

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de hepatitis C en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud)

Clinical practice guidelines for the diagnosis and management chronic infection of hepatitis viral C of the Peruvian Health Social Security (EsSalud)

Milagros Davalos^{1,2}, María Cabrera Cabrejos³, César García Delgado⁴, Martín Padilla^{3,5}, Carlos Yanar Pereda Vejarano⁶, Romina Andrea Vera Mujica⁶, Jorge Huaranga-Marcelo², Jose Montes-Alvis², Sergio Goicochea-Lugo², Naysha Becerra-Chauca², Wendy Nieto-Gutierrez², David Garcia-Gomero², Lesly Chavez Rimache², Alejandro Piscocoy^{7,8}, Adrian V. Hernandez⁹, Alvaro Taype-Rondan², Raúl Timaná-Ruiz², Lourdes Carrera Acosta²

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

² Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, EsSalud. Lima, Perú.

³ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

⁴ Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Lima, Perú.

⁵ Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

⁶ Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud. Lima, Perú.

⁷ Hospital Guillermo Kaelin de la Fuente, EsSalud. Lima, Perú.

⁸ Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis, Guías de Práctica Clínica y Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

⁹ Escuela de Farmacia, Universidad de Connecticut. Connecticut, Estados Unidos.

Recibido: 11/08/2021 - Aprobado: 11/12/2021

ORCID: Milagros Davalos: <https://orcid.org/0000-0001-7248-767X>, María Cabrera Cabrejos: <https://orcid.org/0000-0002-3249-9737>, César García Delgado: <https://orcid.org/0000-0002-9280-7543>, Martín Padilla: <https://orcid.org/0000-0002-3585-3666>, Carlos Yanar Pereda Vejarano: <https://orcid.org/0000-0003-2972-7740>, Romina Vera Mujica: <https://orcid.org/0000-0001-5942-4586>, Jorge Huaranga-Marcelo: <https://orcid.org/0000-0001-8116-1137>, Jose Montes-Alvis: <https://orcid.org/0000-0002-9338-2663>, Sergio Goicochea-Lugo: <https://orcid.org/0000-0002-0487-5547>, Naysha Becerra-Chauca: <https://orcid.org/0000-0001-5706-7351>, Wendy Nieto-Gutierrez: <https://orcid.org/0000-0001-8012-1520>, David Garcia-Gomero: <https://orcid.org/0000-0003-1712-1901>, Lesly Chavez Rimache: <https://orcid.org/0000-0001-9987-7475>, Alejandro Piscocoy: <https://orcid.org/0000-0002-4420-2419>, Adrian V. Hernandez: <https://orcid.org/0000-0002-9999-4003>, Alvaro Taype-Rondan: <https://orcid.org/0000-0001-8758-0463>, Raúl Timaná-Ruiz: <https://orcid.org/0000-0003-0693-3445>, Lourdes Carrera Acosta: <https://orcid.org/0000-0002-9590-9027>

RESUMEN

Introducción: El presente artículo resume la guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de Hepatitis C en el Seguro Social del Perú (EsSalud). **Objetivo:** Proveen recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de Hepatitis C en EsSalud. **Métodos:** Se conformó un grupo elaborador de la guía (GEG) que incluyó especialistas y metodólogos. El GEG formuló 4 preguntas clínicas. Se realizó búsquedas sistemáticas de revisiones sistemáticas y estudios primarios en PubMed y Central de Cochrane durante el 2019. Se seleccionó la evidencia para responder a las preguntas clínicas planteadas. La certeza de la evidencia fue evaluada usando la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). El GEG usó la metodología GRADE para revisar la evidencia y formular recomendaciones, los puntos de buena práctica clínica y el flujograma de tratamiento. Finalmente, la GPC fue aprobada con Resolución N° 151-IETSI-ESSALUD-2019. **Resultados:** La presente GPC abordó 4 preguntas clínicas, divididas en cuatro temas: tamizaje, diagnóstico, estadiaje y tratamiento. En base a estas preguntas se formularon 13 recomendaciones (8 fuertes y 5 condicionales), 27 puntos de buena práctica clínica y 1 flujograma de manejo. **Conclusión:** El presente artículo resume la metodología y las conclusiones basadas en evidencias de la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de Hepatitis C en EsSalud.

Palabras clave: Hepatitis C; hepatitis C crónica; Guía de práctica clínica; Medicina basada en la evidencia (fuente: DeCS BIREME).

