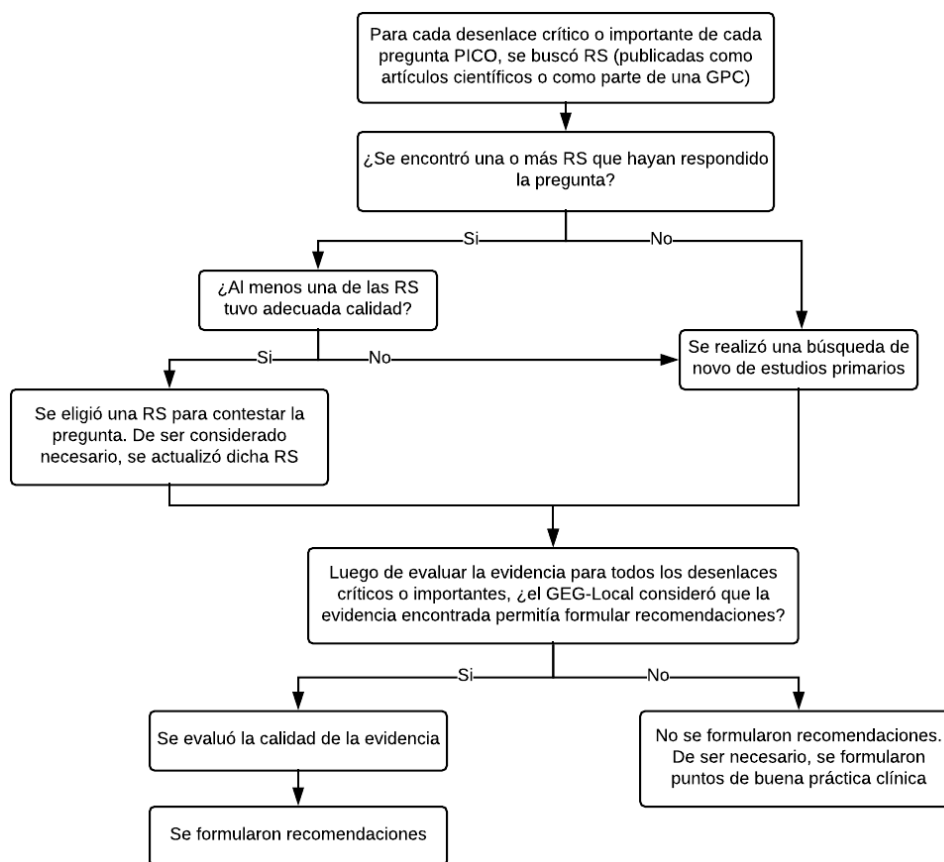
#### **D. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO**

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos:

- Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos o realizadas como parte de una GPC.
- Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.
- Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se escogió una RS, la cual pudo o no ser actualizada de acuerdo a criterio del GEG.

Este proceso se muestra en la **Figura N° 1**.

Figura N° 1: Flujograma de selección de la evidencia para la formulación de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. **Búsqueda y selección de RS publicadas dentro de las GPC:**

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (periodo 2012-2017), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, en el 2018.

En el **Anexo N° 1** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 5 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 3 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC. Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos



Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas

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
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

ii. **Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos Medline y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. **Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:**

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos). En la medida de lo posible, se prefirió aquellas RS que hayan recolectado ensayos clínicos aleatorizados (ECA).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática de novo de estudios primarios en Medline y CENTRAL (los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas de novo se detallan en el **Anexo N° 2**. Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR 2 (6), la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada).
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios).
- La precisión o calidad de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales fueron poco precisos o tuvieran una baja calidad de la evidencia).

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Medline y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un metaanálisis, que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho metaanálisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un metaanálisis o realizó un metaanálisis que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, se realizó un metaanálisis siempre que fuera posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fuera considerado útil contar con un metaanálisis.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un metaanálisis, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

**E. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia**

**i. Evaluación de riesgo de sesgo**

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (7).
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa (8).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 (9).

**ii. Evaluación de la certeza de la evidencia**

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) (10). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

**Tabla N° 5: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones**

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

Para resumir la evaluación de la calidad de la evidencia, se usaron tablas de perfil de evidencias para cada pregunta PICO (**Anexo N° 4**). Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de calidad para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de calidad más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

**F. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica**

Para la formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica (BPC), el GEG evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo a esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos (10). Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (11)

**Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendación fuerte</li> </ul>	El GEG cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recomendación condicional</li> </ul>	El GEG cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>A favor</li> </ul>	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> <li>En contra</li> </ul>	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica), y se diseñó el flujograma que resume las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

#### **G. Validación de la Guía de Práctica Clínica**

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. La validación se realizó con un grupo de expertos clínicos y un grupo de decisores.

#### **H. Revisión externa**

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

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.

#### **I. Actualización de la Guía**

La presente Guía tiene una validez de tres años. Al acercarse el fin de ese período, se procederá a una revisión de la literatura, luego de la cual se decidirá sobre su actualización de acuerdo a la información nueva que se encuentre.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sarin SK, Kumar M. Natural History of HCV infection. *Hepatology international*. 2012;6(4):684-95
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73. e1.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9055):825-32.
4. Organization WH. Global hepatitis report. Geneva. 2017
5. Murphy EL, Bryzman SM. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)*. *Hepatology*. 2000;31(3):756.
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
7. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5928.
8. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
9. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009. Available in March. 2016.
10. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
11. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.

Para revisar la bibliografía completa dirigirse al documento en extenso de esta guía.