



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES PARA LA ATENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

JULIO 2018

DIRECTRICES



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

DIRECTRICES PARA LA ATENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LAS PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

JULIO 2018

DIRECTRICES

Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C
ISBN: 978-92-75-32037-2

© **Organización** Panamericana de la Salud 2018

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si se hace una adaptación de la obra, incluso traducciones, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: "La presente adaptación no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la adaptación. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante".

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Forma de cita propuesta. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Catalogación (CIP): Puede consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias. Para comprar publicaciones de la OPS, véase www.publications.paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros. Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	VI
ABREVIATURAS Y SIGLAS	IX
GLOSARIO DE TÉRMINOS	XI
RESUMEN EJECUTIVO	XII
CAPÍTULO 1. ALCANCE Y OBJETIVOS	1
1.1 Objetivos	1
1.2 Nuevos avances y justificación de la actualización de las directrices	1
1.3 Público destinatario	2
1.4 Alcance de las directrices	3
1.5 Directrices relacionadas	3
1.6 Principios orientadores	3
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	4
2.1 El reto de la eliminación del VHC	4
2.1.1 Evolución natural de la infección por el VHC	5
2.1.2 Evolución natural de la coinfección por el VIH y el VHC	6
2.1.3 Vías de transmisión	7
2.2 Antivirales de acción directa	8
2.2.1 Resumen de las asociaciones de AAD pangenotípicas actualmente disponibles	8
2.3 Acceso a los antivirales de acción directa	9
CAPÍTULO 3. MÉTODOS	10
3.1 Proceso de elaboración de las directrices de la OMS	10
3.2 Formulación de recomendaciones	10
3.3 Funciones	11
3.4 Declaraciones de intereses y manejo de los conflictos de intereses	11
3.5 Difusión y actualización de las directrices	12
3.6 Evidencia en la que se basaron las recomendaciones	13
3.6.1 Revisiones sistemáticas y metanálisis	13
3.6.2 Modelización	13
3.6.3 Encuesta de viabilidad	13
3.6.4 Análisis de costo-efectividad	14
3.6.5 Valores y preferencias	14

CAPÍTULO 4. RECOMENDACIONES	15
4.1 Tratamiento con agentes antivirales de acción directa: cuándo comenzar el tratamiento	15
4.1.1 Resumen de la evidencia	15
4.1.2 Justificación de la recomendación	17
4.1.3 Consideraciones relativas a la aplicación	22
4.1.4 Lagunas existentes en la investigación	22
4.2 El tratamiento de adultos con agentes antivirales de acción directa: qué tratamiento utilizar	23
4.2.1 Resumen de la evidencia	23
4.2.2 Justificación de la recomendación	25
4.2.3 Consideraciones relativas a la aplicación	27
4.2.4 Lagunas existentes en la investigación	27
4.3 Tratamiento de los adolescentes (12-17 años de edad) y aplazamiento del tratamiento en los niños (<12 años de edad)	27
4.3.1 Fundamento	28
4.3.2 Resumen de la evidencia	29
4.3.3 Justificación de las recomendaciones	30
4.3.4 Consideraciones relativas a la aplicación	32
4.3.5 Lagunas existentes en la investigación	33
CAPÍTULO 5. CONSIDERACIONES CLÍNICAS	34
5.1 Evaluación clínica previa al tratamiento en las personas con infección por el VHC	35
5.1.1 Interacciones farmacológicas	36
5.1.2 Vigilancia de la posible toxicidad del tratamiento	37
5.1.3 Seguimiento de la respuesta al tratamiento	38
5.2 Consideraciones clínicas para grupos poblacionales específicos	38
5.2.1 Personas con coinfección por el VIH y el VHC	38
5.2.2 Personas con coinfección por el VHB y el VHC	39
5.2.3 Personas con cirrosis	39
5.2.4 Personas con enfermedad renal crónica	40
5.2.5 Personas con coinfección por el VHC y tuberculosis	40
5.2.6 Retratamiento de las personas con un fallo del tratamiento con AAD	41
CAPÍTULO 6. PRESTACIÓN DE SERVICIOS SIMPLIFICADA PARA UNA ESTRATEGIA DE SALUD PÚBLICA DE PRUEBAS DE DETECCIÓN, ATENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC	42
6.1 Planificación nacional para la eliminación del VHC	43
6.2 Algoritmos sencillos y estandarizados	43
6.3 Estrategias para fortalecer la vinculación de las pruebas de detección con la atención	43
6.4 Integración de las pruebas de detección, la atención y el tratamiento	44
6.4.1 Realización de pruebas de detección de la infección por el VHC en diferentes entornos	45
6.4.2 Integración del diagnóstico de la hepatitis en las plataformas de diagnóstico y los servicios de análisis de laboratorio usados para otras infecciones	45

6.4.3 Prestación de servicios integrada para la atención, la prevención y el tratamiento	46
6.5 Servicios descentralizados	46
6.5.1 Tareas compartidas	47
6.5.2 Atención y tratamiento diferenciados para el VHC	47
6.6 Participación de la comunidad y grupos de apoyo mutuo para abordar la estigmatización y la discriminación en la población general	49
6.7 Estrategias para una gestión de compras y suministros de medicamentos y medios de diagnóstico más eficiente	50
6.8 Sistemas de datos para supervisar la calidad y la cascada de la atención de salud	52

CAPÍTULO 7. CONSIDERACIONES DE SALUD PÚBLICA PARA GRUPOS POBLACIONALES ESPECÍFICOS **53**

7.1 Personas que se inyectan drogas	54
7.1.1 Fundamento	54
7.1.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios	54
7.2 Personas encarceladas o que se encuentran en otros entornos cerrados	55
7.2.1 Fundamento	55
7.2.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios	56
7.3 Pueblos indígenas	57
7.3.1 Fundamento	57
7.3.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios	57
7.4 Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres	57
7.4.1 Fundamento	57
7.4.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios	58
7.5 Trabajadores sexuales	58
7.5.1 Fundamento	58
7.5.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios	58

BIBLIOGRAFÍA **59**

ANEXOS **79**

ANEXO 1: Declaraciones de intereses: Grupo de elaboración de directrices	80
ANEXO 2: Declaraciones de intereses: Grupo de Examen externo	83

Anexos en Internet

Anexo 1: Cuadro de toma de decisiones, pregunta PICO sobre cuándo tratar
Anexo 2: Cuadro de toma de decisiones, pregunta PICO sobre cómo tratar
Anexo 3.1: Revisión sistemática del tratamiento del VHC en adultos
Anexo 3.2: Revisión sistemática del tratamiento del VHC en adultos; evidencia de apoyo
Anexo 4: Análisis de modelos
Anexo 5: Resumen de las pautas de tratamiento pangénóticas disponibles
Anexo 6: Cuadro de toma de decisiones, pregunta PICO sobre niños y adolescentes
Anexo 7: Encuestas de valores y preferencias
Anexo 8: Resumen de los cuadros de resultados

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas de diversa formación y distintas áreas de especialidad que han contribuido a la elaboración de estas directrices. La OMS les agradece sinceramente el tiempo y el apoyo que han dedicado a ello.

Grupo de elaboración de directrices

Los presidentes del Grupo de Elaboración de Directrices fueron Saeed Sadiq Hamid (Universidad y Hospital Aga Kahn, Pakistán) y Karla Thornton (Universidad de Nuevo México, Estados Unidos). Roger Chou (Universidad de Salud y Ciencia de Oregon, Estados Unidos) fue el metodólogo de las directrices.

Formaron parte del Grupo de Elaboración de Directrices los siguientes expertos: Evaldo Stanislau Affonso Araújo (Universidad de São Paulo, Hospital das Clinicas, Enfermedades Infecciosas, Brasil); Rakesh Aggarwal (Instituto de Posgrado de Ciencias Médicas Sanjay Gandhi, India); Anton Basenko (Alianza para la Salud Pública, Ucrania); Davaadorj Duger (Universidad Nacional de las Ciencias Médicas, Mongolia); Manal Hamdy El-Sayed (Universidad de Ain Shams, Egipto); Charles Gore (Alianza Mundial contra la Hepatitis, Reino Unido; actualmente en Medicines Patent Pool, Suiza); Azumi Ishizaki (Universidad Kanazawa, Japón y Hanoi, Viet Nam); Giten Khwairakpam (TREAT Asia/AmFAR, Tailandia); Olufunmilayo Lesi (Universidad de Lagos, Nigeria); Niklas Luhmann (Médecins du Monde, Francia); Constance Mukabatsinda (Hospital Docente de la Universidad de Kigali, Rwanda); Francesco Negro (Hospitales de la Universidad de Ginebra, Suiza); David R. Nelson (Universidad de Florida, Estados Unidos); Ponsiano Ocamá (Universidad de Makerere, Uganda); Jürgen Rockstroh (Universidad de Bonn, Alemania); Regina Tiolina Sidjabat, Ministerio de Salud, Indonesia; Tracy Swan (consultor independiente, Estados Unidos); Emma Thomson (Universidad de Glasgow, Reino Unido); Alexander Thompson (Hospital St Vincent, Australia); Lai Wei (Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Peking, China); Stefan Wiktor (Universidad de Washington, Seattle, Estados Unidos).

Grupo de examen de expertos externos

Los siguientes expertos actuaron como revisores externos de la propuesta del documento de directrices: Francisco Averhoff (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos); Graham Cooke (Imperial College London, Reino Unido); Benjamin Cowie (Centro Colaborador de la OMS para la Hepatitis Vírica, Hospital Real de Melbourne, Australia); Sharon Hutchinson (Universidad de Caledonia de Glasgow, Reino Unido); María Cassia Mendes Correa (Ministerio de Salud, Brasil); Christian Ramers (Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud, Estados Unidos); Trevor Stratton (Red Canadiense Autóctona del Sida, Canadá); Karin Timmermans (UNITAID, Suiza); Takaji Wakita (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, Japón).

Grupo de orientación de la OMS

Marc Bulterys, Philippa Easterbrook, Nathan Ford, Judith van Holten, Yvan Hutin, Françoise Renaud (Departamento de VIH), Peter Beyer, Nicola Magrini (Departamento de Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales), Nick Walsh (Oficina Regional de la OMS para la Región de las Américas).

Personal y consultores de la OMS

Los siguientes funcionarios y consultores de la OMS colaboraron en la elaboración de estas directrices: Philippa Easterbrook, Tomoyuki Hayashi, Judith van Holten, Yvan Hutin, (Departamento de VIH/Programa Mundial contra la Hepatitis), Nathan Ford (Departamento de VIH), Nick Walsh (Oficina Regional de la OMS para las Américas), Po-Lin Chan (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), Antons Mozalevskis (Oficina Regional de la OMS para Europa), y Lydia Kawanguzi, Laurent Poulain y Elleanie Tewolde aportaron un apoyo administrativo.

Coordinación general y redacción

Marc Bulterys (Departamento de VIH/Programa Mundial contra la Hepatitis, OMS) coordinó el proceso general de elaboración de las directrices con el apoyo de Judith van Holten (consultora de la OMS) y Yvan Hutin (Departamento de VIH/Programa Mundial contra la Hepatitis, OMS), bajo la dirección de Andrew Ball y Gottfried Hirnschall (Departamento de VIH, OMS). Tracy Swan (consultor independiente, Estados Unidos) redactó el primer borrador de las directrices con aportaciones de Philippa Easterbrook, Judith van Holten, Yvan Hutin, Niklas Luhmann, Jürgen Rockstroh, Karla Thornton y Nick Walsh. La versión final fue corregida por Bandana Malhotra.

Equipos de examen de la evidencia

Quisiéramos dar las gracias a los siguientes investigadores por la realización de las revisiones sistemáticas, los perfiles de la evidencia y la clasificación GRADE de las recomendaciones.

Revisión sistemática de la eficacia y la seguridad del tratamiento: Michael Zoratti (Zoratti HEOR Consulting, Oakville, Canadá).

Revisión sistemática de las manifestaciones extrahepáticas: Patrice Cacoub (Departamento de Medicina Interna, Hospital La Pitié-Salpêtrière, Francia), Judith van Holten (Departamento de VIH/Programa Mundial contra la Hepatitis).

Análisis de costo-efectividad: Lauren Cipriano (Ontario, Canadá) y Jeremy Goldhaber-Fiebert (Universidad de Stanford, Estados Unidos).

Modelización de la repercusión del tratamiento del VHC como prevención: Peter Vickerman (Universidad de Bristol, Reino Unido).

Grupo consultivo sobre la hepatitis C en niños y adolescentes: Giuseppe Indolfi, jefe de equipo (Hospital Pediátrico Meyer de la Universidad de Florencia, Italia); Philippa Easterbrook, Marc Bulterys (Departamento de VIH/Programa Mundial contra la Hepatitis); Po-Lin Chan (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental); Mei Hwei Chang (Universidad Nacional de Taiwán y Hospital Pediátrico, Taipei, Taiwán); Geoffrey Dusheiko (University College London, Reino Unido); Manal H. El-Sayed (Universidad Al-Shams, El Cairo, Egipto); Carlo Giaquinto (Universidad de Padua, Italia); Maureen Jonas (Universidad de Harvard, Boston, Estados Unidos); Tammy Meyers (Universidad de Hong Kong, China); Martina Penazzato (Departamento de VIH, OMS); George Siberry (Oficina del Coordinador Mundial del Sida, Washington, D.C., Estados Unidos); Claire Thorne (University College London, Reino Unido); Nick Walsh (Organización Panamericana de la Salud); Stephan Wirth (Universidad de Witten-Herdecke, Alemania).

Financiamiento

El financiamiento para la elaboración de estas directrices lo proporcionaron los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos; UNITAID, Suiza; y el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AAD	antiviral de acción directa (medicamento)
AASLD	Asociación Estadounidense para el Estudio de la Hepatopatía (American Association for the Study of Liver Disease)
Ac	anticuerpo
ADF	asociación en dosis fijas
AgHBs	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
ALT	alanina-aminotransferasa
anti-HBc	anticuerpo contra el antígeno central (<i>core</i>) del virus de la hepatitis B
APRI	índice del cociente de AST/plaquetas
ARN	ácido ribonucleico
ARV	antirretroviral
AST	aspartato-aminotransferasa
CHC	carcinoma hepatocelular
EA	evento adverso
EAG	evento adverso grave
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver)
ECA	ensayo controlado y aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration)
FGe	filtración glomerular estimada
FIB-4	índice fibrosis- 4 para la fibrosis hepática
GHP	Programa Mundial contra la Hepatitis (Global Hepatitis Programme)
GHSS	Estrategia Mundial del Sector de la Salud (para la hepatitis vírica)
GRADE	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
GSS	gota de sangre seca
HSH	hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres
IC	intervalo de confianza
ITS	infección de transmisión sexual
MSF	Médecins Sans Frontières o Médicos sin Fronteras
NAT	prueba de ácido nucleico
NS3/NS4A	proteína no estructural 3/proteína no estructural 4A (del VHC)
NS5B	proteína no estructural 5B (del VHC)
NSP	programa de agujas y jeringas
OMC	Organización Mundial del Comercio
OMS	Organización Mundial de la Salud

OR	razón de posibilidades (<i>odds ratio</i>)
PDR	prueba diagnóstica rápida
PEG-IFN	interferón pegilado
PICO	Población, Intervención, Comparación, Resultados (<i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes</i>)
RBV	ribavirina
RR	riesgo relativo
RVS12	respuesta virológica sostenida a las 12 semanas de finalizado el tratamiento
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Anticuerpo contra el antígeno central (<i>core</i>) del virus de la hepatitis B (anti-HBc)	Anticuerpo contra la proteína central (<i>core</i>) del VHB. Los anticuerpos anti-HBc son anticuerpos no neutralizantes y se detectan tanto en la infección reciente como en la infección crónica
Anticuerpos anti-VHC	Presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC), que es un marcador biológico de una infección anterior o actual
Cirrosis	Cicatrización hepática extensa secundaria a una inflamación prolongada del hígado (F4 en el sistema de puntuación METAVIR)
Cirrosis compensada	Cirrosis que generalmente no manifiesta síntomas relacionados con el hígado
Cirrosis descompensada	Cirrosis con aparición de complicaciones sintomáticas, incluida la ascitis o las várices hemorrágicas
Eliminación espontánea del virus	Desaparición de la infección por el VHC sin tratamiento
GRADE	El sistema denominado “Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones” (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) es un método usado para evaluar la calidad del conjunto de la evidencia y elaborar y presentar recomendaciones
Infección por el VHC	Replicación activa del VHC en el cuerpo El marcador biológico de la infección por el VHC es la presencia de ARN del VHC en la sangre
Infección por VHC aguda	Una infección por VHC nueva que causa síntomas agudos
Infección por VHC crónica	Infección que persiste seis meses o más después de contraer una infección por el VHC
Infección por VHC nueva	Una infección por VHC nueva que puede ser sintomática o no
Pangenotípico	Actividad y eficacia de un medicamento antiviral contra todos los genotipos principales del VHC
Rebote viral (progresión viral)	ARN del VHC indetectable en la sangre durante el tratamiento seguido de ARN del VHC detectable durante el tratamiento, y que no es causado por una infección por VHC nueva
Recaída	ARN del VHC indetectable en la sangre al final del tratamiento pero ARN del VHC detectable en un plazo de 24 semanas tras la finalización del tratamiento
Respuesta virológica sostenida (12)	ARN del VHC indetectable en la sangre 12 semanas después de la conclusión del tratamiento. La RVS 12 se considera equivalente a una curación en la infección por VHC

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes

La OMS estima que, en el 2015, había en el mundo 71 millones de personas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y que 399.000 habían fallecido como consecuencia de una cirrosis o un carcinoma hepatocelular causados por la infección por el VHC. En mayo del 2016, la Asamblea Mundial de la Salud respaldó la Estrategia Mundial del Sector de la Salud (GHSS) para las hepatitis víricas, que propone la eliminación de esta como amenaza de salud pública para el año 2030 (reducción de un 90% de la incidencia y reducción de un 65% de la mortalidad). La eliminación de las hepatitis virales como amenaza de salud pública requiere que el 90% de las personas infectadas sean diagnosticadas y que el 80% de las diagnosticadas sean tratadas.

Justificación

Desde la última actualización de estas directrices aparecida en el 2016, ha habido tres avances clave que han impulsado cambios en cuanto a cuándo tratar a los pacientes y qué tratamientos utilizar. En primer lugar, el uso de pautas de tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) seguros y sumamente eficaces en todas las personas mejora la relación de los beneficios respecto a los riesgos en el tratamiento de las personas con poca o ninguna fibrosis, lo cual respalda una estrategia consistente en tratar a todas las personas con infección por el VHC crónica en vez de reservar el tratamiento para las que tienen una enfermedad más avanzada. En segundo lugar, desde el 2016, varios medicamentos AAD pangenotípicos han sido autorizados como mínimo por una autoridad sanitaria de regulación farmacéutica estricta, lo cual reduce la necesidad de determinar el genotipo para orientar las decisiones terapéuticas. En tercer lugar, la reducción sustancial y continuada del precio de los AAD ha permitido ampliar rápidamente el tratamiento en un cierto número de países de ingresos bajos o medianos.

Alcance

Con estas directrices se pretende aportar recomendaciones basadas en la evidencia respecto a la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el VHC. En ellas se actualiza el apartado de atención y tratamiento de las *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection* de la OMS aparecidas en abril del 2016. En las *Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C de noviembre del 2016* se actualiza el apartado de detección sistemática.