RESUMEN

Introduction: This article summarizes the clinical practice guidelines (CPG) for the diagnosis and treatment of chronic infection of hepatitis viral C of the Peruvian Health Social Security (EsSalud). **Objective:** To provide clinical recommendations based on evidence for the diagnosis and treatment of chronic infection of hepatitis viral C in EsSalud. **Methods:** A guideline development group (GDG) was established, including medical specialists and methodologists. The GDG formulated 4 clinical questions to be answered in this CPG. Systematic searches of systematic reviews and primary studies (when pertinent) were conducted in PubMed, and Central (Cochrane) during 2019. The evidence was selected to answer each of the clinical questions. The accuracy of the evidence was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology. In periodic work meetings, the GEG used the GRADE methodology to review the evidence and formulate the recommendations, the points of good clinical practice and the treatment flowchart. Finally, the CPG was approved with Resolution No. 151-IETSI-ESSALUD-2019. **Results:** The present CPG addressed 4 clinical questions of four topics: screening, diagnosis, staging and treatment. Based on these questions, 13 recommendations (8 strong recommendations and 5 weak recommendations), 27 points of good clinical practice, and 1 flowchart were formulated. **Conclusion:** This paper summarizes the methodology and evidence-based conclusions from the CPG for for the diagnosis and treatment of chronic infection of hepatitis viral C of the EsSalud. **Keywords:** Hepatitis C; Hepatitis C, chronic; Practice guideline; Evidence-based medicine (source: MeSH NLM).

Citar como: Davalos M, Cabrera Cabrejos M, García Delgado C, Padilla M, Pereda Vejarano CY, Vera Mujica RA, et al. Guía de práctica clínica para el para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de hepatitis C en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(4):275-84. doi: <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2021.414.1262>

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública con más de 71 millones de casos a nivel global, de los cuales, aproximadamente 400 mil fallecen por complicaciones como cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y falla hepática⁽¹⁾. En el Perú, la prevalencia de infección por VHC ha ido en incremento de 0,3% para el año 2000⁽²⁾ a 1,25% para el 2017⁽³⁾, a la vez, se reporta una mortalidad de 0,04 por cada 100 000 habitantes⁽⁴⁾. Los genotipos más frecuentes, en el Perú son los genotipos 1a, 1b, 2b y 3a, y el 85% corresponde al genotipo 1 (65% al subtipo 1a y 15% subtipo al 1b)⁽⁵⁾.

Con respecto al curso de la enfermedad, entre el 50 y 80% de los pacientes infectados desarrolla la forma crónica. De estos, el 30% desarrolla una infección crónica estable; un 40%, una fibrosis hepática progresiva lenta; y el otro 30%, una fibrosis progresiva acelerada del hígado⁽⁶⁾. El subdiagnóstico y el diagnóstico tardío son los principales problemas en el control de la infección, pues, a nivel mundial se considera que solo el 30% de los casos son diagnosticados de manera oportuna⁽⁷⁾. En el Perú los datos de prevalencia reportan un total de 400 000 personas infectadas; sin embargo, según expertos, esta cifra dista mucho del total de pacientes diagnosticados en nuestro sistema de salud⁽²⁾. Por lo expuesto, será relevante la mejoría de estrategias de tamizaje, especialmente, en poblaciones de alto riesgo.

El uso de antivirales de acción directa (AAD) ha demostrado modificar el curso natural de la enfermedad evitando la progresión a fibrosis hepática y reduciendo su morbimortalidad, lo cual, ha sido valorado especialmente en pacientes mayores de 18 años⁽⁸⁾. Sin embargo, al existir múltiples esquemas de tratamiento, surge la necesidad de valorar su eficacia y seguridad en estadios avanzados de fibrosis hepática, en pacientes con o sin tratamiento previo y en escenarios como postrasplante hepático o renal, coinfección con VIH o hepatitis B, o enfermedad renal crónica⁽⁹⁾.

Dado que el diagnóstico oportuno y tratamiento individualizado con AAD, según el escenario clínico, podría reducir la morbilidad y la mortalidad relacionada con la evolución de la infección por VHC, el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer recomendaciones basadas en evidencia para gestionar adecuadamente los procesos y procedimientos asistenciales en la presente condición.

METODOLOGÍA

El procedimiento seguido para la elaboración de la presente GPC está detallado en su versión extensa, la cual puede descargarse de la página web del IETSI

de EsSalud (http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html). En resumen, se aplicó la siguiente metodología:

Conformación del grupo elaborador de la guía local (GEG): Se conformó un GEG, que incluyó metodólogos, médicos gastroenterólogos, infectólogos e internistas.

Formulación de preguntas: En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló 4 preguntas clínicas (Tabla 1), cada una de las cuales pudo tener una o más preguntas PICO (*population, intervention, comparator, outcome*). A su vez, cada pregunta PICO pudo tener uno o más desenlaces (*outcomes*) de interés.

Búsqueda y selección de la evidencia: Para cada pregunta PICO, se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Para ello, durante el 2019 se buscó revisiones sistemáticas (RS) publicadas como artículos científicos (mediante búsquedas sistemáticas en PubMed y Cochrane) o realizadas como parte de una GPC previa (mediante una búsqueda sistemática de GPC sobre el tema) (*Material suplementario 1*). Cuando se encontraron RS de calidad aceptable, se escogió una RS para la toma de decisiones, la cual fue actualizada cuando el GEG lo consideró necesario. Cuando no se encontró ninguna RS de calidad aceptable, se realizó una búsqueda de novo de estudios primarios.

