



## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica de Manejo y tratamiento de la infección crónica por Virus de la Hepatitis C- 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD ¿Se debe “mantener tratamiento prolongado con AAD (mayor a 12 semanas)” en comparación a “tratamiento a AAD de rescate (sofosbuvir/velpatsvir/voxilaprevir)”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD (Antivirales de acción directa).

**Intervención:** Mantener tratamiento prolongado con AAD (mayor a 12 semanas).

**Comparación:** Tratamiento a AAD de rescate (sofosbuvir/velpatsvir/voxilaprevir).

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, morbilidad a hepatitis C, calidad de vida, efectos adversos serios.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hepatitis C (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

## C. RESULTADOS

### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD, en quienes se compara mantener tratamiento prolongado con AAD comparado con tratamiento AAD de rescate. Se identificó una revisión sistemática que incluyó dos estudios primarios, de los cuales ambos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “Matriz de evidencia”, en el siguiente enlace: [Sofosbuvir, Velpatasvir y Voxilaprevir para pacientes que no responden a antivirales de acción directa.](#)

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	1 ensayo aleatorizado (publicado en artículo que reporta los resultados de dos estudios) [2]

### Selección de la evidencia

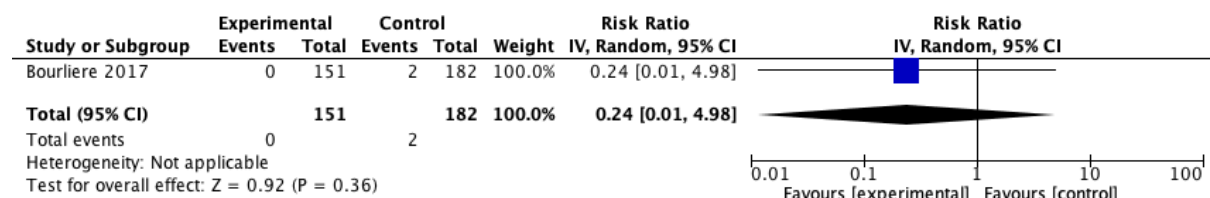
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que la revisión sistemática sólo incluyó un ensayo relevante para la estimación del efecto [2], ya que aborda específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel.

### Estimador del efecto

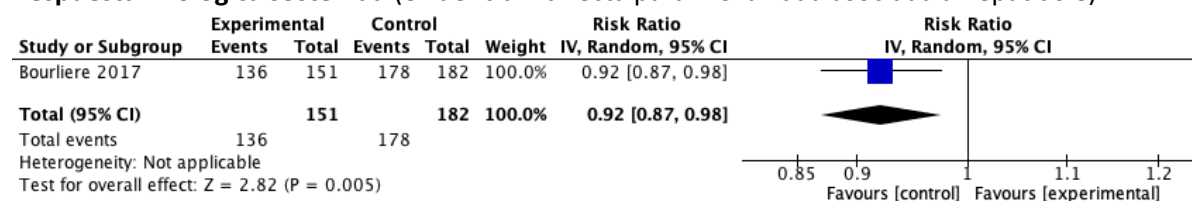
Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que la revisión sistemática no entrega un estimador agregado del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió analizar directamente el único estudio considerado relevante [2] para construir la tabla de resumen de resultados.