Destinatarios

Estas directrices van destinadas a los funcionarios del gobierno para su uso como base para la elaboración de las políticas, planes y directrices de tratamiento respecto a la hepatitis. Entre ellos se encuentran los gerentes de programas nacionales y los prestadores de la atención sanitaria encargados de la planificación y ejecución de los programas de atención y tratamiento de la hepatitis, en especial en los países de ingresos bajos y medianos.

Métodos

La OMS elaboró estas directrices siguiendo los métodos establecidos por su Comité de Examen de Directrices. Se llevaron a cabo revisiones sistemáticas para evaluar la seguridad y la eficacia de las pautas de tratamiento en los adultos; examinar la morbilidad y la mortalidad debidas a las manifestaciones extrahepáticas en las personas con infección por el VHC; y examinar la bibliografía existente sobre la relación costo-efectividad. Además, se elaboró un modelo. Un Grupo de Elaboración de Directrices multidisciplinar y representativo en el ámbito regional se reunió en setiembre del 2017 para formular las recomendaciones utilizando el método GRADE. Esto incluyó una evaluación de la calidad de la evidencia (alta, moderada, baja o muy baja), una consideración de la comparación general de beneficios y daños (a nivel personal y poblacional), los valores y preferencias del paciente y del profesional de la salud, el uso de recursos, la relación costo-efectividad, y un análisis de la viabilidad y efectividad en diversos contextos de recursos limitados.

Resumen de las nuevas recomendaciones

Cuándo comenzar el tratamiento en adultos y adolescentes

La OMS recomienda ofrecer tratamiento a todos los individuos a los que se diagnostique una infección por el VHC y tengan una edad igual o superior a 12 años,¹ con independencia de cuál sea el estadio de la enfermedad.
(recomendación firme, evidencia de calidad moderada)

1 Con la excepción de las embarazadas.

Qué tratamiento utilizar en adultos y adolescentes

La OMS recomienda el uso de pautas de AAD pangenotípicas para el tratamiento de las personas con infección crónica por el VHC de edad igual o superior a 18 años²

(recomendación condicional, evidencia de calidad moderada)

En los adolescentes de entre 12 y 17 años de edad o que pesen como mínimo 35 kg con una infección crónica por el VHC, la OMS recomienda lo siguiente:

- sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas en los genotipos 1, 4, 5 y 6
- sofosbuvir/ribavirina durante 12 semanas en el genotipo 2
- sofosbuvir/ribavirina durante 24 semanas en el genotipo 3.

(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)

Pautas de tratamiento pangenotípicas actualmente disponibles para el uso en adultos de edad igual o superior a 18 años

En los adultos sin cirrosis, pueden usarse las siguientes pautas de tratamiento pangenotípicas:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 semanas
- Glecaprevir/pibrentasvir 8 semanas³

En los adultos con una cirrosis compensada, pueden usarse las siguientes pautas de tratamiento pangenotípicas:

- Sofosbuvir/velpatasvir 12 semanas
- Glecaprevir/pibrentasvir 12 semanas³
- Sofosbuvir/daclatasvir 24 semanas
- Sofosbuvir/daclatasvir 12 semanas⁴

2 El Grupo de Elaboración de Directrices definió las pautas de tratamiento pangenotípicas como las que producen una tasa de RVS >85% en los seis genotipos principales del VHC.

3 Las personas con una infección por el genotipo 3 del VHC que han recibido interferón o ribavirina en el pasado deben ser tratadas durante 16 semanas.

4 Puede contemplarse su uso en los países en los que se conoce la distribución de genotipos y la prevalencia del genotipo 3 es <5%.

Tratamiento de los niños de 0 a 12 años de edad

En los niños de menos de 12 años con infección crónica por el VHC, la OMS recomienda lo siguiente:

- **aplazar el tratamiento hasta la edad de 12 años**
(recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)
- **debe dejar de utilizarse el tratamiento con pautas que contengan interferón**
(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)⁵

Consideraciones clínicas

Consideraciones clínicas generales

- El uso de pautas de tratamiento pangenotípicas hace innecesaria la determinación del genotipo antes de iniciar el tratamiento.
- En los entornos con recursos limitados, la OMS recomienda que la evaluación de la fibrosis hepática se realice con el empleo de exploraciones no invasivas (por ejemplo, puntuación del índice de cociente aspartato/plaquetas (APRI) o prueba de FIB-4, véanse las recomendaciones existentes, pág. xvii y xviii). Esto permite determinar si existe cirrosis antes de iniciar el tratamiento.
- Hay unas pocas contraindicaciones para el uso de AAD pangenotípicos junto con otros medicamentos.
- Los AAD son bien tolerados y causan tan solo efectos secundarios de carácter menor. Por consiguiente, la frecuencia de realización de un seguimiento de la toxicidad con análisis de laboratorio puede limitarse a una muestra de sangre al inicio y otra al final del tratamiento.
- Una vez finalizado el tratamiento con el AAD, se utiliza la respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas de finalizado el tratamiento para determinar los resultados terapéuticos (véanse las recomendaciones existentes, pág. xvii y xviii).

Coinfección por el VIH y el VHC

- Las personas con una coinfección por el VIH y el VHC presentan un riesgo superior de progresión de la fibrosis y se han incluido en la lista de personas a las que se da prioridad para el tratamiento desde las directrices de tratamiento de la OMS del 2014. El tratamiento para la infección por el VHC obliga a considerar las posibles interacciones farmacológicas con los medicamentos antirretrovirales.

Coinfección por el VHB y el VHC

- Las personas con una coinfección por el VHB y el VHC presentan un riesgo de reactivación del VHB durante y después del tratamiento para el VHC. Una evaluación para determinar si está indicado un tratamiento contra el VHB

⁵ Antes de la autorización de los AAD para los niños de edad <12 años, puede considerarse la posible conveniencia de un tratamiento excepcional mediante interferón + ribavirina en los niños con una infección por el genotipo 2 o 3 y una hepatopatía grave. Ello puede incluir a los niños con un riesgo superior de progresión de la enfermedad, como los que tienen una coinfección por el VIH, una talasemia mayor o los que han sobrevivido a un cáncer pediátrico

y el inicio de dicho tratamiento cuando esté indicado pueden permitir prevenir la reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC.

Cirrosis

- En las personas con cirrosis, incluidas las que alcanzado una RVS, puede realizarse de manera regular un tamizaje para la detección del carcinoma hepatocelular (CHC).

Enfermedad renal crónica

- Los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia de las pautas que incluyen sofosbuvir en personas con insuficiencia renal grave son insuficientes. El tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir es eficaz contra la infección por los seis genotipos principales en las personas con enfermedad renal crónica.

Coinfección por el VHC y tuberculosis

- En las personas con una coinfección por el VHC y tuberculosis, se considera la posible conveniencia del tratamiento para la tuberculosis activa antes del tratamiento de la infección por el VHC. Las personas con una coinfección por el VHC y tuberculosis tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad.

Retratamiento después del fracaso terapéutico de un AAD

- Actualmente, tan solo hay una pauta de AAD pangenotípica, la de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que haya sido autorizada por una autoridad sanitaria de regulación farmacéutica estricta para el retratamiento de las personas en las que ha habido anteriormente un fracaso terapéutico del tratamiento con un AAD.
- Los exámenes a realizar en el caso de que no se alcance una RVS mediante un tratamiento con AAD incluyen una reevaluación de la cumplimentación del tratamiento y de las posibles interacciones farmacológicas.

Modelos simplificados de prestación de servicios

Un método de ocho puntos para la prestación de los servicios respalda la aplicación de las recomendaciones clínicas de “tratar a todos” los pacientes y la adopción de pautas de tratamiento con AAD pangenotípicas:

1. Planificación nacional global para la eliminación de la infección por el VHC;
2. Algoritmos sencillos y estandarizados en todo el espectro de la atención prestada;
3. Integración de las pruebas de la hepatitis, así como de la atención y el tratamiento con otros servicios;
4. Estrategias para fortalecer la vinculación de las pruebas de detección con la atención, el tratamiento y la prevención;
5. Servicios descentralizados, con el respaldo de un enfoque de tareas compartidas;

6. Participación de la comunidad y grupos de apoyo mutuo para abordar la estigmatización y la discriminación, y para llegar a las comunidades vulnerables o desfavorecidas;
7. Gestión de compras y suministros eficiente de los medicamentos y los medios de diagnóstico;
8. Sistemas de datos para supervisar la calidad de la atención individual y de la cascada de la atención de salud.

Consideraciones de salud pública en grupos poblacionales específicos

Hay cinco grupos de población (personas que consumen drogas inyectables, personas que se encuentran en prisiones u otros entornos cerrados, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, trabajadores sexuales y poblaciones indígenas) que requieren estrategias de salud pública específicas debido a uno o varios de los siguientes problemas específicos: incidencia elevada, prevalencia elevada, estigmatización, discriminación, penalización o vulnerabilidad, y dificultades para poder acceder a los servicios.

Resumen de las recomendaciones de la OMS existentes

¿En quién realizar pruebas de detección de la infección por el VHC? (directrices sobre pruebas de detección del 2017) (3)

1. Pruebas centradas en los grupos poblacionales más afectados. En todos los entornos (y con independencia de que las pruebas se realicen en un centro o en la comunidad), se recomienda ofrecer pruebas serológicas de detección de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) ¹ vinculadas a los servicios de prevención, atención y tratamiento, en los siguientes individuos:

- Adultos y adolescentes que formen parte de los grupos poblacionales más afectados por la infección por el VHC² (es decir, los que forman parte de una población con una seroprevalencia elevada del VHC o tienen antecedentes de exposición o comportamiento de alto riesgo para la infección por el VHC);
- Adultos, adolescentes y niños con una sospecha clínica de hepatitis³ viral crónica (es decir, síntomas, signos, marcadores analíticos).

(recomendación firme, evidencia de calidad baja)

¹ Esto puede incluir análisis combinados de anticuerpo/antígeno de cuarta generación.

² Incluye las personas que forman parte de una población con una seroprevalencia más elevada (por ejemplo, algunos grupos móviles/migrantes procedentes de países con una endemidad alta o intermedia, y ciertos grupos indígenas) o que tienen unos antecedentes de exposición o conductas de alto riesgo para la infección por el VHC (por ejemplo, consumidores de drogas inyectables; personas que se encuentran en prisiones y otros entornos cerrados; hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, trabajadores sexuales y personas infectadas por el VIH, niños de madres con infección crónica por el VHC especialmente si hay una coinfección por el VIH).

³ Las características que pueden indicar la presencia de una infección crónica subyacente por el VHC incluyen los signos clínicos de una hepatopatía existente, como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular (CHC), o la presencia de una hepatopatía inexplicada, incluidas las anomalías en las pruebas de la función hepática o la ecografía hepática.

Nota: Debe considerarse la posible conveniencia de repetir las pruebas periódicamente con el empleo de pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VHC en los pacientes con un riesgo elevado de contraer la infección o de sufrir una reinfección.

2. Pruebas en la población general. En los entornos con una seroprevalencia de anticuerpos contra el VHC $\geq 2\%$ o $\geq 5\%$ ⁴ en la población general, se recomienda que todos los adultos tengan acceso y que se les ofrezcan las pruebas serológicas del VHC vinculándolas con los servicios de prevención, atención y tratamiento.

Los enfoques utilizados para las pruebas diagnósticas en la población general deben utilizar las oportunidades o programas de pruebas existentes tanto ambulatoriamente como en los centros, como los consultorios de VIH o de TB, los servicios de tratamiento farmacológico y los consultorios prenatales.⁵
(recomendación condicional, evidencia de calidad baja)

3. Pruebas en cohortes de nacimiento. Este enfoque puede ser de aplicación en cohortes de nacimiento específicas identificadas formadas por personas de edad avanzada con un mayor riesgo de infección⁶ y morbilidad dentro de grupos poblacionales que tienen una prevalencia global inferior.
(recomendación condicional, evidencia de calidad baja)

⁴ El umbral de $\geq 2\%$ o $\geq 5\%$ de seroprevalencia se basó en varios umbrales publicados de prevalencia intermedia o alta. El umbral utilizado dependerá de otras consideraciones relativas al país y del contexto epidemiológico.

⁵ En la actualidad no se recomienda la realización sistemática de pruebas para la infección por el VHC en las mujeres embarazadas.

⁶ Debido a la exposición en el pasado a productos hemoderivados a los que no se ha aplicado un tamizaje o este ha sido inadecuado, o bien a inyecciones con unas condiciones de seguridad insuficientes.

¿Cómo realizar las pruebas de detección de la infección crónica por el VHC y el seguimiento de la respuesta al tratamiento? (directrices sobre pruebas de detección del 2017) (3)

1. ¿Qué análisis serológico utilizar? Para el análisis de detección de signos serológicos de una infección previa o actual en los adultos, adolescentes y niños (de edad >18 meses)¹, se recomienda un análisis serológico del VHC (para anticuerpo o para anticuerpo/antígeno) con el empleo de una prueba diagnóstica rápida (PDR) o con formatos² de inmunoanálisis de laboratorio que cumplan las normas mínimas de seguridad, calidad y rendimiento³ (respecto a la sensibilidad y especificidad tanto analíticas como clínicas).

- En los entornos en los que el acceso a infraestructuras de laboratorio y métodos de análisis es limitado o en las grupos poblacionales en las que un acceso a pruebas diagnósticas rápidas podría facilitar el vínculo con la atención y el tratamiento, se recomienda el empleo de PDR.

(recomendación firme, evidencia de calidad baja/moderada)

2. Estrategias de pruebas serológicas. En adultos y niños de más de 18 meses de edad, se recomienda un único análisis serológico para la detección inicial de signos serológicos de una infección previa o actual, antes de realizar pruebas de ácidos nucleicos (NAT) complementarias para detectar signos de infección virémica.

(recomendación condicional, evidencia de calidad baja)

3. Detección de la infección virémica

- Inmediatamente después de un resultado reactivo de la prueba serológica de anticuerpos contra el VHC, se recomienda el empleo de pruebas de NAT cuantitativas o cualitativas para la detección del ARN del VHC como estrategia preferente para el diagnóstico de la infección virémica.

(recomendación firme, evidencia de calidad moderada/mala)

Como alternativa a la NAT, para el diagnóstico de la infección virémica puede utilizarse un análisis para la detección del antígeno central (*core*) (p22) de VHC, que tiene una sensibilidad clínica equivalente a la de la NAT.

*(recomendación condicional, evidencia de calidad moderada)*⁴

4. Evaluación de la respuesta al tratamiento del VHC

Debe usarse una NAT para la detección cualitativa o cuantitativa del ARN del VHC para determinar la curación a las 12 o 24 semanas (es decir, la respuesta virológica sostenida [RVS12 o RVS24]), después de la finalización del tratamiento antiviral.

(recomendación condicional, evidencia de calidad moderada/mala)

¹ En los niños menores de 18 meses, la infección por el VHC tan solo puede confirmarse mediante el empleo de análisis virológicos para detectar el ARN del VHC, ya que los anticuerpos maternos transplacentarios persisten en el torrente sanguíneo del niño hasta los 18 meses de edad, lo cual hace que los resultados de los análisis serológicos sean ambiguos.

² Los inmunoanálisis de laboratorio incluyen el enzimoimmunoanálisis (EIA), el inmunoanálisis de quimioluminiscencia (CLIA) y el análisis de electroquimioluminiscencia (ECL).

³ Los análisis deben satisfacer los criterios mínimos de aceptación para la precualificación de métodos de diagnóstico in vitro (DIV) de la OMS o un examen por parte de una autoridad sanitaria de regulación farmacéutica estricta para los DIV. Todos los DIV deben usarse según lo indicado en las instrucciones del fabricante y, cuando sea posible, en centros de análisis que estén integrados en un esquema nacional o internacional de evaluación externa de la calidad.

⁴ Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un nivel de sensibilidad analítica inferior si se puede mejorar el acceso (es decir, un análisis que pueda usarse en el lugar de atención o que sea apropiado para el empleo de muestras de gota de sangre seca [GSS]) o la asequibilidad de un método de análisis. Un método de análisis con un límite de detección de 3000 UI/ml o inferior sería aceptable y permitiría identificar al 95% de las personas con una infección virémica, según los datos existentes.

Tamizaje para la detección del consumo de alcohol y asesoramiento para reducir los niveles moderados y elevados de consumo de alcohol (directrices sobre el tratamiento del 2016) (2)

Se recomienda realizar una evaluación del consumo de alcohol en todas las personas con una infección por el VHC, seguido del ofrecimiento de una intervención conductual para la reducción del alcohol a las personas que tengan un consumo de alcohol moderado o alto.

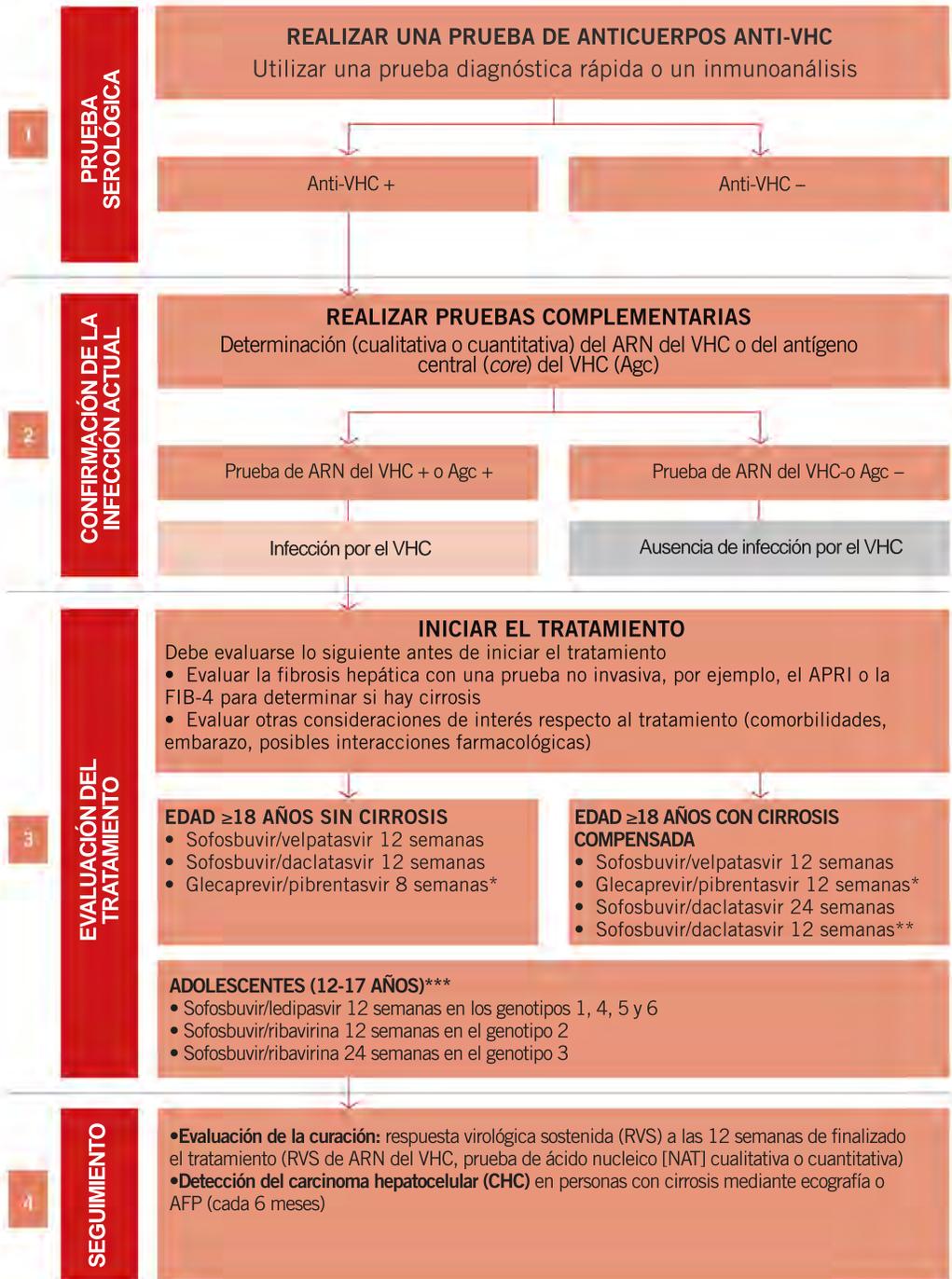
(recomendación firme, evidencia de calidad moderada)

Evaluación del grado de fibrosis hepática y cirrosis (directrices sobre el tratamiento del 2016) (2)

En entornos con recursos limitados, se sugiere el empleo para la evaluación de la fibrosis hepática del índice de cociente de aminotransferasa/plaquetas (APRI) o de pruebas de FIB-4 en lugar de otras pruebas no invasivas que requieran más recursos como la elastografía o el FibroTest.