Evaluación de la certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia para cada desenlace de cada pregunta PICO pudo ser alta, moderada, baja, o muy baja (Tabla 2). Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología de *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)⁽¹⁰⁾. Para presentar el resumen de los estudios, se usó tablas de resumen de evidencias (*summary of findings [SoF]*) de GRADE (*Material suplementario 2*).

Formulación de las recomendaciones: El GEG revisó la evidencia seleccionada para cada pregunta clínica en reuniones periódicas, y formuló recomendaciones fuertes o condicionales (Tabla 2) usando la metodología GRADE⁽¹⁰⁾. Para ello, se tuvo en consideración: 1) beneficios y daños de las opciones, 2) valores y preferencias de los pacientes, 3) aceptabilidad por parte de los profesionales de salud, 4) factibilidad de las opciones en los establecimientos de salud de EsSalud, y 5) uso de recursos. Luego de discutir estos criterios para cada pregunta, el GEG formuló las recomendaciones por consenso o por mayoría simple. Se le asignó a cada recomendación el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de los desenlaces críticos de su pregunta.

Puntos de buena práctica clínica: El GEG formuló puntos de buena práctica clínica (BPC), usualmente

Tabla 1. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.

Número*	Enunciado
Pregunta 1: ¿Se debería realizar una prueba de tamizaje a las personas con alto riesgo de tener infección por VHC?	
Rec-1.1	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. (Recomendación fuerte a favor, Certeza moderada)
BPC-1.1	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: <ul style="list-style-type: none"> • 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
BPC-1.2	<ul style="list-style-type: none"> • 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
BPC-1.3	Los pacientes con una prueba de tamizaje positiva serán referidos a gastroenterólogos, infectólogos, nefrólogos y médicos internistas con capacitación en hepatitis C.
BPC-1.4	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.
Pregunta 2: ¿Cuál prueba debería solicitarse para confirmar el diagnóstico de infección por VHC?	
Rec-2.1	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, Certeza baja)
BPC-2.1	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.
Pregunta 3: En los pacientes con infección crónica por el VHC, ¿Cuál prueba debería usarse para determinar el estadiaje de la fibrosis hepática?	
Rec-3.1	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, Certeza baja)
Rec-3.2	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 baja)
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?	
BPC-4.1	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. <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo • Perfil hepático completo • Perfil de coagulación completo más INR • Pruebas de función renal (creatinina sérica para cálculo de la TFG)
BPC-4.2	<ul style="list-style-type: none"> • 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)
BPC-4.3	Para determinar la TFG se usará la fórmula 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-4.4	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 ²) o diálisis, con el fin de optimizar el tratamiento, pero esto no debería retrasar el inicio del mismo.
BPC-4.5	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.
PICO 4.1: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), nunca antes tratados.	
Rec-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. (Recomendación fuerte a favor, Certeza moderada)
BPC-4.1	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.
PICO 4.2: Pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A), antes tratados.	
Rec-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. (Recomendación fuerte a favor, Certeza baja)

Tabla 1. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica. (viene de la pág.).

BPC-4.2	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.
PICO 4.3: Pacientes con infección crónica por el VHC y post-trasplante hepático.	
Rec-4.3	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, Certeza muy baja)
BPC-4.3	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.
PICO 4.4: Pacientes con infección crónica por el VHC y post-trasplante renal.	
Rec-4.4	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, Certeza muy baja)
PICO 4.5: Pacientes con infección crónica por el VHC (F2 a F4) con coinfección por el VIH.	
Rec-4.5	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, Certeza muy baja)
BPC-4.5.1	El tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir puede prescribirse con la mayoría de los antirretrovirales. Sin embargo, está contraindicado con los siguientes antirretrovirales: efavirenz, nevirapina, etravirina.
BPC-4.5.2	El tratamiento con Grazoprevir/Elbasvir no debe ser prescrito con cobicistat, efavirenz, etravirina, nevirapina, ni con algún inhibidor de proteasa.
BPC-4.5.3	La Ribavirina no debe ser empleado con los siguientes fármacos: didanosina, estavudina, ni zidovudina.
BPC-4.5.4	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.
PICO 4.6: Pacientes con infección crónica por VHC u coinfección por VHB.	
Rec-4.6	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 muy baja)
BPC-4.6.1	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-4.6.2	En pacientes con coinfección de VHB/VHC con cirrosis, administrar terapia dual para VHB en caso tenga ADN de VHB detectable.
BPC-4.6.3	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-4.6.4	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.
PICO 4.7: 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.	
Rec-4.7	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 1.73m2) o diálisis; recomendamos usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas. (Recomendación fuerte a favor, Certeza muy baja)
BPC-4.7.1	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 1.73m2) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 16 semanas.
BPC-4.7.2	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 1.73m2) o diálisis; se debe usar el esquema Grazoprevir/Elbasvir por 12 semanas.
PICO 4.8: Pacientes con infección crónica por VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C).	
Rec-4.8.1	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, Certeza muy baja)
Rec-4.8.2	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, Certeza baja)
BPC-4.8.1	En pacientes candidatos a ribavirina, la dosis inicial de ribavirina puede ser 600 mg al día, e ir aumentando según tolerancia.
BPC-4.8.2	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-4.8.3	En pacientes con cirrosis descompensada o en pacientes con antecedentes de descompensación no se debe indicar tratamientos que contengan un inhibidor de proteasa.
BPC-4.8.4	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-4.8.5	Estos pacientes deben ser manejados en hospitales nivel III y IV.