## Metanálisis

### Mortalidad



### Respuesta virológica sostenida (evidencia indirecta para morbilidad asociada a hepatitis C)



**Efectos adversos serios**

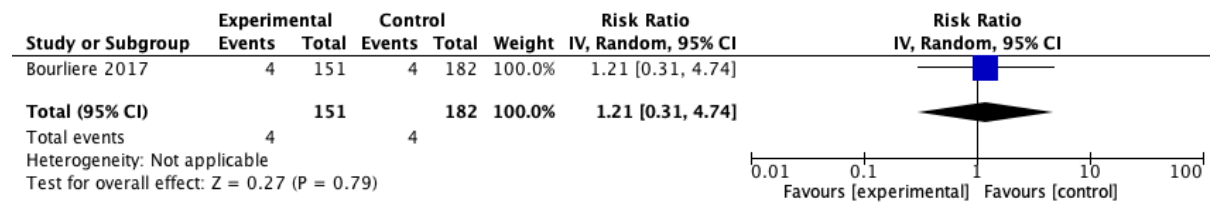





Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

MANTENER TRATAMIENTO PROLONGADO CON AAD EN PERSONAS CON HEPATITIS C CRÓNICA NO RESPONDEDORES A AAD						
Pacientes	Personas con hepatitis C crónica no respondedores a antivirales de acción directa (AAD).					
Intervención	Mantener tratamiento prolongado de AAD (mayor a 12 semanas).					
Comparación	Tratamiento con AAD de rescate (sofosbuvir/velpatsvir/voxilaprevir).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON AAD de rescate	CON tratamiento prolongado de AAD	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (seguimiento a 13 meses)	RR 0,24 (0,01 a 4,98) -- 1 ensayo [2]/ 333 pacientes	11 por 1000	3 por 1000	Diferencia: 8 menos (11 menos a 44 más)	 Baja	Mantener tratamiento prolongado con AAD comparado con tratar con AAD de rescate podría disminuir la mortalidad en personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Morbilidad asociada a hepatitis C**</b> (seguimiento a 3 meses)	No se encontraron estudios que evalúen morbilidad asociada a hepatitis C. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta:  Un ensayo [2] (333 pacientes) reportó un RR 0,92 (IC 95% 0,87 a 0,98) para el desenlace respuesta virológica sostenida.				 Moderada	Mantener tratamiento prolongado con AAD comparado con tratar con AAD de rescate probablemente aumenta la morbilidad asociada a hepatitis C en personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD.
<b>Calidad de vida</b>	El desenlace calidad de vida no fue medido o reportado.				--	--
<b>Efectos adversos serios***</b> (seguimiento a 4 meses)	RR 1,21 (0,31 a 4,74) -- 1 ensayo [2]/ 333 pacientes	22 por 1000	27 por 1000	Diferencia: 5 más (15 menos a 82 más)	 Baja	Mantener tratamiento prolongado con AAD comparado con tratar con AAD de rescate podría aumentar los efectos adversos serios como angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva o trasplante hepático en personas con hepatitis C crónica no respondedores a AAD, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.\*El **riesgo CON AAD de rescate** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON tratamiento prolongado de AAD** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

\*\*El desenlace morbilidad asociada a hepatitis C se refiere a la ocurrencia de desenlaces como cirrosis hepática o trasplante hepático.

\*\*\*Se consideraron eventos adversos serios tales como angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular, entre otros.

<sup>1</sup> Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente y los ensayos presentan muy pocos eventos.<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que el desenlace reportado corresponde a un desenlace sustituto de morbilidad.**Fecha de elaboración de la tabla:** Septiembre, 2019.

## REFERENCIAS

1. Mücke MM, Herrmann E, Mücke VT, Graf C, Zeuzem S, Vermehren J. Efficacy and safety of direct-acting antivirals for hepatitis C in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2019;
2. Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, Ravendhran N, Vierling JM, Tran TT, Pianko S, Bansal MB, de Ledinghen V, Hyland RH, Stamm LM, Dvory-Sobol H, Svarovskaia E, Zhang J, Huang KC, Subramanian GM, Brainard DM, McHutchison JG, Verna EC, Buggisch P, Landis CS, Younes ZH, Curry MP, Strasser SI, Schiff ER, Reddy KR, Manns MP, Kowdley KV, Zeuzem S, POLARIS-1 and POLARIS-4 Investigators. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England journal of medicine*. 2017;376(22):2134-2146.

## ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (HCV\* OR (Hepatitis AND C) OR "hepatitis-C" OR "hep C" OR "hep-C" OR NANBH OR (non-A AND Non-B) OR (C AND virus))
- #2 ((antivir\* AND direct\*) OR DAAs OR DAA)
- #3 #1 AND #2