(recomendación condicional, evidencia de calidad baja)

Algoritmo resumido para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la infección crónica por el VHC en adultos y adolescentes



* Las personas con una infección por el VHC del genotipo 3 que han recibido tratamiento con interferón o con ribavirina en el pasado deben ser tratadas durante 16 semanas.

** Puede considerarse la posible conveniencia de su uso en los países en los que se conoce la distribución de los genotipos y la prevalencia del genotipo 3 es <5%.

*** En este momento, el tratamiento de los adolescentes requiere todavía la determinación del genotipo para identificar la pauta de tratamiento apropiada. AFP: alfafetoproteína, APRI: índice de cociente de aspartato/plaquetas; FIB-4: estadio de la fibrosis

CAPÍTULO 1. ALCANCE Y OBJETIVOS

1.1 Objetivos

El objetivo de estas directrices es formular recomendaciones basadas en la evidencia y actualizadas sobre la atención y el tratamiento de las personas con una infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) por lo que respecta a cuándo aplicar tratamiento y qué tratamiento utilizar en los niños, adolescentes y adultos.

1.2 Nuevos avances y justificación de la actualización de las directrices

En el 2014, la OMS publicó sus primeras *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with HCV infection* (1). El componente de atención y tratamiento de las directrices del 2014 se actualizó por primera vez en el 2016 (2) y se actualiza de nuevo en las presentes directrices. De modo análogo, en las directrices del 2017 sobre las pruebas de detección de las hepatitis virales se recomendó qué abordajes utilizar por lo que respecta a las personas en las que realizar las pruebas y cómo llevarlas a cabo (3).

En las *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with HCV infection* del 2016 se recomendaba el empleo de pautas de tratamiento con AAD para las personas con infección por el VHC (2). Aunque podía considerarse la posible conveniencia del tratamiento en todas las personas infectadas por el VHC, las directrices resaltaban también los factores clave a tener en cuenta para priorizar el tratamiento de (a) las personas que era probable que obtuvieran el máximo efecto beneficioso individual o (b) los grupos poblacionales que obtenían el máximo beneficio del tratamiento al limitar la transmisión del VHC. Las personas que presentan un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad son las que tienen un riesgo de fibrosis acelerada, síndrome metabólico y manifestaciones extrahepáticas. Los grupos en los que el tratamiento podía conducir a una reducción de la incidencia eran los de consumidores de drogas inyectables, las personas con infección por el VIH, los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, los presos, los trabajadores sexuales y los profesionales de la atención de salud.

Después de la aparición de las *Guidelines for the screening, care and treatment of persons with HCV infection* del 2016, se han producido tres avances clave que han motivado cambios por lo que respecta a cuándo tratar y qué tratamiento utilizar:

- 1. El uso generalizado de pautas de tratamiento con medicamentos antivirales de acción directa (AAD) en todas las personas mejora la relación entre beneficios y riesgos de tratar a personas con una fibrosis leve o inexistente**, lo cual respalda el empleo de una estrategia consistente en tratar a todas las personas que presentan una infección crónica por el VHC

en vez de reservar el tratamiento para aquellas que tienen una enfermedad más avanzada. Antes del 2014, el tratamiento del VHC se basaba en el uso de pautas que incluían interferón, con unas tasas de curación generalmente bajas, una duración prolongada del tratamiento y efectos tóxicos sustanciales. La introducción de un tratamiento con tandas cortas de AAD orales sumamente eficaces y bien tolerados, que proporcionan una curación de la infección por el VHC con tasas elevadas de respuesta virológica sostenida (RVS) en unas semanas, transformó el panorama terapéutico de las personas con infección crónica por el VHC. Desde la aparición de las directrices del 2016, las pautas de tratamiento con AAD han continuado mejorando.

- Varios nuevos medicamentos AAD pangenotípicos han sido autorizados como mínimo por una autoridad sanitaria de regulación farmacéutica estricta**, lo cual ha reducido la necesidad de determinar el genotipo para orientar las decisiones de tratamiento. Entre las pautas de tratamiento combinado con AAD pangenotípicos autorizados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se encuentran las de sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir y glecaprevir/pibrentasvir. Estas pautas alcanzan una gran eficacia terapéutica en los seis genotipos principales del VHC, incluso en los pacientes con cirrosis o coinfección por el VIH. Además, el Grupo de Elaboración de Directrices consideró que la combinación de sofosbuvir/daclatasvir, que se usa con frecuencia en los países de ingresos bajos y medianos, era una pauta de tratamiento pangenotípica, basándose en toda la evidencia disponible procedente de ensayos clínicos y estudios de observación en diferentes entornos.
- La reducción sustancial continuada del precio de las pautas de tratamiento con AAD ha permitido un despliegue** del tratamiento de forma rápida en numerosos países de ingresos bajos y medianos (4).

En conjunto, estos tres factores han decantado la balanza de la relación entre beneficios y riesgos a favor de tratar a todas las personas con infección crónica por el VHC mediante pautas de tratamiento pangenotípicas.

1.3 Público destinatario

Aunque las recomendaciones incluidas en estas directrices son válidas para todos los países, su principal destinatario son los encargados de formular políticas de los ministerios de salud de los países de ingresos bajos y medianos. Las recomendaciones van destinadas a los funcionarios gubernamentales para que las utilicen como base para la elaboración de las políticas, planes y directrices de tratamiento nacionales. En los países en los que hay planes/programas nacionales en vigor, estas directrices permiten actualizar las directrices de tratamiento de la hepatitis nacionales y decidir qué medicamentos utilizar. Además, los asociados que las apliquen pueden usar las directrices como información útil para el diseño y la aplicación de los servicios de tratamiento. Se pretende también que las directrices sean útiles a los clínicos que tratan a personas con infección por el VHC.

1.4 Alcance de las directrices

Las recomendaciones incluidas en estas directrices abordan las cuestiones relativas al tratamiento. Sin embargo, se hace referencia a las recomendaciones relacionadas con la prevención, las pruebas de detección y la atención con objeto de resaltar la importancia de que haya un espectro continuo de atención (incluida la detección de las personas infectadas), que constituye un elemento clave del manejo clínico de la infección por el VHC. El manejo de la infección aguda por el VHC no forma parte del trabajo considerado para estas directrices.

1.5 Directrices relacionadas

Estas directrices tienen por objeto complementar la orientación existente sobre la prevención primaria de las infecciones por el VHC y otros virus transmitidos por la sangre, mediante la mejora de la seguridad de los productos hemoderivados y las inyecciones, y la atención de salud de los consumidores de drogas inyectables y otros grupos vulnerables, incluidas las personas con infección por el VIH.

Puede consultarse una orientación adicional relativa a la prevención, la atención y el tratamiento de las personas con infección por el VHC en los siguientes documentos:

- *Directrices unificadas sobre prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de la infección por el VIH para grupos de población clave*. Washington, D.C.: OPS; 2018 actualización (5)
- *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with hepatitis B infection*. Ginebra: OMS; 2015 (6)
- *WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health-care settings*. Ginebra: OMS; 2016 (7)
- *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*. Ginebra: OMS; 2016 (8)
- *Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C*. Ginebra: OMS; noviembre del 2016

1.6 Principios orientadores

Los siguientes principios han sustentado la formulación de estas directrices y deben guiar la aplicación de las recomendaciones.

- Las directrices contribuirán a alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible mediante la consecución de metas mundiales y nacionales clave respecto a la hepatitis.
- Las directrices se basan en una estrategia de salud pública para aumentar el uso de tratamiento antiviral de la infección por el VHC a lo largo de todo el espectro de la prevención, la atención y el tratamiento de la hepatitis.
- La aplicación de las directrices debe ir acompañada de medidas para fomentar y proteger los derechos humanos de las personas que necesitan servicios relativos a la hepatitis, como la obtención de un consentimiento informado, la prevención de la estigmatización y la discriminación en la prestación de los servicios y el fomento de la igualdad de género.
- La aplicación de las recomendaciones contenidas en estas directrices debe tener en cuenta el contexto local, incluida las características epidemiológicas del VHC y la prevalencia de otras comorbilidades, la disponibilidad de recursos, la organización y capacidad del sistema de salud, y la relación costo-efectividad prevista.

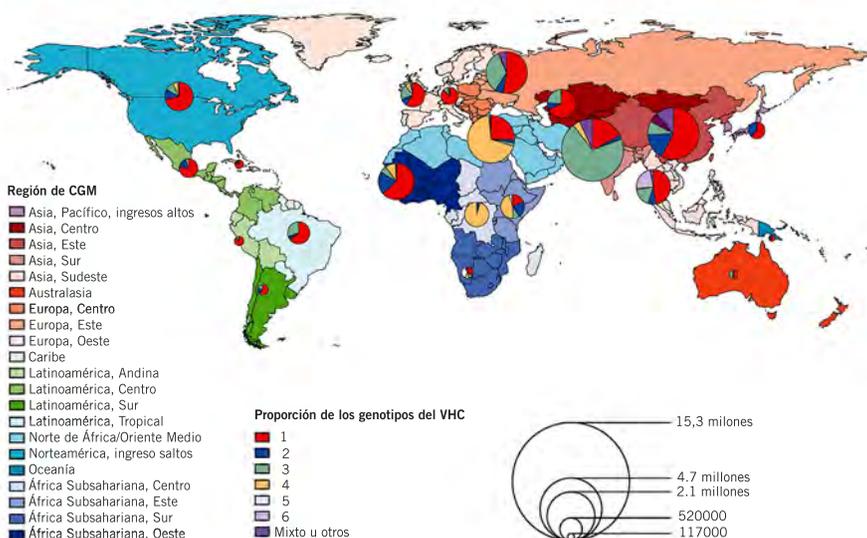
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1 El reto de la eliminación del VHC

La OMS estimó que, en el 2015, había en el mundo 71 millones de personas con una infección crónica por el VHC (prevalencia mundial: 1%) y que 399.000 habían fallecido por cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC) (9). Además de la carga que comporta la infección por el VHC como consecuencia de las secuelas hepáticas, el VHC causa una carga adicional en las personas infectadas por este virus a través de comorbilidades, entre las que se encuentran la depresión, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica. Una parte de estas comorbilidades es directamente atribuible al VHC, por lo que se denominan manifestaciones extrahepáticas. Es probable que dichas manifestaciones se vean afectadas por el tratamiento (véase el capítulo 4 y la figura 2.2). La Asamblea Mundial de la Salud reconoció que las hepatitis virales son un importante problema de salud pública y aprobó dos resoluciones iniciales en el 2010 (10) y el 2014 (11).

La OMS estimó que, en el 2015, se produjeron 1,75 millones de nuevas infecciones por el VHC, principalmente como consecuencia del consumo de drogas inyectables y de una atención de salud realizada con una seguridad insuficiente (9). En todo el mundo, la infección por el VHC puede ser producida por uno de entre seis genotipos principales del VHC (figura 2.1) (12). Sin embargo, en muchos países, continúa sin conocerse la distribución de los genotipos (13).

FIG. 2.1 Distribución mundial de los genotipos del VHC



Fuente: The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:161–76.

Declaración de exención de responsabilidades: Este mapa se reproduce tal como se publicó originalmente.

En mayo del 2016, la Asamblea Mundial de la Salud respaldó la Estrategia Mundial del Sector de la Salud (GHSS, por su sigla en inglés) para el período 2016-2021 sobre las hepatitis víricas (infección por el VHB y por el VHC), que propone eliminar las hepatitis víricas como una amenaza para la salud pública para el 2030. La eliminación se define como una reducción del 90% de las nuevas infecciones crónicas y una reducción del 65% de la mortalidad, en comparación con la existente en el 2015 (14). Para alcanzar estas metas, la GHSS recomienda aumentar el uso de las intervenciones de prevención actualmente disponibles e introducir componentes programáticos más modernos, como las pruebas de detección y el tratamiento. La eliminación de la infección por el VHC como una amenaza para la salud pública requiere diagnosticar al 90% de las personas infectadas y tratar al 80% de las diagnosticadas. Sin embargo, en el 2015, había déficits importantes en la consecución de estos objetivos de cobertura de servicios. De los 71 millones de personas con infección por el VHC, se había establecido el diagnóstico en 14 millones (20%) (un déficit por cubrir del 70%), y de los 14 millones de personas diagnosticadas, tan solo en 1,1 millones (7%) se había iniciado el tratamiento (un déficit por cubrir del 73%) (9).

2.1.1 Evolución natural de la infección por el VHC

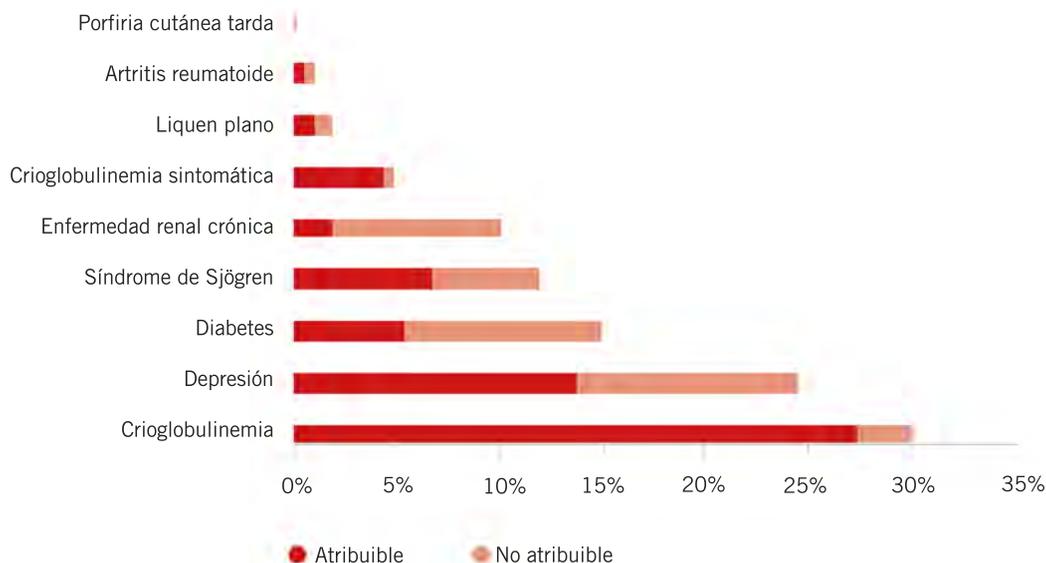
Hepatitis

La infección por el VHC causa hepatitis tanto aguda como crónica. La infección inicial se asocia a la aparición de síntomas tempranos en alrededor de un 20% de las personas. Se produce una eliminación espontánea de la infección, sin tratamiento, en un plazo de seis meses tras la infección en un 15-45% de los individuos infectados. En el 55-85% restante se produce una infección crónica, que puede conducir a una fibrosis progresiva y cirrosis. El riesgo de padecer cirrosis oscila entre el 15% y el 30% a los 20 años de la infección por el VHC (15-17). Inicialmente, la cirrosis puede estar compensada. La descompensación puede aparecer posteriormente y dar lugar a hemorragias por várices, ascitis o encefalopatía (18). Cada año, aproximadamente un 1-3% de las personas con cirrosis presentan una progresión a un carcinoma hepatocelular (CHC) (19). El riesgo de progresión a cirrosis y CHC varía según las características y los comportamientos de cada persona. El consumo de alcohol, la coinfección por el VHB o el VIH y la inmunodepresión debida a cualquier causa aumentan el riesgo de presentar cirrosis o carcinoma hepatocelular (20).

Manifestaciones extrahepáticas

La infección por el VHC puede dar lugar a manifestaciones extrahepáticas (21). En las personas infectadas por el VHC, las tres comorbilidades más frecuentes son la depresión (24%), la diabetes mellitus (15%) y la enfermedad renal crónica (10%). Una parte de estas comorbilidades es directamente atribuible al VHC, por lo que se denominan manifestaciones extrahepáticas (figura 2.2). Es probable que las manifestaciones extrahepáticas se vean afectadas por el tratamiento (en rojo en la figura 2.2; por ejemplo, tan solo un 37% de la diabetes que se da en personas con infección por el VHC sería atribuible a la infección por el VHC en sí). Generalmente, la prevalencia de estas manifestaciones extrahepáticas es independiente del grado de fibrosis hepática (22, 23).

FIG. 2.2 Prevalencia de comorbilidades en las personas con infección por el VHC, incluida la fracción que es atribuible a la infección por el VHC (calculada según los datos de Younossi et al. 2016, con el empleo de las fracciones atribuibles en las personas expuestas)



2.1.2 Evolución natural de la coinfección por el VIH y el VHC

La coinfección por el VIH influye desfavorablemente en el curso de la infección por el VHC. Las personas con una coinfección, y en especial las que presentan una inmunodeficiencia avanzada (recuento de células CD4 <200 células/mm³), muestran una aceleración significativa de la progresión a la cirrosis, la cirrosis descompensada y el carcinoma hepatocelular, en comparación con las personas con una mono infección por el VHC (24-26). En los países de ingresos altos, la hepatopatía asociada al VHC se ha convertido en una de las principales causas de muerte en las personas con infección por el VIH, en las que representa casi la mitad (47%) del total de muertes en el caso de Estados Unidos (27, 28). No está claro si la infección por el VHC acelera la progresión de la enfermedad causada por el VIH, pero tras el inicio de el tratamiento antirretroviral (TAR), la recuperación de las células CD4 muestra un deterioro en las personas con coinfección por el VIH y el VHC, en comparación con las que tienen una mono infección por el VIH (29, 30). Las personas con una coinfección por el VIH y el VHC han mostrado una progresión de la enfermedad causada por el VIH más rápida que la de las personas que tienen tan solo una infección por el VIH en algunos estudios, aunque no en todos ellos (31-33). Es posible que la evaluación de la repercusión que tiene la infección por el VHC sobre la progresión de la enfermedad causada por el VIH se vea afectada por el factor de confusión de las consecuencias negativas para la salud que tiene el consumo de drogas inyectables, el cual está intensamente asociado a la infección por el VHC (34, 35). En las personas con coinfección por el VIH, el CHC tiende a aparecer a una edad más temprana y en un plazo de tiempo inferior (36, 37).