* Número de recomendación (R) y de punto de buena práctica clínica (BPC).

** Punto de buena práctica clínica (BPC).

*** La certeza de la evidencia solo se establece para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

Tabla 2. Significado de los niveles de certeza de la evidencia y de la fuerza de la recomendación.

Categorías	Significado
Certeza de la evidencia	
(⊕⊕⊕⊕) Alta	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
(⊕⊕⊕○) Moderada	Es moderadamente probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente
(⊕⊕○○) Baja	Nuestra confianza en el efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser sustancialmente diferente al efecto estimado
(⊕○○○) Muy baja	Nuestra confianza en el efecto es pequeña. El verdadero efecto probablemente sea sustancialmente diferente al efecto estimado
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte	El GEG considera 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”
Recomendación Condicional	El GEG considera que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales podría optar por no aplicarlas en alguna población particular, siempre que sea justificado. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”

en base a su experiencia clínica. Los puntos BPC se presentan en la Tabla 2 y su justificación se halla disponible en la versión extensa de la presente GPC.

Revisión por expertos externos: La presente GPC fue revisada en reuniones con médicos especialistas representantes de otras instituciones y tomadores de decisiones. Asimismo, su versión extensa fue enviada por vía electrónica a expertos externos para su revisión (mencionados en la sección de agradecimientos). El GEG tuvo en cuenta los resultados de estas revisiones para modificar las recomendaciones finales.

Aprobación de la GPC: La presente GPC fue aprobada para su uso en EsSalud, con Resolución N° 151-IETSI-ESSALUD-2019.

Actualización de la GPC: La presente GPC tiene una vigencia de tres años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a realizar una RS de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión.

Recomendaciones

La presente GPC abordó 4 preguntas clínicas sobre tamizaje, diagnóstico, estadiaje y tratamiento. En base a dichas preguntas se formularon 13 recomendaciones (8 fuertes y 5 condicionales), 27 BPC, y 01 flujograma de tratamiento (Tabla 1, Figura 1).

La presente GPC se enfoca en pacientes mayores de 18 años con infección crónica por hepatitis C. En estas personas se abordó la realización de la prueba de tamizaje serológica (*pregunta 1*), el uso de la prueba cuantitativa de RNA viral (*pregunta 2*), el uso del índice

APRI y/o del FIB-4 para estadiaje (*pregunta 3*) y el uso de terapias antivirales de acción directa (*pregunta 4*).

A continuación, se expondrá las recomendaciones para cada pregunta clínica, así como un resumen del razonamiento seguido para llegar a cada recomendación. Todos los enunciados (recomendaciones o BPC) se encuentran enumerados en la Tabla 1, por lo cual en el texto solo se mencionará el número del enunciado al cual se hace referencia. Los datos numéricos de los beneficios y daños para cada pregunta se exponen en las tablas SoF, que se pueden consultar en el *Material suplementario 2*.

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

Se encontraron 5 RS y se consideró la RS de la Guía de la OMS ⁽¹¹⁾ para responder a esta pregunta debido que fue de buena calidad, la búsqueda fue relativamente reciente e incluyó un mayor número de estudios. La RS incluyó 16 estudios observacionales (EO) que evaluaron el uso de tamizaje de infección crónica por VHC. Se encontró que la probabilidad de encontrar un caso positivo 2, 31 veces mayor cuando se realiza un tamizaje en un paciente de alto riesgo.

Realizar una prueba de tamizaje podría ser útil para identificar pacientes con infección crónica por VHC ya que usualmente es asintomática. El GEG tomó en cuenta que realizar la prueba de tamizaje riesgo implicaría una disminución de daños por la progresión a fibrosis hepática en grupos de alto. Por lo cual, se decidió emitir una recomendación a favor de realizar una prueba de tamizaje en pacientes con alto riesgo de infección por el VHC.

