



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 cirróticas ¿Se debe “tratar con ribavirina+AAD” en comparación a “tratar con AAD (sin ribavirina)”?

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

Población: Personas con hepatitis C crónica cirróticas.

Intervención: Tratar con ribavirina + antivirales de acción directa (AAD).

Comparación: Tratar con AAD (sin ribavirina).

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, morbilidad hepática, calidad de vida, eventos 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 se acotó la búsqueda a pacientes cirróticos con el fin de no perder revisiones posiblemente relevantes), en quienes se comparara el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) más ribavirina, comparados con el mismo esquema de AAD pero sin ribavirina. Se identificaron 4 revisiones sistemáticas que incluyeron 10 estudios primarios, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Añadir ribavirina a antivirales de acción directa para el tratamiento de la hepatitis C](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	4 [1-4]
Estudios primarios	10 ensayos aleatorizados [5-14]

Selección de la evidencia

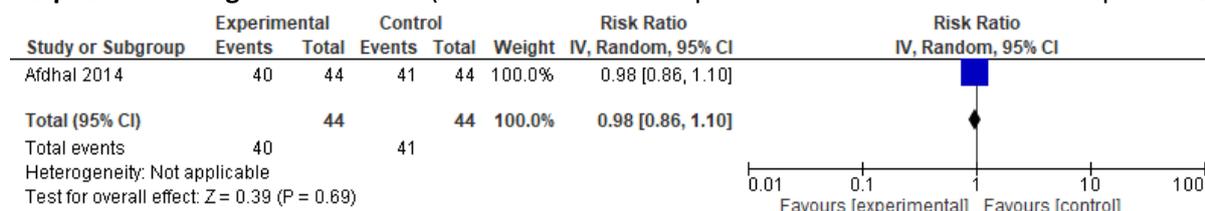
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificándose que sólo uno de los ensayos [12] incluido en dos revisiones sistemáticas [1,4] es relevante para la estimación del efecto, ya que aborda específicamente los componentes de la pregunta priorizada por el panel realizando un análisis por subgrupo de pacientes cirróticos. En el resto de los ensayos la duración del tratamiento fue diferente entre los grupos, o excluyeron a pacientes cirróticos o no entregan la información sobre este subgrupo por separado, por lo que fueron excluidos [5-11, 13-14].

Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que ninguna revisión sistemática entrega un estimador del efecto para los desenlaces de interés. Por lo tanto, se decidió realizar el análisis necesario para construir la tabla de resumen de resultados directamente a partir del estudio [12].

Metanálisis

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



¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Eventos adversos serios



Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA MÁS RIBAVIRINA EN PERSONAS CON HEPATITIS C CRÓNICA CIRRÓTICOS						
Pacientes	Personas cirróticas con hepatitis C crónica.					
Intervención	Ribavirina + antivirales de acción directa (AAD).					
Comparación	Antivirales de acción directa (AAD).					
Desenlaces**	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/ pacientes	CON AAD	CON ribavirina + AAD	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	No fue medido o reportado por el estudio.				--	--
Morbilidad hepática (seguimiento entre 12 a 24 semanas)***	No se encontraron estudios que evalúen morbilidad hepática. Sin embargo, se identificó evidencia indirecta: Un ensayo [12] (88 pacientes) reportó un RR de 0,98 (IC 95% 0,86 a 1,10) para el desenlace respuesta virológica sostenida.				⊕⊕⊕⊖ ² Moderada	Agregar ribavirina a AAD probablemente tiene poco impacto en la morbilidad hepática en personas cirróticas con hepatitis C crónica.
Calidad de vida	No fue medido o reportado por el estudio.				--	--
Eventos adversos serios****	RR 0,48 (0,12, 1,88) -- 1 ensayo [12]/ 434 pacientes	28 por 1000	13 por 1000	Diferencia: 15 menos (25 menos a 25 más)	⊕⊖⊖⊖ ^{1,2,3} Muy baja	Agregar ribavirina a AAD podría disminuir los eventos adversos serios como colecistitis aguda, convulsiones, encefalopatía hepática en personas cirróticas con hepatitis C crónica. Sin embargo, existe considerable incertidumbre dado que la certeza de la evidencia es muy 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** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON AAD + ribavirina** (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.

****Efectos adversos serios tales como colecistitis aguda, convulsión, encefalopatía hepática, protrusión del disco intervertebral, dolor de pecho no cardíaco, espondilolistesis, hemorragia digestiva alta entre otros.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que en el ensayo no fue ciego y no está claro el ocultamiento de la secuencia aleatoria. En el desenlace morbilidad, se decidió no disminuir ya que el sesgo debería beneficiar a la intervención.

² 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. En el caso del desenlace eventos adversos serios, se decidió disminuir pese a que habitualmente los efectos adversos son propios de la intervención, ya que la evidencia proviene de pacientes con mejor condición de salud que la población de interés, por lo cual la estimación del efecto podría no ser igual.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza lleva a una decisión diferente. Además, corresponde a un único estudio por lo cual es esperable que sea impreciso. En el desenlace efectos adversos, se disminuyó un nivel adicional por pocos eventos.

Fecha de elaboración de la tabla: Septiembre, 2019.

REFERENCIAS

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 ribavirin*
- #4 #1 AND #2 AND #3