2.1.3 Vías de transmisión

Transmisión relacionada con la atención de salud

En los países en los que las medidas de control de las infecciones son insuficientes, la infección por el VHC se asocia a las prácticas de inyección poco seguras y a técnicas como la diálisis renal, las intervenciones quirúrgicas, la atención dental y las transfusiones de sangre realizadas sin un tamizaje previo (38-41). En el 2010, a nivel mundial, un 5% de las inyecciones realizadas en la atención de salud se hicieron con el empleo de dispositivos de inyección sin esterilizar o reutilizados (42) y se estimó que las inyecciones realizadas sin una seguridad suficiente causaban 315.000 nuevas infecciones por el VHC cada año (43). Además, el uso excesivo de inyecciones para administrar medicamentos es motivo de preocupación (44). Este uso excesivo, junto con las prácticas de inyección deficientes, aumenta aún más la transmisión del VHC. Es necesario abordar este mecanismo persistente de transmisión mediante una atención de salud más segura, la introducción de dispositivos que impidan la reutilización (45) y una reducción de las inyecciones innecesarias en la atención de salud.

Transmisión en las personas consumidoras de drogas inyectables

A nivel mundial, el consumo de drogas inyectables puede ser el origen de un 23% del total de nuevas infecciones por el VHC; un 8% de las infecciones por el VHC actuales afectan a personas consumidoras de drogas inyectables (9). Las personas que se inyectan drogas y sufren una infección por el VHC presentan un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa, que refleja el efecto combinado del consumo de drogas inyectables, el nivel socioeconómico bajo, el acceso limitado a la atención de salud y los factores ambientales (46, 47).

Otros modos de transmisión

Entre las demás formas de transmisión del VHC se encuentran la transmisión maternoinfantil, que afecta al 4-8% de los hijos de mujeres con infección por el VHC y al 10,8-25% de los hijos de mujeres con coinfección por el VIH y el VHC (48); otras técnicas percutáneas, como el tatuaje y las perforaciones ornamentales (piercing) (49); y las lesiones por pinchazos accidentales con agujas en profesionales de la atención de salud (50, 51). La transmisión sexual del VHC se da con poca frecuencia en las parejas heterosexuales. Sin embargo, es más frecuente en las personas seropositivas para el VIH, en particular en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (52).

2.2 Antivirales de acción directa

Hasta mayo del 2018, la FDA o la EMA habían autorizado 13 antivirales de acción directa de cuatro clases (véase el cuadro 2.1), y diversas asociaciones en dosis fijas (ADF) de AAD, para el tratamiento de las personas con infección por el VHC.

CUADRO 2.1 Antivirales de acción directa (AAD) según su clase

Inhibidores de la NS3/4A (proteasa)	Inhibidores de la NS5A	Inhibidor de la polimerasa NS5B (análogo de nucleótido)	Inhibidor de la polimerasa NS5B (no análogo de nucleósido)
Glecaprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Voxilaprevir	Velpatasvir		
Grazoprevir	Ledipasvir		
Paritaprevir	Ombitasvir		
Simeprevir	Pibrentasvi		
	Elbasvir		

2.2.1 Resumen de las asociaciones de AAD pangenotípicas actualmente disponibles

Los AAD se consideran pangenotípicos cuando alcanzan una gran eficacia terapéutica en los seis genotipos principales del VHC.

Sofosbuvir/velpatasvir

La asociación de sofosbuvir/velpatasvir es una ADF formada por un inhibidor de la NS5A pangenotípico y sofosbuvir. Esta asociación fue autorizada tanto por la FDA como por la EMA en el 2016. En los ensayos clínicos, su uso se ha asociado a una buena eficacia en las infecciones por los genotipos 1-6, la coinfección por el VIH y el VHC, las personas que reciben una terapia sustitutiva de opioides y las personas que presentan una cirrosis compensada o descompensada (53-57).

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

El empleo de la asociación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir se contempla generalmente para el retratamiento de personas con infección por el VHC en las que ha fracasado una pauta de AAD previa (véase también el apartado 5.2.6 sobre el retratamiento de las personas con un fallo terapéutico de AAD); sin embargo, en algunos países de ingresos altos ha sido autorizada también para personas con infección por el VHC que no han sido tratadas anteriormente.

Glecaprevir/pibrentasvir

La asociación de glecaprevir/pibrentasvir es una ADF que está formada por un inhibidor de la proteasa NS3/4A pangenotípico y un inhibidor de la NS5A pangenotípico, que fue autorizada por la FDA y la EMA en el 2017. En ensayos clínicos, la asociación de glecaprevir/pibrentasvir muestra una buena eficacia en las infecciones por los genotipos 1-6 y en la cirrosis compensada, incluida la de personas con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal (58-64). Está contraindicada en personas con cirrosis descompensada (clase C de Child Pugh).

Sofosbuvir/daclatasvir

El daclatasvir, un inhibidor de la NS5A cuyo empleo se ha evaluado junto con el de sofosbuvir, fue autorizado por la EMA en el 2014 y por la FDA en el 2015. Los ensayos clínicos indicaron una buena eficacia de la asociación de daclatasvir y sofosbuvir en las infecciones producidas por los genotipos 1-4, en personas con una hepatopatía descompensada, receptores de trasplante hepático y personas con una coinfección por el VIH y el VHC (65-68). Los datos recientes sugieren que la asociación de sofosbuvir/daclatasvir es eficaz también para las infecciones por los genotipos 5 y 6 (69) (proyecto de demostración de Médecins Sans Frontières [MSF], manuscrito en preparación).

Otras pautas de tratamiento con AAD

Las evidencias adicionales que se están obteniendo podrían indicar en el futuro que otras pautas de tratamiento con AAD (por ejemplo, sofosbuvir/ravidasvir) son pangenotípicas o que las pautas de AAD pangenotípicas ya existentes pueden usarse en más grupos poblacionales (por ejemplo, niños y adolescentes de edad <18 años).

2.3 Acceso a los antivirales de acción directa

Los AAD para las infecciones producidas por el VHC se han comercializado inicialmente a un precio muy alto, que limita el acceso a estos medicamentos. Están aumentando las oportunidades de tener acceso a medicamentos genéricos de precio bajo, en particular en los países de ingresos bajos y medianos (4). (Véanse las Estrategias para una gestión de compras y suministros de medicamentos y medios de diagnóstico más eficiente en el apartado 6.7, cuadro 6.2.)

CAPÍTULO 3. MÉTODOS

3.1 Proceso de elaboración de las directrices de la OMS

Estas directrices de la OMS se elaboraron siguiendo las recomendaciones existentes para las directrices ordinarias, según se describe en el Manual para la elaboración de directrices de la OMS (70). Se siguió el marco de referencia del sistema GRADE (Determinación, elaboración y evaluación del grado de las recomendaciones [*Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones*]) (71). Se constituyó un comité de orientación de la OMS, formado por personas de diferentes departamentos de la OMS con un conocimiento experto pertinente. Este comité supervisó todo el proceso de elaboración de las directrices.

Se constituyó un Grupo de Elaboración de Directrices para garantizar que estuvieran representados diversos grupos de interesados directos, incluidos miembros de las organizaciones que representan a grupos de pacientes, grupos de promoción de la causa, investigadores y médicos clínicos. Los miembros del grupo se eligieron también de manera que hubiera una representación geográfica y un equilibrio de género.

Se realizaron revisiones sistemáticas para evaluar la seguridad y la eficacia de las pautas de tratamiento en los adultos y los niños; para examinar la morbilidad y la mortalidad debidas a las manifestaciones extrahepáticas en las personas con infección por el VHC; y para examinar la bibliografía existente sobre la relación costo-efectividad. Se realizó, además, una modelización. Los resultados fueron clasificados por el Grupo de Elaboración de Directrices en función de su importancia para la población de pacientes. Los miembros del grupo se reunieron en Ginebra en septiembre del 2017.

3.2 Formulación de recomendaciones

En la reunión del Grupo de Elaboración de Directrices, se presentaron los resultados de las revisiones sistemáticas, metanálisis e información complementaria, y se examinaron los perfiles de evidencia y los cuadros de toma de decisión para garantizar que hubiera una buena comprensión y un acuerdo respecto a los criterios de calificación. Véanse en los anexos de Internet 3.1, 3.2 y 8 las revisiones y en los anexos de Internet 1, 2 y 6 los cuadros de toma de decisión. Se utilizó el método GRADE para valorar la certidumbre de la evidencia y determinar la firmeza de las recomendaciones. El rigor de las recomendaciones se clasificó como firme (cuando el panel estaba seguro de que los efectos deseables de la intervención pesaban más que los efectos indeseables) o condicional (cuando el panel consideraba que los efectos deseables de la intervención probablemente tenían más peso que los efectos indeseables).

La certidumbre de la evidencia que respaldaba cada recomendación se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. A continuación, los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices formularon recomendaciones a través de un debate basándose en la certidumbre de la evidencia, la comparación de los efectos favorables y desfavorables, la consideración de los valores y preferencias, el uso de recursos y la viabilidad de llevar a cabo la intervención (72). Los presidentes y el metodólogo trabajaron en la obtención de un consenso durante la reunión. Después de considerar todas las observaciones y preguntas de los miembros del Grupo, el Presidente preguntó a miembros del Grupo si estaban de acuerdo con las recomendaciones para documentar el consenso. Todos los miembros del Grupo se mostraron de acuerdo con todas las recomendaciones. A continuación se evaluaron las necesidades existentes para su aplicación, y se identificaron las áreas y temas en las que era necesaria mayor investigación.

La propuesta de directrices fue examinada por el Grupo de Elaboración de Directrices y por un Grupo de Examen Externo.

3.3 Funciones

El *Grupo de Elaboración de Directrices* formuló las preguntas sobre la población, la intervención, la comparación y los resultados (PICO, por sus siglas en inglés), analizó los perfiles de evidencia y los cuadros de toma de decisión, formuló y acordó la redacción de las recomendaciones, y revisó las versiones del documento de directrices.

El *metodólogo experto en directrices* se encargó de garantizar que se aplicara adecuadamente el marco del sistema GRADE a lo largo de todo el proceso de elaboración de las directrices. Ello incluyó la formulación de las preguntas PICO, la verificación de la exhaustividad y la calidad de las revisiones sistemáticas, y la preparación de los perfiles de evidencia y los cuadros de toma de decisión. El metodólogo aportó también al Grupo de Elaboración de Directrices una orientación respecto a la formulación de la redacción y la firmeza de las recomendaciones.

El *Grupo de Examen Externo* examinó la propuesta del documento de directrices y aportó comentarios críticos al respecto.

3.4 Declaraciones de intereses y manejo de los conflictos de intereses

De conformidad con la política de la OMS, todos los expertos externos que contribuyeron a la elaboración de las directrices, incluidos los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices y el Grupo de Examen Externo, rellenaron un formulario de declaración de intereses de la OMS (véanse los anexos 1 y 2, páginas 80 y 83). Se incluyó en la página web una biografía breve de cada uno de los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices. Las biografías de los miembros del Grupo pueden consultarse en <http://www.who.int/hepatitis/news-events/gdg-hepatitis-c/en/>. El comité de orientación examinó y evaluó las declaraciones presentadas por cada miembro y acordó un método para evaluar los conflictos de intereses potenciales, que comentaron con un miembro del Departamento de Cumplimiento y Gestión del Riesgo y la Ética de la OMS.

En la reunión, se presentaron las declaraciones de intereses según los requisitos de la norma de la OMS. Se consideró que las personas que pertenecían a organizaciones que habían recibido un financiamiento significativo de empresas privadas (fundamentalmente farmacéuticas), así como los investigadores o médicos clínicos individuales que habían recibido honorarios superiores a US\$ 5000 de empresas farmacéuticas tenían un conflicto de intereses, y su participación en el Grupo de Elaboración de Directrices se clasificó como restringida. Los miembros del Grupo cuya participación se clasificó como restringida fueron Charles Gore, Francesco Negro, Jurgen Rockstroh y Alexander Thompson. Estas personas participaron en la formulación de las preguntas PICO y aportaron sus conocimientos técnicos especializados en el examen de los resúmenes de la evidencia, pero fueron excluidos de la participación en el debate, la votación y la formulación de las recomendaciones (véase el anexo 1, página 80).

Los formularios de declaraciones de intereses de los miembros del Grupo de Examen Externo fueron analizados de conformidad con la política de elaboración de directrices de la OMS. Todo conflicto de intereses identificado se tuvo en cuenta al interpretar las observaciones realizadas por los miembros del Grupo de Examen Externo durante el proceso de examen externo. Los revisores externos no podían introducir ni introdujeron cambios en las recomendaciones (véase el anexo 2, página 83).

3.5 Difusión y actualización de las directrices

La Secretaría del Programa Mundial contra la Hepatitis, a través de las Oficinas Regionales de la OMS, difundirá las directrices a las oficinas de la OMS en los países y a los ministerios de salud, así como a los centros colaboradores internacionales, regionales y nacionales clave, organizaciones de la sociedad civil y programas nacionales. Además, podrá accederse a las directrices en la página web de la OMS, con enlaces en otras páginas web de Naciones Unidas y organismos relacionados.

La aplicación eficaz de las recomendaciones contenidas en estas directrices dependerá de un proceso bien planificado y apropiado de adaptación e integración en las estrategias regionales y nacionales pertinentes. Es un proceso que vendrá determinado por los recursos disponibles, las normas y procedimientos existentes que lo faciliten, y el grado de apoyo recibido de organismos asociados, organizaciones no gubernamentales (ONG) y la sociedad civil.

El grado de aplicación de estas directrices puede medirse con el número de países que las incorporen a sus programas nacionales de tratamiento y con los porcentajes reales de inicio del tratamiento en los países, como parte del proceso en cascada de la atención. Por lo que respecta a la adopción de políticas, el Programa Mundial contra la Hepatitis (GHP) llevó a cabo en el 2016/2017 una encuesta sobre el perfil de los países. En lo relativo al proceso en cascada de la atención, el GHP ha establecido un marco de evaluación y de seguimiento (73) y ha impulsado un proceso para generar estimaciones iniciales para el 2015 (9) y el 2016 (4). En el 2018, el GHP establecerá un sistema nuevo de notificación ordinaria para obtener actualizaciones anuales

de los niveles de estos dos indicadores. Este nuevo sistema contribuirá a facilitar la medición del grado en el que estas directrices tienen repercusiones a nivel de cada país. El Grupo de Elaboración de Directrices reconoció que el campo del tratamiento de la hepatitis está evolucionando rápidamente. Se prevé disponer de nuevos datos sobre el tratamiento de los adolescentes y los niños con infección por el VHC en el próximo año; por consiguiente, se prevé que será necesaria una actualización en el 2020.

3.6 Evidencia en la que se basaron las recomendaciones

Se realizaron revisiones sistemáticas, metanálisis, una modelización, análisis de costo-efectividad, exámenes de valores y preferencias, y una encuesta de viabilidad, para respaldar el proceso de elaboración de las recomendaciones e identificar los resultados que son importantes para los pacientes. Se evaluaron también las directrices nacionales e internacionales existentes.

3.6.1 Revisiones sistemáticas y metanálisis

Para la recomendación de “tratar a todos” los individuos diagnosticados de infección por el VHC, la OMS encargó la realización de una revisión sistemática y metanálisis de la morbilidad y la mortalidad por manifestaciones extrahepáticas en personas con una infección por el VHC (74).

Para la actualización de las recomendaciones sobre el tratamiento con AAD, se llevó a cabo una revisión sistemática. Se contactó con los fabricantes de los AAD de interés (AbbVie y Gilead) para solicitarles todos los datos adicionales que pudiera haber de ensayos clínicos. Para complementar la evidencia derivada de los ensayos clínicos, se tuvieron en cuenta los estudios de cohortes de observación en los que se realizó un seguimiento de personas tratadas con AAD. Además, Médecins Sans Frontières (MSF) aportó datos procedentes de sus programas de tratamiento de Sudáfrica y Camboya. Las estrategias de búsqueda y los resúmenes de la evidencia pueden consultarse en los anexos 2, 3.1 y 3.2 en Internet.

El cuadro de toma de decisión utilizada para fundamentar las decisiones de tratamiento de los adolescentes y niños de menos de 18 años de edad con una infección por el VHC puede consultarse en el anexo 6 en Internet.

3.6.2 Modelización

Se elaboró un modelo para predecir la repercusión esperada del tratamiento del VHC sobre la incidencia de nuevas infecciones por el VHC. Se utilizaron los modelos nacionales y subnacionales existentes para estimar la repercusión de la prevención mediante el tratamiento de un número fijo de infecciones por el VHC en diversas regiones geográficas (véase el anexo 4 en Internet).

3.6.3 Encuesta de viabilidad

Se llevó a cabo una encuesta en línea sobre la viabilidad, para evaluar las experiencias programáticas y personales con la introducción de una recomendación de “tratar a todos”. La encuesta en línea se envió a los miembros del Grupo de Elaboración de Directrices, que la distribuyó dentro de sus redes. Respondieron a la encuesta 10 gerentes de programas, 145 prestadores de atención de salud y 112 personas con una infección por el VHC. El cuestionario se centraba en las experiencias y los retos percibidos con una recomendación de “tratar a todos”, así como en las soluciones sugeridas que proporcionaron los participantes (véase el anexo 7 en Internet).

3.6.4 Análisis de costo-efectividad

La OMS encargó la realización de una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre la relación costo-efectividad y los resultados en materia de salud de la población en una situación de “tratar a todos” en comparación con un conjunto de políticas de acceso más restringido (75).

3.6.5 Valores y preferencias

Con objeto de obtener información sobre valores y preferencias, se realizó una encuesta a interesados directos y se llevó a cabo un examen de la bibliografía para determinar qué características de una pauta de tratamiento son importantes desde la perspectiva del paciente (véase el anexo 7 en Internet).

CAPÍTULO 4. RECOMENDACIONES

4.1 Tratamiento con agentes antivirales de acción directa: cuándo comenzar el tratamiento

Nueva recomendación

La OMS recomienda ofrecer tratamiento a todos los individuos a los que se diagnostique una infección por el VHC y tengan una edad igual o superior a 12 años,¹ con independencia de cuál sea el estadio de la enfermedad.

(recomendación firme, evidencia de calidad moderada)

¹ Con la excepción de las embarazadas

4.1.1 Resumen de la evidencia

El tratamiento de la infección por el VHC es beneficioso para todas las personas con dicha infección. Los AAD se comercializan desde el 2013, lo cual significa que no se dispone de ensayos clínicos en los que se haya comparado a personas con una infección por el VHC tratadas de manera temprana con otras tratadas de forma tardía por lo que respecta a los resultados clínicos. En consecuencia, el Grupo de Elaboración de Directrices examinó la evidencia existente sobre el beneficio que aporta tratar a todas las personas con infección por el VHC, con independencia del estadio de la hepatopatía.