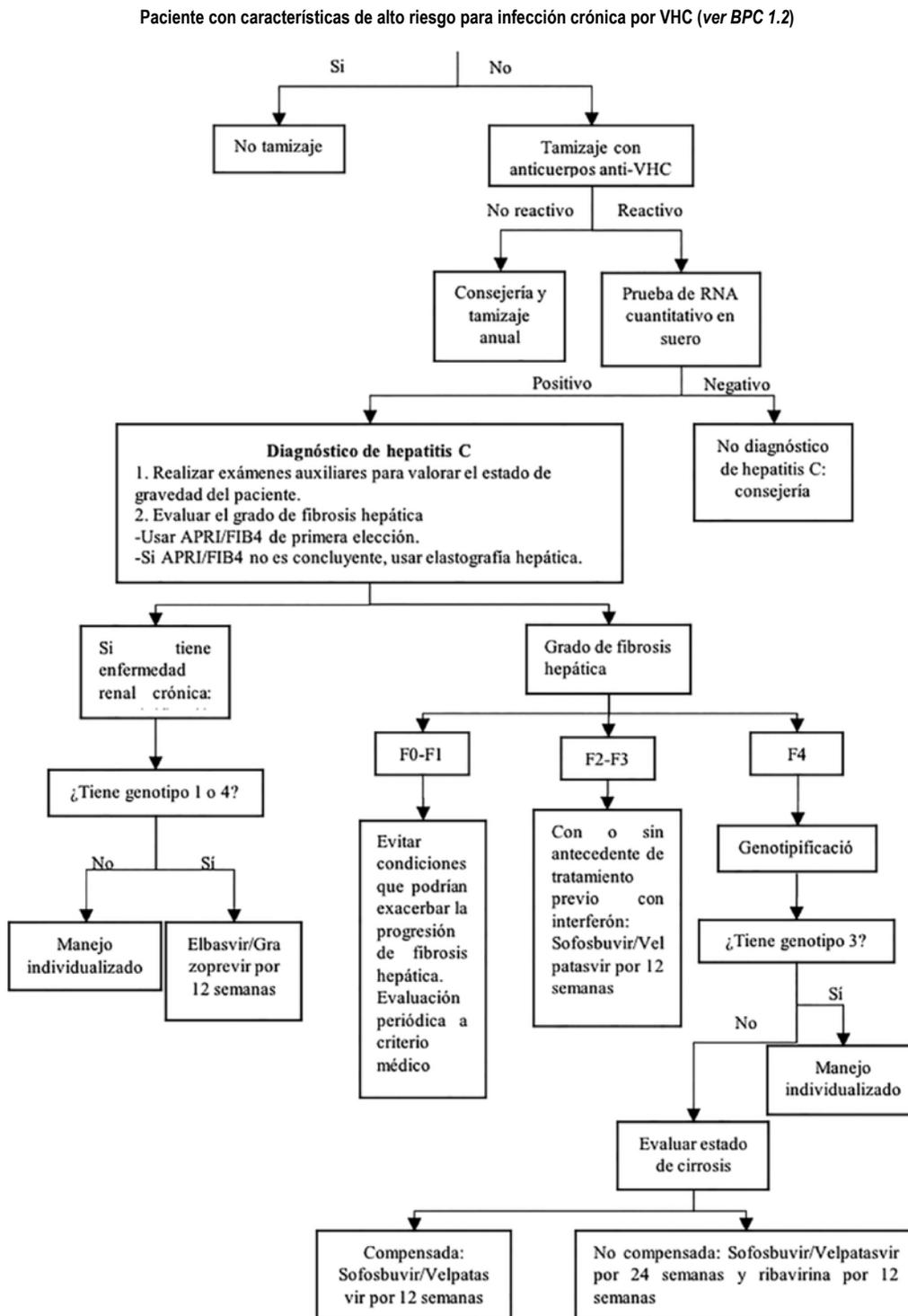


Figura 1. Flujograma de tamizaje, diagnóstico y tratamiento.

A pesar de que la certeza de la evidencia fue baja, se consideró que el tamizaje es menos costoso cuando se realiza en pacientes de alto riesgo al implicar un menor número de pruebas con respecto a cuando se realiza en población general. Además de ser relativamente factible

y aceptado por la mayoría de los pacientes con riesgo alto de infección por el VHC y por los especialistas, por lo cual, se decidió emitir una recomendación fuerte. En la BPC 1,2 de la Tabla 1 se define a los pacientes de alto riesgo.

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

Se consideró a la RS de la guía de la OMS 2015⁽⁸⁾, por ser la única que respondió a la pregunta e incluyó 4 estudios observacionales realizados en pacientes con tamizaje positivo para VHC que evaluaron la sensibilidad de las pruebas de RNA cualitativas y cuantitativas para detectar el RNA viral en sangre, pero no se realizó metaanálisis debido a que las poblaciones eran heterogéneas, y no todos usaron la misma prueba de referencia. Dentro de los estudios incluidos, se reportó que las sensibilidades tanto de la prueba cuantitativa como de la cualitativa, fueron superiores al 87%, siendo ligeramente mayor para la prueba cuantitativa.

Dado que la prueba cualitativa aporta menos información y parece tener menor sensibilidad que la prueba cuantitativa; se decidió formular una recomendación a favor de realizar la prueba cuantitativa para confirmar el diagnóstico de infección crónica por el VHC.