El tratamiento con AAD conduce a unas tasas elevadas de RVS. Las revisiones sistemáticas de la eficacia de los AAD en el tratamiento de la infección crónica por el VHC indican que las tasas de RVS superan en general el 90%, salvo en los pacientes que se encuentran en los estadios más avanzados de cirrosis (76) y las personas infectadas por el genotipo 3 del VHC.

La RVS se asocia a una reducción de la mortalidad por hepatopatía y una disminución del riesgo de progresión a un carcinoma hepatocelular. Una revisión sistemática y metanálisis del 2017 indicó que las personas con infección por el VHC que presentaban una RVS tras el tratamiento mostraban una reducción del 87% en la mortalidad relacionada con el hígado, una reducción del 80% en la incidencia de carcinoma hepatocelular y una reducción del 75% en la mortalidad por cualquier causa (77), en comparación con las personas con infección por el VHC en las que no se alcanzaba una RVS. En muchos de estos estudios se utilizó un tratamiento más antiguo basado en el empleo de interferón. Los estudios que consideraron solamente los AAD indican también una reducción de la mortalidad por hepatopatías y carcinoma hepatocelular (78). Los AAD tendrían una repercusión superior a la del tratamiento con interferón en general, debido a una tasa de RVS más elevada.

La RVS se asocia a una mejora de las manifestaciones extrahepáticas. Una revisión sistemática y metanálisis llegó a la conclusión de que la RVS reducía la mortalidad extrahepática (razón de posibilidades [OR, odds ratio] para los datos combinados: 0,44, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,3-0,7). La RVS se asoció también a una mejora en los resultados relacionados con la crioglobulinemia (OR para los datos combinados: 21, IC de 95%: 6,7-64,1) y con las enfermedades linfoproliferativas (OR para los datos combinados: 6,5, IC del 95%: 2-20,9), y a una reducción del riesgo de eventos adversos cardiovasculares principales (OR para los datos combinados: 0,37, IC del 95%: 0,2-0,6) y de la incidencia de diabetes tipo 2 de nueva aparición (OR para los datos combinados: 0,27, IC del 95%: 0,2-0,4), depresión (OR para los datos combinados: 0,59, IC del 95%: 0,1-3,1), artralgia (OR para los datos combinados: 0,86, IC del 95%: 0,5-1,5) y fatiga (OR para los datos combinados: 0,52, IC del 95%: 0,3-0,9) (74).

El tratamiento de los adolescentes es sumamente eficaz y bien tolerado.

Aunque la enfermedad avanzada es infrecuente en los adolescentes, una revisión sistemática de dos estudios sobre el uso de pautas de tratamiento con AAD en adolescentes de edad superior a 12 años indicó una RVS elevada y una tolerancia excelente (véase el apartado 4.3). También se ha descrito que el tratamiento con AAD reduce el deterioro del funcionamiento cognitivo y mejora el rendimiento en los estudios y el bienestar (79, 80).

El tratamiento de todas las personas con infección por el VHC reduce moderadamente el riesgo de transmisión.

A nivel mundial, el tratamiento de todas las personas sin establecer priorización alguna en función del grupo de riesgo o de edad ni en función del estadio de la enfermedad muestra un efecto modesto del tratamiento como método de prevención. Los modelos elaborados en 82 países distribuidos en todas las regiones geográficas indicaron que el tratamiento de las personas con infección por el VHC sin establecer ninguna prioridad en función del grupo de riesgo o edad ni del estadio de la enfermedad permitía prevenir alrededor de 0,57 infecciones a lo largo de 20 años por cada persona tratada (véase el anexo 4 en Internet). Sin embargo, este beneficio de prevención es sumamente diverso en los distintos países y regiones de la OMS. A nivel del país, hay dos factores principales que influyen en el número de infecciones evitadas por persona tratada: la tasa de crecimiento de la población y la prevalencia del VHC en los consumidores de drogas inyectables en el país (la contribución del consumo de drogas inyectables a la epidemia).

En primer lugar, el número de infecciones evitadas por tratamiento aumenta a medida que se incrementa la tasa de crecimiento de la población, lo cual sugiere que, en los países de ingresos bajos y medianos con unas tasas de crecimiento de la población más elevadas, hay un mayor potencial de obtener efectos beneficiosos en cuanto a la prevención mediante el enfoque de "tratar a todos", en comparación con los países de ingresos altos.

En segundo lugar, el número de infecciones evitadas por tratamiento se reduce cuando el consumo de drogas inyectables constituye una parte sustancial de las nuevas infecciones y la prevalencia de la infección por VHC en las personas que se inyectan drogas es alta (prevalencia >60%). En estas situaciones epidémicas, hay unas tasas elevadas de reinfección cuando se trata a consumidores de

de drogas inyectables, mientras que se alcanza un efecto de prevención beneficioso limitado al tratar a los demás individuos que no se inyectan drogas. Para que el tratamiento alcance efectos beneficios en cuanto a la prevención en estas situaciones de “epidemia concentrada”, es necesario administrar el tratamiento para el VHC en unos porcentajes superiores (por ejemplo, en Australia es necesario tratar alrededor del 5% de las infecciones al año) y deben reducirse los riesgos de reinfección mediante un uso a mayor escala de medidas integrales y eficaces de reducción del daño, como los programas de agujas y jeringas y la terapia sustitutiva de opioides (véase el anexo 4 en Internet).

4.1.2 Justificación de la recomendación

Comparación de efectos beneficiosos y efectos nocivos de la estrategia de tratar a todos los individuos con infección por el VHC

Efectos beneficiosos

La estrategia de tratar a todos los pacientes tiene un potencial de prevenir en mayor medida la morbilidad relacionada con el hígado. Una revisión sistemática con metanálisis y metarregresión estimó que la prevalencia de la cirrosis a los 20 años de la infección inicial era del 16% (14-19%) en el conjunto de los estudios, con valores de entre el 7% (4-12%) y el 18% (16-21%) según el tipo de estudio y los criterios de selección de los participantes (15). El empleo del tratamiento en todas las personas a las que se diagnostica una infección por el VHC permitiría prevenir una gran parte de estas complicaciones prevenibles. Sin embargo, con una ampliación del tratamiento para pasar del uso en personas con fibrosis a un empleo en todas las personas con infección por el VHC, el beneficio adicional en cuanto a años de vida salvados se produciría en un futuro lejano.

Las manifestaciones extrahepáticas son frecuentes y su aparición suele ser independiente de la fibrosis hepática. Las personas con infección por el VHC pueden sufrir comorbilidades, incluidas las manifestaciones extrahepáticas frecuentes (figura 2.2, capítulo 2.1.1).

El tratamiento de los adolescentes da lugar a unas tasas de RVS elevadas y es bien tolerado. El tratamiento temprano reduce también la aparición de cirrosis y carcinoma hepatocelular (81-83), lo cual podría reducir los costos de atención posteriores (84, 85). La curación tras el tratamiento con AAD puede reducir el deterioro del funcionamiento cognitivo y mejorar el rendimiento en los estudios y el bienestar (79, 80). La curación permite a los adolescentes vivir sin estar afectados por una infección que comporta una estigmatización social.

Tratar a todos los pacientes facilitará un abordaje de salud pública para su aplicación. Tratar a todas las personas a las que se diagnostique una infección por el VHC simplificará la toma de decisiones clínicas y el manejo de los pacientes. La clasificación en estadios puede simplificarse y su empleo puede limitarse al uso de métodos no invasivos para la identificación de las personas con cirrosis. La mayor parte de las personas con una infección por el VHC podrán iniciar el tratamiento de manera inmediata, con lo que se reducirá posibilidad de pérdida del seguimiento que se produce cuando transcurre un período de tiempo prolongado hasta el inicio del tratamiento para el VHC (86), de la misma manera que ocurre en la enfermedad producida por el VIH (87). La simplificación

de la evaluación del estadio de la enfermedad y de los análisis de laboratorio facilita también el tratamiento por parte de profesionales de la atención de salud no especializados, lo cual constituye una estrategia crucial para aplicar el tratamiento a gran escala (88-90). El empleo de métodos de tareas compartidas, con la participación de prestadores de atención no especialistas, ha aumentado el acceso a los análisis del VIH y a la TAR (91-93).

Posibles efectos nocivos

El tratamiento de un mayor número de personas con infección por el VHC podría causar más efectos secundarios. Los AAD tienen un perfil de seguridad excelente, en particular si se comparan con el tratamiento de interferón (76). Con un enfoque en el que se trate a un mayor número de personas aparentemente sanas con AAD, una vez eliminada la priorización en función de la gravedad de la hepatopatía, existe la posibilidad teórica de que se produzcan efectos secundarios raros que no se hayan identificado en los estudios de farmacovigilancia tras la comercialización (94). Sin embargo, estos eventos son improbables, dada la experiencia clínica existente hasta la fecha con el empleo de estos medicamentos (76).

El tratamiento de personas con coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y por el VHC puede conducir a la reactivación del VHB. Las personas con una infección por el VHB (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] positivo) a las que se administra tratamiento para la infección por el VHC presentan un riesgo de reactivación de la infección por el VHB (95). Las personas que son positivas para el HBsAg pueden necesitar un tratamiento para el VHB antes de ser tratadas para el VHC (véase el apartado 5.2.2, Personas con coinfección por el VHB y el VHC). El riesgo de reactivación en las personas con anticuerpos contra el antígeno central (*core*) del virus de la hepatitis B (anti-HBc) positivos pero con un HBsAg negativo es muy bajo (96). La opción de retrasar el tratamiento en estas personas por la posibilidad de una reactivación del VHB debe compararse con el riesgo de morbilidad y mortalidad como consecuencia de una infección por el VHC no tratada.

La estrategia de “tratar a todos” puede conducir a la percepción de que es innecesario ampliar el acceso a las medidas de reducción de los daños. Dado que tratar a todas las personas con infección por el VHC tiene un efecto sobre la incidencia, existe la posibilidad de que algunos interesados directos puedan subestimar la necesidad de realizar intervenciones de reducción de los daños de manera continuada y con una amplia cobertura, destinadas a los consumidores de drogas inyectables. La reducción de los daños continúa siendo un elemento crucial en los conjuntos integrales de intervenciones destinadas a los consumidores de drogas inyectables, junto con el tratamiento (véase el anexo 4 en Internet).

Valores y preferencias

Se identificaron cuatro estudios en los que se evaluaron las preferencias de los pacientes en relación con el tratamiento para el VHC (97-100). El resultado más importante referido por los pacientes fue la eficacia general del tratamiento, seguido del riesgo de eventos adversos. De las 112 personas con infección por el VHC que respondieron a la encuesta de viabilidad en línea realizada por la OMS, casi la totalidad se mostraron favorables a la política de “tratar a todos” y se decantaron por el acceso universal al tratamiento para todas las personas con infección por el VHC (véase el anexo 7 en Internet).

Aunque hay un apoyo claro a la política de “tratar a todos” para las personas con una infección por el VHC, un 18% de los entrevistados expresaron cierta inquietud respecto a su aceptabilidad en las personas con infección por el VHC sin fibrosis o con fibrosis leve. Este resultado destaca la necesidad de enviar mensajes cuidadosos para ayudar a las personas infectadas por el VHC a que comprendan los efectos beneficiosos de un tratamiento temprano.

Los profesionales de la atención de salud valoran en gran medida la curación de las personas con una infección por el VHC y expresaron una preferencia por los algoritmos simplificados de manejo de los pacientes.

Los gerentes de los programas comprenden bien que la curación de más individuos a través de una política de “tratar a todos” conducirá a un avance hacia la eliminación de la enfermedad, y que simplificar la etapa de determinación del estadio con el empleo de biomarcadores séricos facilita la aplicación y el enfoque de tareas compartidas (88-90, 101). Los gerentes de programas expresaron una preferencia por las estrategias que representan un uso costo-efectivo de los recursos disponibles. Por consiguiente, les serían útiles análisis de costo-efectividad que describieran la relación existente entre los costos en los que se incurre a corto plazo y el ahorro futuro debido a la prevención de las secuelas de la infección por el VHC y la transmisión de este (102, 103).

Viabilidad y aceptabilidad

Una encuesta de viabilidad realizada en línea en 145 prestadores de atención de salud indicó que el 45% de los entrevistados disponían ya de una política de “tratar a todos” en vigor en su lugar de trabajo. Casi todos la percibían como viable y deseable (véase el anexo 7 en Internet).

La experiencia obtenida con el VIH indica que es factible un acceso más amplio al tratamiento. En septiembre del 2015, la OMS hizo público un documento de orientación que recomendaba la política de “tratar a todos” los individuos positivos para el VIH (8). Al llegar a finales del 2017, más del 70% de los países de ingresos bajos y medianos y casi todos los países de ingresos altos habían adoptado la política de “tratar a todos”, lo cual pone de manifiesto un nivel elevado de aceptabilidad de esta recomendación por parte de los encargados de formular políticas (104). A pesar de las inquietudes iniciales respecto a la capacidad del sistema de salud de satisfacer las demandas de un enfoque de “tratar a todos”, durante este período no se ha notificado ningún aumento importante de los desabastecimientos de medicación ni de otros suministros esenciales.

Equidad y derechos humanos

Las directrices terapéuticas que limitan el acceso de una persona al tratamiento para el VHC cuando las tasas de curación son elevadas y los eventos adversos son raros plantean retos éticos (105). Muchas personas con infección por el VHC que forman parte de grupos que están marginados o estigmatizados, como los consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, los presos o los migrantes, tienen un acceso limitado a la atención de salud. El avance hacia un enfoque de “tratar a todos”, con igualdad de acceso sea cual sea el grupo de edad o de riesgo o el estadio de la enfermedad, podría ser útil para superar algunos de los obstáculos que hay para el acceso al tratamiento en esos grupos poblacionales. La preocupación existente respecto a que pudieran usarse enfoques obligatorios o coercitivos en los grupos poblacionales marginados, resalta la importancia de una información adecuada, un consentimiento informado, una capacitación adecuada de los profesionales de la salud y marcos jurídicos apropiados, basados en los derechos, para facilitar el acceso.

Consideraciones respecto a los recursos

Los AAD tienen una relación costo-efectividad favorable o producen ahorros de costos. En general, en muchos países, los AAD tienen una relación costo-efectividad favorable o producen ahorros de costos en la gran mayoría de los subgrupos (definidos en función del uso de tratamiento previo, el estadio de la fibrosis y el genotipo del VHC). La mayoría de los análisis de costo-efectividad publicados no incluyen la transmisión del VHC ni el riesgo de reinfección. Esta omisión puede llevar a una subestimación o una sobreestimación de los efectos beneficiosos del tratamiento (75).

La ampliación del tratamiento a la población general tiene una relación costo-efectividad favorable. Con la aplicación de los umbrales de disponibilidad a pagar de cada país, varios estudios de países de ingresos altos y de Egipto han indicado que ampliar el tratamiento a la población general tiene una relación costo-efectividad favorable, si bien puede requerir pagos a corto plazo sustanciales para cubrir el costo del tratamiento. La relación costo-efectividad de la ampliación del tratamiento a los individuos de más de 65 años de edad con fibrosis leve es muy sensible al precio del tratamiento y, en algunos entornos, en los que los precios continúan siendo relativamente altos, puede no tener una relación costo-efectividad favorable (75).

El tratamiento de los consumidores de drogas inyectables combinado con la aplicación de intervenciones de reducción de los daños tiene una relación costo-efectividad favorable. En general, es favorable tratar a los consumidores de drogas inyectables que tienen una infección por el VHC, pero la relación costo-efectividad se ve influida por la posibilidad de prevención de nuevas infecciones y por el riesgo de reinfección. Algunos estudios han estimado también que una intensificación de la búsqueda de casos en este grupo de personas es costo-efectiva junto con una ampliación del tratamiento; que el tratamiento de todas las personas que se inyectan drogas fue costo-efectivo en comparación con la política de retrasar el tratamiento hasta la progresión a un estadio de fibrosis más avanzada; y que el tratamiento puede ser costo-efectivo incluso en una fase de reducción epidémica. Sin embargo, en los entornos en los que haya una carga elevada de infección por el VHC en los consumidores de drogas inyectables, la

relación costo-efectividad de la prevención de la persistencia de la transmisión a través del tratamiento se reduce con la probabilidad elevada de reinfección si el acceso a los programas de reducción de los daños es insuficiente. Esto subraya la necesidad de intervenciones de prevención del VHC simultáneas, con una cobertura amplia, mediante el empleo de programas de reducción de los daños que sean sumamente efectivos y que tengan una relación costo-efectividad favorable (75).

El tratamiento de los individuos encarcelados tiene una relación costo-efectividad favorable. Los estudios realizados en Estados Unidos, Australia y Reino Unido han indicado que generalmente es costo-efectivo tratar a las personas encarceladas que tienen una infección por el VHC (3). La realización de análisis al ingreso en las prisiones puede ser costo-efectiva si hay un vínculo con el tratamiento que permita finalizarlo en la prisión o tras la salida de ella a través de una continuidad de la atención. De manera similar a lo observado en las comunidades de consumidores de drogas inyectables, las inversiones simultáneas en programas de prevención del VHC complementan las inversiones realizadas en el tratamiento del VHC y hacen que dicho tratamiento sea más costo-efectivo para reducir la probabilidad de reinfección (75).

Consecuencias presupuestarias. Aunque los AAD tienen una relación costo-efectividad favorable o producen un ahorro de costos en el tratamiento de la infección por el VHC, las consecuencias presupuestarias a corto plazo dependerán de (a) el precio de las medicaciones y (b) el tamaño de la población a tratar (el cual se ve afectado también por la aplicación de análisis de detección y sus vínculos en la población). Por un lado, la aplicación del tratamiento a todos los pacientes aumentará la repercusión presupuestaria. Por otro lado, la política de “tratar a todos” debe conducir a reducciones del precio, ya que se aumentará el volumen de medicamentos adquiridos (véase el apartado 6.7 Estrategias para una gestión de compras y suministros de medicamentos y medios de diagnóstico más eficiente y el cuadro 6.2). Para financiar el tratamiento de todas las personas con infección por el VHC mediante un enfoque de cobertura universal de salud, se propone un abordaje en dos pasos.

- **Mejorar las eficiencias y reducir los costos.** Esto puede hacerse mediante la elección de intervenciones que tengan una gran repercusión; estrategias de simplificación del manejo y reducción del precio de los productos clave, incluidos los medicamentos; y la mejora de la prestación de los servicios, como se ha demostrado anteriormente para otras enfermedades infecciosas (106). El cálculo de la relación costo-efectividad puede usarse para calcular retrógradamente el nivel de fijación de precios que deben alcanzar los AAD para tener una relación costo-efectividad favorable o producir un ahorro de costos, en un horizonte temporal que hayan definido quienes financian el sector de la salud (por ejemplo, seguros de enfermedad, sistema nacional de seguridad social, Ministerio de Salud); véase la calculadora de la hepatitis C (<http://www.hepccalculator.org/>).
- **Identificar soluciones de financiamiento innovadoras.** Esto puede hacerse mediante el financiamiento tanto externo como interno del propio país y con una asignación presupuestaria innovadora y justa (107).

4.1.3 Consideraciones relativas a la aplicación

- El proceso de transición de un sistema de priorización clínica a un enfoque de “tratar a todos” requiere una planificación con respecto a los ocho principios de la prestación adecuada de los servicios de atención de salud (véanse en el capítulo 6 los modelos de prestación de los servicios (88-90).
- La aplicación y las repercusiones que tiene en el presupuesto una recomendación de tratar a todas las personas a las que se ha diagnosticado una infección por el VHC deben analizarse en el contexto del uso de análisis de detección que identifiquen un mayor número de personas a tratar.
- Si las repercusiones presupuestarias de una aplicación inmediata de la recomendación de “tratar a todos” no son asumibles a corto plazo, los programas nacionales pueden plantearse la asignación de recursos de manera preferente a los individuos con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad hepática y extrahepática.
- El tratamiento de los consumidores de drogas inyectables debe integrarse con los servicios de reducción de los daños para prevenir las reinfecciones, en especial en entornos en los que la prevalencia de la infección por el VHC sea superior al 60% en las personas que se inyectan drogas.
- Las personas con una infección por el VHB (HBsAg positivo) pueden tener que ser tratadas para el VHB antes de aplicar el tratamiento para el VHC.

4.1.4 Lagunas existentes en la investigación

- Estudios clínicos a largo plazo de personas con infección por el VHC en una fase inicial tratadas con AAD.
- Farmacovigilancia posterior a la comercialización para identificar posibles eventos adversos y resistencias a la medicación con la ampliación del uso del antiviral.
- Estudios de costo-efectividad y de impacto presupuestario en diversos entornos.
- Seguimiento de la repercusión de una ampliación del tratamiento con AAD en la incidencia de la infección por el VHC, en especial en grupos poblacionales como la de los consumidores de drogas inyectables y la de los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres.

4.2 El tratamiento de adultos con agentes antivirales de acción directa: qué tratamiento utilizar

Nueva recomendación

La OMS recomienda el uso de pautas de AAD pangenotípicas para el tratamiento de las personas con infección crónica por el VHC de edad igual o superior a 18 años.¹
(recomendación condicional, evidencia de calidad moderada)

1 Las pautas de tratamiento pangenotípicas se definen como las que producen una tasa de RVS >85% en los seis genotipos principales del VHC

4.2.1 Resumen de la evidencia

CUADRO 4.1 AAD pangenotípicos actualmente disponibles para el tratamiento de las personas con infección por el VHC sin cirrosis

Personas con infección por el VHC sin cirrosis		
glecaprevir/ pibrentasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ velpatasvir
8 semanas ¹	12 semanas	12 semanas

1 Las pautas de tratamiento pangenotípicas se definen como las que producen una tasa de RVS >85% en los seis genotipos principales del VHC

Evidencia indicativa de la eficacia de los AAD pangenotípicos en la infección por el VHC

En una revisión sistemática encargada por la OMS se identificaron 142 estudios clínicos en los que se evaluó la seguridad y la eficacia de diversas pautas de tratamiento con AAD autorizadas por la FDA y por la EMA. Entre ellas se encontraban las siguientes: sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/daclatasvir, daclatasvir/asunaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sofosbuvir/daclatasvir/ribavirina, sofosbuvir/ribavirina. Pueden consultarse los resúmenes completos de la evidencia correspondientes a cada pauta de tratamiento en los anexos 3.1, 3.2 y 8 en Internet, así como un resumen breve a continuación.

AAD pangenotípicos en adultos con infección por el VHC sin cirrosis

Sofosbuvir/velpatasvir

Considerando conjuntamente las personas no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de sofosbuvir/velpatasvir, las tasas de RVS globales fueron superiores al 96% (92-100%) para los seis genotipos principales, salvo el genotipo 3 (tasa de RVS: 89%, 85-93%) (véase el anexo 8, cuadro 4, página 17 en Internet).

Glecaprevir/pibrentasvir

Considerando conjuntamente las personas no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de glecaprevir/pibrentasvir, las tasas de RVS globales fueron superiores al 94% (89-100%) en las infecciones causadas por los seis genotipos principales. En el caso del genotipo 5, relativamente raro, dos personas tratadas alcanzaron una RVS (véase el anexo 8, cuadro 2, página 4 en Internet).

Sofosbuvir/daclatasvir

Considerando conjuntamente las personas no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de sofosbuvir/daclatasvir, las tasas de RVS globales fueron superiores al 92% para la infección por los genotipos 1, 2, 3 y 4. Los datos de un estudio de observación (manuscrito en preparación, proyecto experimental de MSF) aportaron información sobre los genotipos 5 y 6, que se registran con menos frecuencia. Un total de ocho personas con infección por el genotipo 5 y 123 personas con infección por el genotipo 6 fueron tratadas con la asociación de sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas. Las tasas de RVS fueron del 88% y 94%, respectivamente, para los genotipos 5 y 6 (véase el anexo 8, cuadro 3, página 10 en Internet).

AAD pangenotípicos en adultos con infección por el VHC con cirrosis compensada

CUADRO 4.2 AAD pangenotípicos actualmente disponibles para el tratamiento de las personas con infección por el VHC con cirrosis compensada

Personas con infección por el VHC con cirrosis compensada			
glecaprevir/ pibrentasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ daclatasvir	sofosbuvir/ velpatasvir
12 semanas ¹	24 semanas	Puede considerarse la posible conveniencia de un tratamiento de 12 semanas en los países en los que se conoce la distribución del genotipo 3 y la prevalencia es <5% ²	12 semanas

¹ Las personas con una infección por el genotipo 3 del VHC que han recibido interferón o ribavirina en el pasado deben ser tratadas durante 16 semanas.

² En una población de personas con cirrosis en la que el 5% de las personas tengan una infección por el VHC del genotipo 3, la RVS sería del 80% en el 5% de infectados por el genotipo 3 y del 93% en el 95% de infectados por otros genotipos, lo cual supone una tasa global de RVS de $(0,05 \times 0,80) + (0,93 \times 0,95) = 92\%$.

Sofosbuvir/velpatasvir

Considerando conjuntamente las personas con cirrosis no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de sofosbuvir/velpatasvir durante 12 semanas, la tasa de RVS global en las infectadas por los genotipos 1, 2 y 4 fue del 90%, 86% y 88%, respectivamente. La tasa de RVS global en las infecciones por el genotipo 3 fue del 97% en

las personas no tratadas anteriormente y del 90% en las personas que habían sido tratadas ya previamente. Otro estudio (publicado después de finalizado el período de inclusión de la revisión sistemática) (108) indicó una tasa de RVS del 100% tanto para el genotipo 5 (N= 13) como para el genotipo 6 (N = 20) después de 12 semanas de tratamiento (véase el anexo 3.1, cuadros 40-42, página 46 en Internet).

Glecaprevir/pibrentasvir

Considerando conjuntamente las personas con cirrosis compensada no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de glecaprevir/pibrentasvir durante 12 semanas, la tasa de RVS fue superior al 94% para la infección causada por los genotipos 1, 2, 3, 4 y 6. Dos personas tratadas por una infección por el genotipo 5 alcanzaron una RVS (véase el anexo 3.1, cuadro 35, página 43 en Internet).

Sofosbuvir/daclatasvir

Considerando conjuntamente las personas con cirrosis compensada no tratadas con anterioridad y las ya tratadas previamente, a las que se administró la asociación de sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas, la tasa de RVS global fue superior al 93% para la infección por los genotipos 1 y 2. La tasa de RVS para la infección por el genotipo 3 fue baja, de entre el 79% y el 82%. Sin embargo, después de 24 semanas de tratamiento, la RVS aumentó al 90%. Los datos de un estudio de observación (manuscrito en preparación, proyecto experimental de MSF) han aportado información sobre los genotipos 5 y 6, y los datos de la práctica clínica real obtenidos en Egipto han proporcionado información sobre el genotipo 4 (101). Una persona con cirrosis infectada por el genotipo 5 tratada con la asociación de sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas alcanzó una RVS. En 185 personas cirróticas con infección por el genotipo 6 tratadas con la asociación de sofosbuvir/daclatasvir durante 12 semanas, se alcanzó una RVS en un 92%. En las personas con cirrosis que tenían una infección por el genotipo 4, se alcanzaron tasas de RVS superiores al 98% después de 12 semanas de tratamiento (101) (véase también el anexo 3.1, cuadros 29-31, página 39, en Internet).

Seguridad de los AAD pangenotípicos

El abandono del tratamiento a causa de eventos adversos fue muy bajo en las personas sin cirrosis o con ella, al utilizar las pautas de tratamiento antes comentadas (<1%). Se observaron resultados similares en las personas no tratadas con anterioridad y en las que habían recibido tratamiento previamente (véase el anexo 3.1, cuadros 58-60, página 58 en Internet).

4.2.2 Justificación de la recomendación

El Grupo de Elaboración de Directrices hizo una recomendación general condicional en cuanto al uso de pautas de AAD pangenotípicas para el tratamiento de la infección por el VHC. El grupo reconoció que los beneficios clínicos potenciales de las pautas de tratamiento pangenotípicas son similares a los que se obtienen con las pautas de tratamiento no pangenotípicas. Sin embargo, los AAD pangenotípicos brindan la oportunidad de simplificar el proceso de atención al eliminar la necesidad de una determinación del genotipo que es costosa, con lo cual se simplifican las cadenas de adquisiciones y suministro.

Estas pautas constituyen una importante oportunidad de facilitar la expansión del tratamiento en todo el mundo. Estos factores decantan la balanza de beneficios y efectos nocivos a favor del uso de las pautas pangenotípicas, y ello conduce a una recomendación condicional.

El Grupo de Elaboración de Directrices reconoció que hay países en los que las formulaciones pangenotípicas pueden no haber sido autorizadas o no estar disponibles aún. Además, hay países en los que la epidemia del VHC es causada en su casi totalidad por un genotipo único y los programas nacionales de lucha contra la hepatitis utilizan con éxito una pauta de AAD no pangenotípica, como la asociación de sofosbuvir/ledipasvir. En estos casos y al tratar a adolescentes, los AAD no pangenotípicos continúan desempeñando un papel mientras los programas nacionales realizan la transición al uso de pautas de tratamiento pangenotípicas. En consecuencia, durante una fase de transición, pueden continuar utilizándose los AAD no pangenotípicos enumerados en el anexo 5 en Internet.

Efectos beneficiosos y efectos nocivos

El uso de pautas de tratamiento pangenotípicas elimina la necesidad de determinación del genotipo. Esto simplifica las cadenas de adquisición y suministro de medicamentos, y puede reducir los costos y las pérdidas del seguimiento después del diagnóstico. Entre los posibles efectos nocivos se encuentran la aparición de efectos secundarios raros de estos medicamentos recién autorizados, surgidos a largo plazo, y que pueden no haberse identificado durante la farmacovigilancia posterior a la comercialización, así como el posible sobretratamiento de las personas a las que se administra la asociación de sofosbuvir/daclatasvir si se aplica un tratamiento de 24 semanas sin haber determinado el genotipo.

Valores y preferencias y aceptabilidad

Se identificaron cuatro estudios en los que se investigaron las preferencias de las personas con infección por el VHC respecto a las pautas de tratamiento del VHC. En las personas infectadas por el VHC, la probabilidad de una curación y la ausencia de eventos adversos son las consideraciones más importantes en relación con las pautas de tratamiento, si bien se da importancia también a factores como el de que el tratamiento sea de menor duración (por ejemplo, 8 semanas) (97-100). Por consiguiente, el uso de las pautas pangenotípicas resultaría aceptable.

Consideraciones respecto a los recursos

En términos generales, los recursos requeridos para la administración de un tratamiento para el VHC pueden dividirse en costos para el sistema de salud (por ejemplo, análisis de laboratorio y personal) y costo de los medicamentos. Tratar a las personas con el empleo de AAD pangenotípicos comporta un menor costo para el sistema de salud, puesto que se elimina la determinación costosa del genotipo, que requiere laboratorios y personal especializados. Con ello se obtiene un ahorro de hasta US\$ 200 por análisis en los países de ingresos bajos y medianos. Sin embargo, el Grupo de Elaboración de Directrices reconoce que el acceso a las pautas de AAD pangenotípicas continúa siendo limitado en muchos de estos países (véase el capítulo 6, cuadro 6.2). Los precios de las asociaciones de sofosbuvir/velpatasvir y de glecaprevir/pibrentasvir

continúan siendo superiores a los de las asociaciones anteriores de AAD, pero se prevé que disminuyan sustancialmente a medida que aumente el volumen de uso y se optimicen las políticas de acceso a la medicación para las personas con infección por VHC en los países de ingresos bajos y medianos.

Viabilidad

El informe de progreso de la OMS sobre el acceso al tratamiento de la hepatitis C señala la viabilidad de ampliar el acceso al tratamiento del VHC con el empleo de AAD pangenotípicos (4).

Equidad

Simplificar el proceso de atención con el empleo de pautas de tratamiento pangenotípicas podría mejorar la equidad y ser útil para mejorar el acceso al tratamiento del VHC en los grupos poblacionales que actualmente no lo tienen.

4.2.3 Consideraciones relativas a la aplicación

Los países tienen que planificar la transición al empleo de pautas de tratamiento con AAD pangenotípicos. La rapidez de la transición puede depender de la prevalencia de la infección por el VHC, la distribución de los genotipos del VHC y el grado de efectividad que tengan las pautas de AAD actuales en el tratamiento de la infección producida por esos genotipos. (Véanse las etapas clave de la aplicación en el apartado 6.7.)

4.2.4 Lagunas existentes en la investigación

- Son necesarios más datos sobre la eficacia y la seguridad de las pautas de tratamiento pangenotípicas en subpoblaciones específicas, como las de las personas con una disfunción renal grave, las de menos de 18 años de edad y las mujeres embarazadas.
- Factores predictivos para seleccionar a las personas que podrían ser tratadas durante un período de tiempo inferior.
- Datos sobre la relación costo-efectividad de los AAD pangenotípicos en los países de ingresos bajos y medianos.
- Importancia clínica de la resistencia a la NS5A.

4.3 Tratamiento de los adolescentes (12-17 años de edad) y aplazamiento del tratamiento en los niños (<12 años de edad)

Nueva recomendación

Qué tratamiento utilizar

En los adolescentes de entre 12 y 17 años de edad o que pesen como mínimo 35 kg con una infección crónica por el VHC*, la OMS recomienda lo siguiente:

- **sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas** en los genotipos 1, 4, 5 y 6**
(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)
- **sofosbuvir/ribavirina durante 12 semanas en el genotipo 2**
(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)
- **sofosbuvir/ribavirina durante 24 semanas en el genotipo 3**
(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)

* En los que no presentan cirrosis o tienen tan solo una cirrosis compensada ** Tratamiento durante 24 semanas en los que han recibido tratamiento previo y tienen una cirrosis compensada

En los niños de menos de 12 años con hepatitis C crónica*, la OMS recomienda lo siguiente:

- **aplazar el tratamiento hasta la edad de 12 años****
(recomendación condicional, evidencia de calidad muy baja)
- **debe dejar de utilizarse el tratamiento con pautas que contengan interferón***
(recomendación firme, evidencia de calidad muy baja)

* En los que no presentan cirrosis o tienen tan solo una cirrosis compensada

**Antes de la aprobación de los AAD para los niños de <12 años de edad, puede considerarse la posible conveniencia de un tratamiento excepcional con interferón + ribavirina para los niños con una infección por el genotipo 2 o 3 y una hepatopatía grave. Esto puede incluir los niños con un mayor riesgo de enfermedad progresiva, como los que tienen una coinfección por el VIH, talasemia mayor y los que han sobrevivido a un cáncer pediátrico.

4.3.1 Fundamento

Hasta la fecha, la respuesta mundial frente a la epidemia del VHC se ha centrado en la población adulta con infección por el VHC. En comparación con lo que sucede en los adultos, los datos y la evidencia en la que basar las prácticas y políticas de tratamiento en los adolescentes y los niños presentan importantes lagunas.

Antes de la autorización del uso de los AAD en los niños por parte de las autoridades sanitarias encargadas de la regulación farmacéutica, el tratamiento estándar de los adolescentes y los niños con infección por el VHC consistía en una terapia doble con interferón pegilado y ribavirina durante 24 semanas para los genotipos 2 y 3, y durante 48 semanas para los genotipos 1 y 4 (109-117). Esta asociación producía una tasa de RVS de alrededor del 52% en los niños infectados por los genotipos 1 y 4 del VHC y del 89% en los infectados por los genotipos 2 y 3 (109, 110, 112, 114), pero se asociaba a efectos secundarios importantes.

En el 2017, dos pautas de AAD (sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/ribavirina) fueron autorizadas por la FDA y por la EMA para el uso en los adolescentes (≥ 12 años de edad) (118, 119). En la actualidad se están llevando a cabo ensayos para evaluar el uso de pautas de tratamiento con AAD pangentópicas tanto en adolescentes (≥ 12 años de edad) como en niños (6-11 años de edad). En junio del 2018, en estos pacientes de menos de 12 años, las únicas opciones de tratamiento autorizadas continúan siendo las del interferón con ribavirina ya que los AAD no han sido autorizados todavía para el uso en los niños pequeños. En consecuencia el Grupo de Elaboración de Directrices estableció recomendaciones por separado para los adolescentes y los niños. Ninguno de los AAD pangentópicos recomendados en las actuales directrices (sofosbuvir/daclatasvir o sofosbuvir/velpatasvir) ha sido autorizado todavía para el uso en adolescentes y niños, pero se prevé que lo sean en el 2019, lo cual constituiría una gran oportunidad para progresar en el acceso al tratamiento (120, 121).

4.3.2 Resumen de la evidencia

La principal base de evidencia para respaldar las recomendaciones de tratamiento en los adolescentes de edad igual o superior a 12 años fueron los dos estudios utilizados para la autorización de las pautas de tratamiento por parte de las autoridades reguladoras farmacéuticas (118, 119) y la amplia base de evidencia procedente de los ensayos de AAD en los adultos.

Adolescentes (12-17 años)

La autorización farmacéutica por parte de la FDA y la EMA en abril y junio del 2017, respectivamente, para el uso de una combinación en dosis fijas de sofosbuvir/ledipasvir en el tratamiento de adolescentes de 12-17 años de edad o de un peso ≥ 35 kg con una infección por el genotipo 1, y la de la combinación de sofosbuvir/ ribavirina para los infectados por un VHC del genotipo 2 o 3, se basó en los amplios datos existentes en los adultos respecto a tasas de curación elevadas y tasas de toxicidad bajas; y en dos estudios de farmacocinética, eficacia y seguridad en adolescentes (118, 119). En un estudio, se trató a 100 adolescentes con infección por el VHC del genotipo 1, no tratados con anterioridad o que ya habían recibido tratamiento previamente, utilizando la combinación de sofosbuvir/ledipasvir en un solo comprimido una vez al día durante 12 semanas (118). La RVS fue del 98%, con una buena tolerabilidad. En un segundo estudio se evaluó el uso de sofosbuvir junto con ribavirina a dosis basadas en el peso, en 52 adolescentes con infecciones por el genotipo 2 o 3 (119). La tasa de RVS fue del 100% (13/13) en las personas con el genotipo 2 y del 97% (38/39) en las infectadas por el genotipo 3. No hubo ningún efecto adverso grave que motivara un abandono del tratamiento ni se observaron anomalías significativas en los análisis de laboratorio. Este estudio indicó también una mejora de la calidad de vida relacionada con la salud tras la RVS (122), concretamente en los dominios de funcionamiento social y rendimiento escolar.