A pesar de que la certeza de la evidencia fue muy baja en términos de sensibilidad y especificidad para elegir una prueba sobre otra, pero dado que la prueba cualitativa implicaría un similar uso de recursos que la prueba cuantitativa, además de ser igualmente factible y aceptado por los médicos y pacientes, pero considerando que la prueba cuantitativa aporta más información, el GEG consideró que el uso de la prueba cualitativa no sería justificable, por lo cual, se decidió emitir una recomendación *fuerte* para el uso de las pruebas cuantitativas.

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

Para conocer el estadiaje de fibrosis hepática se pueden utilizar pruebas invasivas y no invasivas. La prueba de referencia y considerada como estándar de oro es la biopsia hepática que frecuentemente se basa en el sistema Metavir⁽¹²⁾. Sin embargo, debido a que la biopsia es una prueba con alto uso de recursos y potenciales daños, se suelen utilizar pruebas no invasivas tales como APRI⁽¹³⁾ (índice AST/plaquetas), el índice AST/ALT⁽¹⁴⁾, el índice FIB-4⁽¹⁵⁾ y el fibrotest⁽¹⁶⁾. Estas pruebas utilizan como referencia el estadiaje con el sistema Metavir para la determinación de sus puntos de corte considerando un Metavir \geq F2 para fibrosis significativa y un Metavir \geq F4 para cirrosis.

Se encontraron 5 RS y se consideró la RS de la OMS del 2016⁽¹⁷⁾ por ser la de mayor calidad y considerar un mayor número de estudios. Esta RS valoró la sensibilidad y especificidad para determinar el estadiaje de fibrosis hepática e incluyó 207 estudios observacionales. En los metaanálisis de esta RS se encontró que las 3 pruebas

con mejor precisión para determinar el estadiaje de fibrosis hepática fueron el APRI, FIB-4 y elastografía hepática. La elastografía hepática goza de mayor sensibilidad y especificidad que APRI, FIB-4, y estas 2 pruebas tienen una sensibilidad y especificidad similar.

Considerando que las sensibilidades y especificidades del APRI y el FIB/4 fueron similares; sin embargo, la elastografía hepática incurre en un uso alto de recursos en comparación con las otras 2 pruebas, se decidió formular una recomendación a favor de realizar el APRI y/o FIB-4 como primeras pruebas para evaluar el estado de fibrosis hepática y en caso de existir duda o no poder aplicar el APRI y/o FIB-4 se realizaría la elastografía hepática.

A pesar de que la certeza de la evidencia es baja a moderada para ambas pruebas, puesto que el uso de APRI y/o FIB-4 es más factible e implica un menor uso de recursos en comparación con la elastografía hepática; se decidió emitir una recomendación *fuerte* para el uso del APRI y/o FIB-4 y *condicional* para el uso del elastografía hepática.

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?

Actualmente existen múltiples estrategias terapéuticas con antivirales de acción directa (AAD) para el manejo de VHC cuya eficacia podría variar de acuerdo con el estadio de enfermedad, comorbilidades, falla virológica previa, y trasplante hepático o renal previo⁽¹⁸⁾.

En el 2018, IETSI realizó un análisis de impacto presupuestal para comparar el uso de recursos de los AAD. En este análisis se concluyó que, con respecto a los AAD que se usan en los pacientes sin hemodiálisis, la combinación Sofosbuvir/Velpatasvir incurrió en menor uso de recursos; y con respecto a los pacientes en hemodiálisis, la combinación Grazoprevir/Elbasvir incurrió en menor uso de recursos⁽¹⁹⁾.

Para esta pregunta clínica se realizaron ocho preguntas PICO en diferentes escenarios, para todos los casos se realizó una búsqueda de evidencia, como se cita a continuación:

Preguntas 4.1-4.6: Pacientes sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A) nunca antes tratados, sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A) antes tratados, post-trasplante hepático, post-trasplante renal, coinfección por VIH, coinfección por VHB

En la búsqueda sistemática de evidencia se encontró:

- para pacientes sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A) nunca antes tratados: 03 RS⁽²⁰⁻²²⁾.

- para pacientes sin cirrosis (F2 a F3) o cirrosis compensada (F4 y Child A) antes tratados: 03 RS ⁽²⁰⁻²²⁾.
- para pacientes en post-trasplante hepático: 05 ECA ⁽²³⁻²⁷⁾.
- para pacientes en post-trasplante renal: 03 ECA ⁽²⁸⁻³⁰⁾.
- para pacientes con coinfección por VIH: 06 ECA ⁽³¹⁻³⁶⁾.
- para pacientes con coinfección por VHB: 01 RS ⁽³⁷⁾.

En los estudios se encontró una proporción de respuesta viral sostenida (RVS) mayor a 90% para la mayoría de los AAD. Así mismo, la prevalencia de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue baja en todos los AAD.

Los AAD evaluados tuvieron similar eficacia y seguridad. Sin embargo, la terapia con Sofosbuvir/Velpatasvir fue la menos costosa en la evaluación de uso de recursos. Por ello se decidió formular una recomendación a favor del uso de Sofosbuvir/Velpatasvir en estos pacientes. A pesar de que la certeza de evidencia fue muy baja, pero teniendo en cuenta que el uso de los otros esquemas más costosos no se justificaría a la luz de la evidencia se decidió emitir una recomendación *fuerte*.

Pregunta 4.7: Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) o diálisis

Para esta población especialmente en VHC genotipos 1 o 4, luego de la búsqueda sistemática, se encontró una RS ⁽²¹⁾ para valorar el esquema Glecaprevir/Pibrentasvir y 5 ECA ⁽³⁸⁻⁴²⁾ para los esquemas Grazoprevir/Elbasvir y Viekira, a partir de los cuales, se concluye que los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir presentan similar eficacia mientras que el esquema Viekira una menor eficacia. Así mismo, los efectos adversos se aprecian comparables entre los esquemas de Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir, mientras que en el esquema Viekira se aprecia una ligera tendencia a mayores eventos adversos. Ninguno de los esquemas presentó eventos adversos serios relacionados con la droga. Así el GEG consideró que los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir presentan buen balance de riesgo/beneficio.

Se consideró que los esquemas Glecaprevir/Pibrentasvir y Grazoprevir/Elbasvir ofrecen el mejor balance riesgo/beneficio y que el esquema Grazoprevir/Elbasvir es el menos costoso ⁽¹⁹⁾. Por ello, el GEG consideró realizar una recomendación a favor de Grazoprevir/Elbasvir en pacientes con ERC (TFG < 30 ml/min por 1.73m²) y VHC genotipo 1 o 4. A pesar de que la certeza de evidencia fue muy baja, pero considerando que el uso de los otros esquemas más costosos no se justificaría con la evidencia disponible, se decidió emitir una recomendación *fuerte*.

PICO 4.8: Cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C)

Para esta población, luego de la búsqueda sistemática, se encontraron cinco RS, de las cuales se seleccionaron dos ^(43,44), por ser las de mejor calidad metodológica. La evidencia encontrada concluye que el esquema con Sofosbuvir/Velpatasvir con o sin ribavirina tuvo una mejor RVS a las 12 semanas y una mejora importante de la calidad de vida con respecto a los otros esquemas con AAD en pacientes con genotipo de VHC diferente al genotipo 3. Por otra parte, el esquema de Sofosbuvir/Velpatasvir tuvo una menor frecuencia de eventos adversos con respecto al esquema de Sofosbuvir/Velpatasvir con ribavirina y otros AAD.

Considerando que el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir con o sin ribavirina, presentan una alta frecuencia de RVS a las 12 semanas y una frecuencia de eventos adversos aceptable y esperada según el estadio de enfermedad hepática, se decidió formular una recomendación a favor del uso de Sofosbuvir/Velpatasvir por 24 semanas o Sofosbuvir/Velpatasvir más ribavirina por 12 semanas en pacientes con genotipo de VHC diferente al genotipo 3. A pesar de que la calidad de la evidencia fue baja, debido a que el uso de los otros esquemas más costosos no se justificaría con la evidencia disponible, se decidió emitir una recomendación *fuerte* para el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir. Sin embargo, considerando que la certeza fue baja y que en nuestro medio es difícil encontrar ribavirina y la factibilidad podría verse seriamente afectada, se decidió emitir una recomendación condicional para el uso de Sofosbuvir/Velpatasvir más ribavirina.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la realización de la guía. Jorge Huaranga-Marcelo, Jose Montes-Alvis, Sergio Goicochea-Lugo, Naysha Becerra-Chauca, Wendy Nieto-Gutierrez, David Garcia-Gomero, Lesly Chavez Rimache, Adrian V. Hernandez y Alejandro Piscocoya se encargaron de las búsquedas sistemáticas, la evaluación de calidad de los estudios y la evaluación de la certeza de la evidencia para cada pregunta. David Garcia-Gomero, Jose Montes-Alvis y Alvaro Taype-Rondan redactaron la primera versión del artículo. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

Conflictos de interés: Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener ningún conflicto de interés financiero o no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

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

Agradecimientos:

Agradecemos al Dr. Oscar Alfredo Beltrán Galvis, de la Unidad de Gastroenterología y Grupo de Hepatología y Trasplante Hepático de la Fundación Cardioinfantil (FCI) e Instructor asistente de la Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia) por la revisión realizada a la presente guía.