Niños (6-12 años)

En la actualidad, la única opción de tratamiento autorizada para los niños de menos de 12 años es la de las inyecciones de interferón pegilado -2a o -2b, junto con comprimidos de ribavirina dos veces al día, durante 24 a 48 semanas, según el genotipo del VHC (109-117). En el genotipo 1, la RVS con el tratamiento de interferón pegilado/ribavirina es deficiente en comparación con lo obtenido con los AAD; y es de tan solo un 52% en los pacientes con infección por el VHC de los genotipos 1 y 4, pero en cambio de un 89% de los infectados por los genotipos 2 y 3 (109-111, 114). El interferón pegilado y la ribavirina se asocian a efectos secundarios importantes y a efectos secundarios posteriores al tratamiento que pueden ser irreversibles, como la enfermedad tiroidea, la diabetes tipo 1, las complicaciones oftalmológicas y el deterioro del crecimiento (112, 114, 123-127). Ninguno de los AAD ha sido autorizado aún para el uso en niños de menos de 12 años de edad. En la actualidad se están realizando dos estudios con el empleo de la mitad de dosis de la combinación de sofosbuvir/ledipasvir en 90 niños de 6 a 12 años de edad con infección por el VHC de los genotipos 1, 3 y 4, no tratados con anterioridad o que han recibido ya tratamiento previamente, y con sofosbuvir más ribavirina en niños de 6 a 12 años de edad (120).

4.3.3 Justificación de las recomendaciones

Efectos beneficiosos y efectos nocivos

En el Grupo de Elaboración de Directrices hubo un consenso respecto a que el objetivo general del tratamiento en la adolescencia y la infancia es prevenir el daño hepático asociado al VHC y las manifestaciones extrahepáticas, junto con el potencial de alcanzar la meta de una generación sin VHC a través de un tratamiento más temprano.

Tratamiento de los adolescentes de edad ≥ 12 años o que pesen como mínimo 35 kg (sin cirrosis o con solo una cirrosis compensada) con la combinación de sofosbuvir/ledipasvir y la de sofosbuvir/ribavirina

El Grupo de Elaboración de Directrices recomendó que a todos los adolescentes con una infección crónica por el VHC se les ofreciera un tratamiento con las pautas actuales de sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/ribavirina autorizadas por la FDA y la EMA. Los datos existentes respecto al tratamiento con AAD en los adolescentes con infección por el VHC son limitados. La recomendación se basó en la evidencia indirecta procedente de los estudios del tratamiento en los adultos (que se comenta en el capítulo 4.2, véanse los anexos 3.1 y 3.2 en Internet) y en dos ensayos publicados llevados a cabo en adolescentes (118, 119) con el empleo de pautas de tratamiento específicas recomendadas (sofosbuvir/ledipasvir y sofosbuvir/ribavirina), que se utilizaron para la autorización por parte de la EMA y la FDA y que mostraron unas tasas de eficacia y seguridad elevadas y una equivalencia farmacocinética. Una revisión sistemática y metanálisis en los que se compararon los AAD con el interferón pegilado en adolescentes (128) confirmaron también la mayor eficacia y tolerabilidad de los tratamientos con tandas cortas por vía oral de AAD, en comparación con el tratamiento de interferón en los adolescentes y los niños. Esta recomendación se consideró, pues, firme, a pesar de que la calidad de la evidencia específica para los adolescentes era baja.

El Grupo de Elaboración de Directrices reconoció que las pautas de tratamiento recomendadas tenían limitaciones.

1. Estas pautas no son pangenotípicas y, por consiguiente, continuarán requiriendo la determinación del genotipo. Las pautas de tratamiento con AAD pangenotípicos serían preferibles en entornos en los que hay una variedad de genotipos. Entre los AAD que están siendo evaluados en adolescentes se encuentran las combinaciones de sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/daclatasvir y glecaprevir/pibrentasvir.
2. Los datos existentes continúan siendo limitados por lo que respecta al tratamiento en los pacientes con cirrosis, pero las recomendaciones incluyen a los que tienen una cirrosis compensada. En los pacientes que han sido tratados con anterioridad y tienen una cirrosis compensada, se recomienda el tratamiento durante 24 semanas.
3. El uso de una pauta de tratamiento que incluya ribavirina requiere un seguimiento hematológico. Además, la ribavirina es teratógena y está contraindicada durante el embarazo. Esto es importante ya que los embarazos no planificados son más probables en la adolescencia. Es preciso tener un cuidado extremo en evitar el embarazo durante el

tratamiento y en los 6 meses siguientes a su finalización, así como en las parejas de los hombres con infección por el VHC que tomen un tratamiento con ribavirina.

4. El empleo de sofosbuvir junto con ribavirina es una pauta de tratamiento con un resultado deficiente en las personas con infección por el genotipo 3, en especial si presentan cirrosis. El Grupo de Elaboración de Directrices señaló que la EMA indica que puede considerarse la posible conveniencia de utilizar la combinación de sofosbuvir/ledipasvir en algunas personas infectadas por el genotipo 3, y por consiguiente, el uso de la combinación de sofosbuvir/ledipasvir fuera de las indicaciones autorizadas es una opción posible para el tratamiento de adolescentes con una infección por el VHC del genotipo 3.

Aplazamiento del tratamiento en los niños de menos de 12 años

En los niños de menos de 12 años de edad, el Grupo de Elaboración de Directrices recomendó un aplazamiento del tratamiento hasta que alcancen la edad de 12 años o hasta que las pautas de tratamiento con AAD hayan sido autorizadas para los niños de menos de 12 años. Las pautas de tratamiento que incluyen interferón deben dejar de utilizarse en los adolescentes y los niños (excepto en situaciones en las que no haya ninguna otra alternativa). El Grupo de Elaboración de Directrices reconoció que los beneficios del aplazamiento del tratamiento superan ampliamente al pequeño riesgo de progresión de la fibrosis hepática durante la infancia, y la progresión rápida impredecible de una hepatopatía avanzada en unos pocos niños (83, 129).

Los motivos clave para hacer la recomendación condicional actual de diferir el tratamiento de la infección por el VHC en los niños de menos de 12 años fueron los siguientes:

1. **La baja frecuencia de la hepatopatía asociada al VHC en la niñez.** Tan solo un bajo número de niños sufren una morbilidad importante en la que pudiera obtenerse un efecto beneficioso con un tratamiento temprano.
2. **La única pauta de tratamiento disponible y autorizada en este grupo de edad es la de interferón pegilado/ribavirina.** Esta pauta tiene una eficacia global baja, una duración del tratamiento prolongada (6-12 meses), una vía de administración poco cómoda (inyección), unos efectos secundarios importantes y unos costos elevados.
3. Es probable que se introduzcan nuevas pautas de tratamiento con AAD pangenotípicos de administración oral, en tandas cortas y de gran eficacia, para los niños de edad <12 años en el 2019.

No debe utilizarse el tratamiento con interferón

Las razones clave de la recomendación firme de que el interferón no debe usarse en niños de menos de 12 años de edad, a pesar de que la calidad de la evidencia al respecto es muy baja, fueron las siguientes:

1. **Los problemas existentes con las pautas de tratamiento que contienen interferón y con la ribavirina en los niños.** Entre estos problemas se encuentran la duración prolongada del tratamiento, la eficacia limitada y los efectos secundarios molestos, incluidas las tasas elevadas de síntomas pseudogripales y las complicaciones hematológicas (anemia, leucopenia y neutropenia), así como varios efectos secundarios que pueden ser irreversibles, como la enfermedad tiroidea, la diabetes tipo 1, las complicaciones oftalmológicas y el deterioro del crecimiento (112, 114, 123-127).
2. **La llegada inminente de opciones de AAD alternativas.** Los datos preliminares de los ensayos clínicos muestran una eficacia y una seguridad muy superiores de los AAD en los niños de menos de 12 años, en comparación con el interferón, tal como se ha observado en los adultos y los adolescentes.
3. **La baja disponibilidad del interferón.** La disponibilidad del interferón es cada vez menor, en especial en los países de ingresos bajos y medianos. Requiere una cadena de frío, que hace que el empleo a mayor escala sea menos factible.

Valores y preferencias y aceptabilidad

El tratamiento curativo con AAD de administración oral, en tandas cortas (por ejemplo, 12 semanas) resulta sumamente aceptable para los adolescentes y niños, así como para sus padres o cuidadores (80), debido a la probabilidad de una curación y a que los efectos secundarios son mínimos en comparación con los de las inyecciones de interferón. La curación permitirá a los adolescentes y niños tener una vida sin una infección causante de estigmatización social.

Consideraciones respecto a los recursos

El tratamiento de los adolescentes (y en el futuro los niños de edad <12 años) puede evitar los costos más elevados que se asocian al tratamiento de los adultos con una hepatopatía avanzada y las complicaciones asociadas a ello. Aplazar el tratamiento hasta que los niños lleguen a los 12 años de edad y pueden ser tratados con AAD (o hasta la autorización del uso de los AAD en niños de menor edad), tiene un potencial de reducción de costos, ya que el interferón es más caro.

Equidad

La autorización de AAD para el uso en adolescentes constituye una importante oportunidad para impulsar el acceso al tratamiento y la curación en un grupo vulnerable que obtendrá un beneficio con un tratamiento temprano.

4.3.4 Consideraciones relativas a la aplicación

Una limitación importante para la aplicación de estas recomendaciones es que son pocos los países de ingresos bajos y medianos que han incluido a los adolescentes y niños en sus directrices nacionales de pruebas de detección y tratamiento, por lo que la mayoría siguen sin estar diagnosticados. Todos los países deben incluir los análisis de detección en adolescentes y niños y el tratamiento de los adolescentes en sus directrices nacionales, según lo

establecido en las recomendaciones de las directrices sobre pruebas de lo establecido en las recomendaciones de las directrices sobre pruebas de detección de la OMS del 2017 (3). Ello incluye centrar las pruebas de detección en los adolescentes de los grupos poblacionales más afectados por la infección por el VHC (por ejemplo, consumidores de drogas inyectables, hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, personas con infección por el VIH, niños de madres con infección crónica por el VHC, en especial si tienen una coinfección por el VIH) y aquellos en los que hay una sospecha clínica de hepatitis viral. La edad del consentimiento para la realización de las pruebas difiere en los distintos países, y ello puede comportar un obstáculo para el acceso de los adolescentes a los servicios. La involucración de los adolescentes en las pruebas diagnósticas y el tratamiento deberá basarse en servicios adaptados a ellos.

4.3.5 Lagunas existentes en la investigación

- Evaluación de pautas de tratamiento pangenotípicas con tandas de administración cortas en adolescentes y niños, y opciones de retratamiento en los niños en los que haya un fallo de los AAD.
- Estimaciones de la prevalencia y la carga de la enfermedad en adolescentes y niños para aportar información respecto a las necesidades.
- Estudios de cohortes para examinar los resultados clínicos de la infección crónica por el VHC que se contrae mediante transmisión vertical y en la infancia, para orientar las indicaciones de inicio del tratamiento en niños de menor edad.
- Estudios de seguimiento para examinar la repercusión del tratamiento con AAD en el crecimiento, el funcionamiento cognoscitivo, el éxito en los estudios y la calidad de vida en los niños.

CAPÍTULO 5. CONSIDERACIONES

Las tres consideraciones siguientes (recuadros) son recomendaciones formales ya existentes de la OMS relativas al consumo de alcohol, la evaluación de la fibrosis y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Recomendación existente de las directrices sobre el tratamiento de la infección por el VHC del 2016 (2)

Se recomienda realizar una evaluación del consumo de alcohol en todas las personas con infección por el VHC, seguida del ofrecimiento de una intervención conductual de reducción del alcohol en las personas con un consumo moderado o alto. *(recomendación firme, evidencia de calidad moderada)*

Recomendación existente de las directrices sobre el tratamiento de la infección por el VHC del 2016 (2)

En entornos con recursos limitados, se sugiere utilizar el índice de cociente aminotransferasa/plaquetas (APRI) o la FIB-4, en vez de otras pruebas no invasivas que requieren más recursos, como la elastografía o el FibroTest, para la evaluación de la fibrosis hepática. *(recomendación condicional, evidencia de calidad baja)*

Nota: Esta recomendación se formuló partiendo del supuesto de que la biopsia hepática no era una opción viable. Puede ser preferible el uso de FibroScan®, que es más exacto que el APRI y la FIB-4, en entornos en los que se dispone del equipamiento necesario y el costo de la prueba no constituye un obstáculo para su uso.

Recomendación existente de las directrices sobre pruebas de detección de la hepatitis B y C del 2017 (3)

Debe usarse la prueba de ácido nucleico para la detección cualitativa o cuantitativa del ARN del VHC como método para establecer la curación después de transcurridas 12 o 24 semanas (es decir, la respuesta virológica sostenida [RVS12 o RVS24]) tras la finalización del tratamiento antiviral. *(recomendación condicional, evidencia de calidad moderada/baja)*

Todas las demás consideraciones que se comentan en este capítulo se basan en los principios de las prácticas clínicas adecuadas.

5.1 Evaluación clínica previa al tratamiento en las personas con infección por el VHC

La evaluación del riesgo de eventos adversos previa al tratamiento se basa en la información clínica relativa a la persona, los medicamentos concomitantes y el conocimiento sobre la pauta de tratamiento que se va a administrar. A las mujeres en edad fecunda se les puede ofrecer una prueba de embarazo y se les informa de la falta de datos sobre la seguridad y la eficacia de los AAD durante este. Además, en el 2016, la OMS recomendó una evaluación del consumo de alcohol antes de iniciar el tratamiento, así como una evaluación de la fibrosis con el empleo de pruebas no invasivas como la puntuación APRI o la prueba FIB 4 (fórmula en la figura 5.1) para determinar la posible presencia de cirrosis (2). Puede accederse a una calculadora disponible en línea en <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators>. En los cuadros 5.1 y 5.2 se resumen los valores límite para la detección de la fibrosis significativa y la cirrosis, así como la sensibilidad y la especificidad del APRI y de la prueba de FIB-4 al usar estos valores umbral. Esta información permitirá a los médicos clínicos tomar una decisión sobre la duración apropiada del tratamiento con la pauta pangenotípica que hayan elegido en función de la presencia o ausencia de cirrosis.

FIG. 5.1 Fórmulas del APRI y la FIB-4.

$$\text{APRI} = [(\text{AST (UI/l)}/\text{AST_LSN (UI/l)}) \times 100]/\text{recuento de plaquetas (109/l)}$$

$$\text{FIB-4} = \text{edad (años)} \times \text{AST (UI/l)}/\text{recuento de plaquetas (109/l)} \times [\text{ALT (UI/l)}]^{1/2}$$

APRI: índice de cociente de aminotransferasa/plaquetas; ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; UI: unidades internacionales; LSN: límite superior normal

CUADRO. 5.1 Valores de corte bajo y alto para la detección de la presencia de fibrosis significativa y de cirrosis

	APRI (valor de corte bajo)	APRI (valor de corte alto)	FIB-4 (valor de corte bajo)	FIB-4 (valor de corte alto)
Fibrosis significativa (METAVIR \geq F2)	0.5	1.5	1.45	3.25
Cirrosis (METAVIR F4)	1.0	2.0	–	–

CUADRO. 5.2 Sensibilidad y especificidad del APRI y de la FIB-4 para la detección de la fibrosis avanzada y la cirrosis

		APRI (valor de corte bajo)	APRI (valor de corte alto)	FIB-4 (valor de corte bajo)	FIB-4 (valor de corte alto)
Fibrosis significativa (METAVIR \geqF2)	Especificidad (IC de 95%)	82 (77-86)	39 (32-47)	89 (79-95)	59 (43-73)
	Especificidad (IC de 95%)	57 (49-65)	92 (89-94)	42 (25-61)	74 (56-87)
Cirrosis (METAVIR F4)	Especificidad (IC de 95%)	77 (73-81)	48 (41-56)	–	–
	Especificidad (IC de 95%)	78 (74-81)	94 (91-95)	–	–

5.1.1 Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas de las pautas de tratamiento con AAD difieren, tanto en número como en trascendencia clínica, en función de cuáles sean los medicamentos prescritos. Entre los fármacos de prescripción frecuente que pueden conducir a interacciones farmacológicas se encuentran los inhibidores de la bomba de protones, las estatinas, los antidepresivos y los antirretrovirales (ARV) para el VIH (que se recomiendan en la actualidad para todas las personas con infección por el VIH, sea cual sea el recuento de células CD4) (130). La asociación de las pautas de tratamiento pangenotípicas recomendadas con el efavirenz o bien está contraindicada (en el caso de las combinaciones de sofosbuvir/velpatasvir y de glecaprevir/pibrentasvir) o bien requiere un ajuste de la dosis (en el caso de la combinación de sofosbuvir/daclatasvir). En el cuadro 5.3 se resumen las interacciones farmacológicas existentes entre los medicamentos ARV para el VIH recomendados por la OMS y los medicamentos para el VHC. Cuando sea probable que se produzca una interacción farmacológica, puede considerarse la posible conveniencia de sustituir determinados fármacos ARV antes de iniciar el tratamiento para el VHC. Los prescriptores pueden consultar la página web de la Universidad de Liverpool sobre las interacciones de los medicamentos para la hepatitis (<http://www.hep-druginteractions.org/>) antes de realizar la prescripción, ya que dicha información se actualiza con frecuencia. Esta página web incluye una información detallada sobre las interacciones con medicamentos de prescripción o de venta libre.

CUADRO. 5.3 Interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales y fármacos antivirales de acción directa.

AAD	ABC	ATZ/r	DRV/r	DTG	EFV	LPV/R	NVP	RAL	TDF	TAF	ZDV	XTC
Daclatasvir		Ajustar la dosis			Ajustar la dosis							
Glecaprevir/ pibrentasvir												
Sofosbuvir												
Sofosbuvir/ ledipasvir		Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF	Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF		Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF	Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF			Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con EFV o con un inhibidor			
Sofosbuvir/ velpatasvir		Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF	Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF			Vigilar la posible toxicidad renal cuando se usa con TDF			Monitor para toxicidad renal			

Rojo = no administrar conjuntamente

Amarillo = posible toxicidad/interacción/ajuste de la dosis, según lo especificado

Verde = ausencia de interacción; pueden administrarse conjuntamente

ABC: abacavir; ATZ/r: atazanavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; LPV/R: lopinavir/r; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; ZDV: zidovudina; TDF: tenofovir disproxil fumarato; XTC: emtricitabina/lamivudina; TAF: tenofovir alafenamida

5.1.2 Vigilancia de la posible toxicidad del tratamiento

En general, los AAD son bien tolerados por las personas con una infección por el VHC, y solamente se observan efectos secundarios de carácter menor. La Asociación Estadounidense para el Estudio de la Hepatopatía (AASLD, American Association for the Study of Liver Disease) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, European Association for the Study of the Liver) recomiendan una pauta de vigilancia que incluye evaluaciones en la situación inicial, la semana 4 y la semana 12 después del final del tratamiento (131, 132). El Grupo de Elaboración de Directrices propuso simplificar esta pauta puesto que los eventos adversos más frecuentes con los AAD son de carácter menor y consisten en fatiga, cefalea, insomnio y náuseas. El Grupo de Elaboración de Directrices propuso que la vigilancia analítica ordinaria se limitara a una muestra en la situación inicial y otra al final del tratamiento (véase el resumen de la pauta de vigilancia propuesta para el tratamiento de las personas con infección por el VHC basada en la opinión de expertos en el cuadro 5.4).