Material suplementario: Disponible en la versión electrónica de la Rev Gastroenterol Peru.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization (WHO). Global hepatitis report [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en>
- Montes P. Hepatitis C: retos pendientes. Rev Gastroenterol Peru. 2014; 34(3):187-188.
- Alvarez Liliana, Tejada-Llacsca Paul Jesús, Melgarejo-García Giannina, Berto Gabriel, Montes Teves Pedro, Monge Eduardo. Prevalencia de hepatitis B y C en el banco de sangre de un hospital en Callao, Perú. Rev Gastroenterol Peru. 2017;37(4):346-349.
- Colichon Yerosh A, Figueroa R, Moreno A, Zumaeta E, Ferrandiz J, Busalleu A, et al. [Serologic prevalence of HCV antibodies in health personnel in Peru]. Rev Gastroenterol Peru. 2004;24(1):13-20.
- Davalos Moscol M. [Epidemiology of hepatitis C virus in Peru and Latin America]. Rev Gastroenterol Peru. 2009;29(4):347-54.
- Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. Hepatol Int. 2012;6(4):684-95. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
- Szabo SM, Bibby M, Yuan Y, Donato BM, Jiménez-Mendez R, Castañeda-Hernández G, et al. The epidemiologic burden of hepatitis C virus infection in Latin America. Ann Hepatol. 2012;11(5):623-35. doi: 10.1016/S1665-2681(19)31435-8.
- World Health Organization (WHO). Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Davalos Moscol Milagros, Tagle Arróspide Martín, Padilla Machaca Martín, Montes Teves Pedro. Experiencia peruana en el tratamiento de hepatitis crónica C con las nuevas drogas antivirales de acción directa. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(1):45-54.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
- Aspinall EJ, Doyle JS, Corson S, Hellard ME, Hunt D, Goldberg D, et al. Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2015;30(2):115-29. doi: 10.1007/s10654-014-9958-4.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol. 1995;22(6):696-9. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology. 2003;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
- Sheth SC, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. The Am J Gastroenterol. 1998;93(1):44-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.044_c.x.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. Hepatology. 2006;43(6):1317-25. doi: 10.1002/hep.21178.
- Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antonioti G, Benche-trit D, Cart-Lamy P, et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. Comp Hepatol. 2002;1(1):3. doi: 10.1186/1476-5926-1-3.
- 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. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):726-35. doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
- van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. Jama. 2012;308(24):2584-93. doi: 10.1001/jama.2012.144878.
- Instituto de evaluación de tecnología en salud e investigación. Análisis de impacto presupuestal. Esquemas combinados de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por el virus de hepatitis C [Internet]. Lima: EsSalud; 2018 [citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/directivas/DICT_14_SDEPFYOTS_DETETS_2017.pdf
- Pisaturo M, Russo A, Onorato L, Coppola N. Efficacy of 12-weeks velpatasvir plus sofosbuvir-based regimen in hcv-naïve subjects with mild fibrosis: a meta-analysis. Acta Biomed. 2019;90(2):187-196. doi: 10.23750/abm.v90i2.8374.
- 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. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(6):780-789. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.07.005.
- Zoratti M, Organization WH. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection: web annex 3.1: adult hepatitis C virus treatment systematic review. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado el 12 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277215>
- 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. 2018;68(4):1298-307. doi: 10.1002/hep.30046.
- 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. J Hepatol. 2018;69(3):603-607. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.039.
- 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. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
- Manns M, Samuel D, Kane 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. Lancet Infect Dis. 2016;16(6):685-697. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00052-9.
- 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. 2016;63(5):1493-505. doi: 10.1002/hep.28446.
- 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;166(2):109-117. doi: 10.7326/M16-1205.
- Reau NA-O, Kwo PY, Rhee S, Brown RS Jr., Agarwal KA-OX, Angus P, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2018;68(4):1298-1307. doi: 10.1002/hep.30046.
- Duerr MA-OX, 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.* 2019;20(1):36. doi: 10.1186/s12882-019-1218-0.
31. Wyles D, Brau N, Kottlilil 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.* 2017;65(1):6-12. doi: 10.1093/cid/cix260.
 32. 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.* 2018;67(7):1010-7. doi: 10.1093/cid/ciy220.
 33. 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. *N Engl J Med.* 2015;373(8):714-25. doi: 10.1056/NEJMoa1503153.
 34. 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.* 2015;2(8):e319-27. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00114-9.
 35. 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. *N Engl J Med.* 2015;373(8):705-13. doi: 10.1056/NEJMoa1501315.
 36. 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.* 2015-31;313(12):1223-31. doi: 10.1001/jama.2015.1328.
 37. 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. *Hepatology.* 2017;66(1):13-26. doi: 10.1002/hep.29109.
 38. 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. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1448-55. doi: 10.1056/NEJMoa1704053.
 39. 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. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):566-75. doi: 10.1007/s00535-017-1396-0.
 40. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):585-94. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4.
 41. 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. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):585-94. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30116-4.
 42. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.078.
 43. Guarino M, Morisco F, Valvano MR, Ippolito AM, Librandi M, Andriulli N, et al. Systematic review: interferon-free regimens for patients with HCV-related Child C cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(9):1193-200. doi: 10.1111/apt.14017.
 44. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):637-48. doi: 10.7326/M16-2575.

Correspondencia:

Lourdes Carrera Acosta
 Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación,
 EsSalud.
 Jirón Domingo Cueto 109, Jesús María, Lima, Perú.
 Teléfono: +51-1-265 6000 anexo: 1953
 E-mail: lourdes.carrera@essalud.gob.pe