Es necesaria una vigilancia analítica adicional en las personas tratadas con ribavirina. La ribavirina se toma con la comida y causa una anemia hemolítica dependiente de la dosis y predecible. Su uso está contraindicado en personas

con anemia y en las que presentan trastornos hemáticos como la talasemia. Por último, la presencia de una coinfección por el VIH, una coinfección por el VHB (véanse los apartados 5.2.1 y 5.2.2), cirrosis o disfunción renal, posibles interacciones farmacológicas o un mal estado de salud pueden requerir también una vigilancia más frecuente que la propuesta en el cuadro 5.4.

5.1.3 Seguimiento de la respuesta al tratamiento

En el 2017, la OMS recomendó que, una vez finalizado el tratamiento con AAD, debía evaluarse la RVS a las 12 semanas de concluido el tratamiento, con el empleo de una NAT de ARN del VHC (3).

CUADRO 5.4 Pauta de seguimiento antes del tratamiento con AAD y durante su empleo

Tiempo	AAD solo	AAD + ribavirina ^a
	Hemograma completo, función renal y función hepática	Hemograma completo, función renal y función hepática
Situación inicial	X ^b	X
Semana 4		X
Semana 12 después de finalizado el tratamiento	X	X

^a Tratamiento recomendado para los adolescentes con una infección por el VHC de los genotipos 2 o 3

^b Si la Hb es >10 g/dl, no es necesario volver a determinarla en la semana 4

5.2 Consideraciones clínicas para poblaciones grupos poblacionales específicos

5.2.1 Personas con coinfección por el VIH y el VHC

Las personas con una coinfección por el VIH y el VHC presentan, en general, una progresión de la enfermedad más rápida que la de las personas con una mono infección (133, 134). Incluso en las personas en las que la TAR proporciona un control satisfactorio de la infección por el VIH (es decir, un carga viral de VIH indetectable), el riesgo de descompensación hepática es mayor en las personas con coinfección que en las que tienen una mono infección por el VHC (135, 136). Por estas razones, desde el 2014, las Directrices de la OMS incluyen a las personas con una coinfección por el VIH y el VHC en el grupo al que se da prioridad en el tratamiento del VHC (1).

Los resultados del tratamiento del VHC con AAD en las personas con coinfección por el VIH y el VHC son comparables a los que se obtienen en las personas con una mono infección por el VHC (137). Dado que los AAD son seguros y eficaces en las personas con coinfección por el VIH y el VHC, ya no hay necesidad alguna de considerar que esas personas constituyen una población especial o difícil de tratar. Sin embargo, hay interacciones farmacológicas importantes entre las pautas de tratamiento pangenotípicas para el VHC y la TAR. En consecuencia, es preciso resaltar la necesidad de verificar las posibles interacciones entre los medicamentos para el VIH y los medicamentos para el VHC (véanse también el apartado 5.1.1 y el cuadro 5.3).

5.2.2 Personas con coinfección por el VHB y el VHC

No existen datos de prevalencia mundiales sobre la coinfección por el VHB y el VHC, pero diversos estudios han descrito que un 3-18% de las personas con un HBsAg positivo tienen también una infección por el VHC (138). La coinfección por el VHB y el VHC es más probable en los consumidores de drogas inyectables y en las personas que viven en áreas en las que ambos virus son endémicos (138). La coinfección por el VHB y el VHC aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular, aunque no se conocen bien las razones de esta asociación (139, 140).

En el 2016, la FDA hizo pública una advertencia acerca del riesgo de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD (definida como un aumento del ADN del VHB >1000 UI/ml o la detección de HBsAg en una persona en la que antes era negativo) basándose en 29 notificaciones de casos (95). A pesar de que la reactivación del VHB parece ser rara, en estas personas puede considerarse la posible conveniencia de realizar pruebas del VHB antes de iniciar el tratamiento para el VHC (131, 141). En las personas con una coinfección por el VHB y el VHC puede ser apropiado evaluar si está indicado un tratamiento para el VHB e iniciar, en caso necesario, un tratamiento para el VHB antes de comenzar el tratamiento para el VHC (131, 141). En las personas con una enfermedad avanzada puede contemplarse el empleo de una vigilancia a intervalos regulares de la posible reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC. El riesgo de reactivación en las personas positivas para anti-HBc pero con un HBsAg negativo es muy bajo (142-144).

5.2.3 Personas con cirrosis

El riesgo de cirrosis aumenta en las personas con un consumo excesivo de alcohol (145) y en las que tienen una coinfección por el VHB o el VIH (133, 135, 136, 139), en especial las que no están siendo tratadas con TAR (146). Para determinar si hay fibrosis o cirrosis, la OMS recomienda la utilización de pruebas no invasivas como el APRI o la prueba FIB-4 (véase el apartado 5.1) (2).

Tratamiento de la cirrosis compensada

La evaluación y el seguimiento para detectar la posible progresión de la enfermedad y los signos indicativos de un carcinoma hepatocelular son una parte esencial de la atención que se presta a las personas con una cirrosis asociada al VHC. En las personas con cirrosis (incluidas las que han alcanzado una RVS) puede considerarse la posible conveniencia de un examen de detección sistemática del carcinoma hepatocelular mediante exploraciones ecográficas o determinación de la alfafetoproteína cada seis meses (131, 141) y una endoscopia cada 1-2 años para descartar la presencia de várices esofágicas (147).

Tratamiento de la cirrosis descompensada

El diagnóstico de una hepatopatía descompensada se basa en una evaluación tanto analítica como clínica. Una parte de las personas con una hepatopatía descompensada sufrirá un deterioro con el tratamiento, y en la actualidad no disponemos de ningún dato predictivo que permita identificar a esas personas. En consecuencia, lo ideal es que el tratamiento de las personas con cirrosis descompensada se lleve a cabo en centros que dispongan de un conocimiento experto del manejo de las complicaciones y en los que pueda accederse a un trasplante hepático.

Se ha estudiado el empleo del daclatasvir, el velpatasvir y el sofosbuvir en personas con cirrosis descompensada y se ha demostrado que, en general, su uso es seguro y eficaz. Por el contrario, las pautas de tratamiento que incluyen un inhibidor de la proteasa del VHC (por ejemplo, la combinación de glecaprevir/pibrentasvir) no han sido autorizadas para las personas con una hepatopatía descompensada.

5.2.4 Personas con enfermedad renal crónica

La combinación de glecaprevir/pibrentasvir ha resultado eficaz y segura en las personas con enfermedad renal crónica e infección por el VHC de los seis genotipos principales (63). Sin embargo, en el 2018, la disponibilidad de esta pauta de tratamiento en los países de ingresos bajos y medianos es limitada y por consiguiente, como medida provisional en los casos en los que el genotipo sea el apropiado, podría contemplarse el uso de las combinaciones que se recomendaban anteriormente en las directrices de la OMS sobre el tratamiento del VHC del 2016 (2) que se clasifican como seguras en las personas con enfermedad renal crónica de grado 4 y 5 en el anexo 5 en Internet.

Por lo que respecta a las pautas de tratamiento que incluyen sofosbuvir, no existen datos de seguridad y eficacia que respalden su uso en personas con insuficiencia renal crónica de grado 4 o 5, es decir, disfunción renal grave (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min /1,73 m²).

5.2.5 Personas con coinfección por el VHC y tuberculosis

En las personas con un aumento del riesgo de infección por el VHC puede haber también un aumento del riesgo de infección de tuberculosis. En consecuencia, la evaluación clínica de las personas en las que se contempla un posible tratamiento para el VHC puede incluir un examen de detección de la TB activa. Existe un algoritmo de detección basado en cuatro síntomas para descartar la TB activa (148). Si la persona no presenta ninguno de los siguientes síntomas (presencia actual de tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos), puede descartarse razonablemente la TB; de lo contrario, deben realizarse nuevas pruebas para la identificación de la TB u otras enfermedades.

La mayoría de los AAD interactúan con vías metabólicas en el hígado, y ello tiene como consecuencia aumentos o disminuciones de las concentraciones de los AAD cuando se administran conjuntamente con rifamicinas como la rifabutina, la rifampicina y la rifapentina (149-151). Por consiguiente, debe evitarse el tratamiento simultáneo de la infección por el VHC y la TB. La TB activa comporta un riesgo de transmisión secundaria y puede poner en peligro la vida en un período de tiempo más breve que el VHC. En consecuencia, generalmente se trata la TB antes que el VHC. En las personas con una infección por el VHC que son tratadas de una TB, el riesgo de hepatotoxicidad inducida por los fármacos antimicobacterianos es superior al existente en las personas con una mono infección de TB, aunque el riesgo de hepatotoxicidad grave es raro (152). El seguimiento de las pruebas de la función hepática permite detectar la hepatotoxicidad de forma temprana.

El tratamiento simultáneo de la infección por el VHC y la TB multirresistente resulta especialmente complicado debido a las múltiples interacciones farmacológicas existentes entre los AAD y los antimicrobianos de segunda línea. Los datos existentes sobre el tratamiento de las personas con coinfección por el VHC, el VIH y TB son limitados. Puede ser necesario remitir al paciente a un especialista para reducir los efectos secundarios aditivos, la cantidad de comprimidos a tomar y las interacciones farmacológicas.

5.2.6 Retratamiento de las personas con un fallo del tratamiento con AAD

Con los AAD, las tasas de RVS son, en general, superiores al 90% en todos los genotipos del VHC (76). Aun en el caso de que la totalidad de los 71 millones de personas con infección por el VHC tuvieran acceso al tratamiento con AAD, se estima que en 2-5 millones de ellas no sería esperable alcanzar una RVS, y requerirían un retratamiento eficaz. En las personas que no alcanzan una RVS después de un tratamiento con AAD, las opciones de retratamiento son limitadas. Una pauta de tratamiento inicial de gran eficacia apropiada es útil para evitar el dilema que comportan las opciones de retratamiento limitadas. El examen de la cumplimentación del tratamiento y las posibles interacciones farmacológicas puede orientar las decisiones a tomar cuando en una persona falla el tratamiento con AAD.

En la actualidad hay una sola pauta de tratamiento pangentotípica autorizada para el retratamiento de las personas que han sido tratadas antes con cualquier combinación de AAD. Se trata de la combinación en dosis fijas de sofosbuvir, velpatasvir y el inhibidor de la proteasa voxilaprevir (153, 154). En dos ensayos clínicos de la combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se trató a más de 300 personas, un 46% de ellas con cirrosis, durante 12 semanas. La pauta de tratamiento de AAD triple fue sumamente eficaz en las personas que no alcanzaron una RVS con las pautas que incluían AAD. Las tasas de RVS fueron de entre el 93% y el 99%, y la más baja fue la observada en personas con infección por el genotipo 3 y cirrosis (155). La combinación de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir no puede usarse en las personas con cirrosis de clase B o C de *Child-Pugh* o con insuficiencia renal. La combinación de glecaprevir/pibrentasvir ha sido autorizada para el retratamiento de los pacientes en los que han fracasado pautas que contienen sofosbuvir y para aquellas en las que ha fallado el tratamiento con un inhibidor de la proteasa o un inhibidor de la NS5A (pero no con ambos). En el caso de que no se disponga de estos tratamientos, la consulta a los expertos sugiere que ampliar el tratamiento de AAD inicial a 16 o 24 semanas, al tiempo que se refuerza el cumplimiento, puede ser una opción alternativa para el retratamiento.

CAPÍTULO 6. PRESTACIÓN DE SERVICIOS SIMPLIFICADA PARA UNA ESTRATEGIA DE SALUD PÚBLICA DE PRUEBAS DE DETECCIÓN, ATENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

Fundamento

En el 2016, la OMS estimó que tan solo un 13% de las personas a las que se había diagnosticado una infección por el VHC habían comenzado un tratamiento (4). En este capítulo se presenta un resumen de ocho enfoques fundamentales de prácticas clínicas adecuadas para la prestación de los servicios a través del proceso continuo de atención de salud, para respaldar la aplicación de las recomendaciones clínicas de “tratar a todos” y el uso de pautas de tratamiento pangenotípicas. Estos enfoques podrán ser útiles para ayudar a los países a mejorar el acceso a unos servicios efectivos para la hepatitis (Recuadro 6.1).

Recuadro 6.1. Principios de prácticas clínicas adecuadas para la prestación de servicios de salud

- 1. Planificación nacional global para la eliminación de la infección por el VHC** basada en el contexto epidemiológico local; la infraestructura de atención de salud existente; la cobertura actual de las pruebas diagnósticas; el tratamiento y la prevención; y los recursos económicos y humanos disponibles
- 2. Algoritmos sencillos y estandarizados** en todo el espectro de la atención prestada, con una vinculación con la atención y el tratamiento
- 3. Estrategias para fortalecer la vinculación de las pruebas de detección con la atención**, el tratamiento y la prevención
- 4. Integración de las pruebas de la hepatitis, así como de la atención y el tratamiento, con otros servicios (por ejemplo, servicios para el VIH)**, con objeto de aumentar la eficacia y el alcance de los servicios para la hepatitis

5. **Descentralización** de los servicios de pruebas diagnósticas y de tratamiento en los centros de atención primaria o los centros de reducción de los daños con objeto de fomentar el acceso a la atención. Esto se facilita con dos enfoques:
 - 5a. **tareas compartidas**, con el respaldo de una capacitación y tutela de los profesionales de la salud y de otros pacientes
 - 5b. **estrategia de atención diferenciada**, con objeto de evaluar las necesidades de nivel de atención, con una remisión a especialistas según sea apropiado en los casos con problemas complejos
6. **Participación de la comunidad y grupos de apoyo mutuo** para fomentar el acceso a los servicios y la vinculación con todo el espectro de la atención, lo cual incluye abordar la estigmatización y la discriminación
7. **Estrategias para una gestión de compras y suministros más eficiente** de medicamentos y medios de diagnóstico asequibles y de calidad garantizada
8. **Sistemas de datos para supervisar la calidad de la atención individual y la cobertura** en las etapas clave a lo largo del espectro continuo o la cascada de la atención de salud.

6.1 Planificación nacional para la eliminación del VHC

En el 2015, la OMS publicó un manual de orientación para los gerentes de programas nacionales sobre la elaboración o el fortalecimiento de planes nacionales contra las hepatitis virales (156). El manual se alinea con un enfoque de sistemas de salud para la planificación en la enfermedad y respalda un proceso de toma de decisiones basado en la evidencia. Incluye una plantilla para un plan nacional contra la hepatitis que abarca la prevención, las pruebas de detección y el tratamiento en el marco de los principios de cobertura universal de salud y otras herramientas de planificación. Los interesados directos del país deben utilizar también el plan para llegar a un acuerdo sobre los objetivos de cobertura del servicio para las intervenciones orientadas a alcanzar la eliminación.

6.2 Algoritmos sencillos y estandarizados

Se presenta un algoritmo simplificado para las pruebas diagnósticas, el tratamiento y el seguimiento, con cinco pasos clave que pueden adaptarse para el uso a nivel nacional (véase el algoritmo resumido en el Resumen ejecutivo).

6.3 Estrategias para fortalecer la vinculación de las pruebas de detección con la atención

Hay múltiples factores que pueden obstaculizar una aceptación satisfactoria de las pruebas de detección y su vinculación con la atención, el tratamiento y la prevención. Entre ellos se encuentran los factores a nivel del paciente (por ejemplo, problemas de salud mental, consumo de sustancias psicoactivas, información incorrecta, depresión, falta de apoyo social o familiar, temor a revelar la inestabilidad en cuanto a la vivienda), así como los factores estructurales o económicos (por ejemplo, estigmatización y discriminación, costo elevado de la atención, distancia a los centros de atención, costos de transporte y períodos de espera largos en el centro) (157). La optimización de la repercusión del tratamiento y la prevención eficaces requerirá intervenciones tanto para

ampliar la aceptación de las pruebas como para mejorar la vinculación con las pruebas de confirmación de la carga viral y la aceptación del tratamiento.

Las *Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C de noviembre del 2016* recomendaron que todos los servicios de pruebas de detección de la hepatitis en centros de salud o en la comunidad adoptaran y aplicaran estrategias para potenciar la aceptación de las pruebas y su vinculación con la atención de salud (*recomendación firme, evidencia de calidad moderada*) (3). En concreto, deberán contemplarse las siguientes intervenciones basadas en la evidencia para fomentar la aceptación de las pruebas de la hepatitis y su vinculación con la atención y el inicio del tratamiento (*recomendación condicional*):

- apoyo por parte de profesionales de la salud con capacitación o no especializados en entornos de la comunidad (*evidencia de calidad moderada*);
- recordatorios a los médicos clínicos para que fomenten las pruebas de detección del VHC en los centros, instadas por los prestadores de atención de salud en entornos en los que se disponga de registros electrónicos o sistemas de recordatorio análogos (*calidad de la evidencia muy baja*);
- suministro de las pruebas de la hepatitis como parte de los servicios integrados dentro de un mismo centro de salud, en especial los de salud mental o consumo de sustancias (*evidencia de calidad muy baja*);
- muestras de gota de sangre seca (GSS) para los análisis de NAT ± serología en algunos entornos (*evidencia de calidad baja/moderada*).

Otros enfoques que pueden tenerse en cuenta para fomentar la vinculación son los siguientes (8):

- **prueba diagnóstica rápida (PDR) en el centro**, con obtención de los resultados el mismo día;
- **NAT virológica de laboratorio realizada de forma automática** en las muestras con serología positiva;
- **proporcionar ayuda para el traslado** si el centro de tratamiento está lejos del centro de realización de las pruebas.

El vínculo entre las pruebas de detección de la hepatitis y los servicios de prevención, tratamiento y atención puede mejorarse o supervisarse con políticas específicas. Las intervenciones que tienen una repercusión en múltiples etapas del espectro continuo de la atención resultan generalmente más eficientes en el uso de los recursos.

6.4 Integración de las pruebas de detección, la atención y el tratamiento

El objetivo de la colaboración en el programa es la creación de sistemas de prestación de servicios integrados que puedan facilitar el acceso a las pruebas de la hepatitis, el tratamiento y otros servicios de salud. Hay tres tipos posibles de integración de los servicios:

1. realización de pruebas de detección de la infección por el VHC en diferentes entornos (por ejemplo, en consultorios de VIH/TAR, TB, infecciones de transmisión sexual [ITS] o prenatales);
2. integración del diagnóstico de la hepatitis en las plataformas de diagnóstico y los servicios de análisis de laboratorio usados para otras infecciones;
3. prestación de servicios integrada para la atención, la prevención y el tratamiento (por ejemplo, atención para el VHC en centros de VIH o centros de reducción de los daños).

6.4.1 Realización de pruebas de detección de la infección por el VHC en diferentes entornos

La OMS recomienda ya la integración de las pruebas del VIH en una amplia gama de otros servicios clínicos, como los servicios para TB, VIH/TAR, salud materno-infantil, salud sexual y reproductiva (clínicas de ITS), programas de salud mental y de reducción de los daños, servicios para migrantes y refugiados, y prisiones (158). La integración de las pruebas de detección del VHC y el VIH resultará especialmente importante en los grupos poblacionales con conductas de alto riesgo para ambas infecciones, como los consumidores de drogas inyectables, los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y las personas encarceladas, en las que hay una prevalencia elevada de infección por el VIH y por el VHC (159).

La finalidad principal de la integración es hacer que las pruebas de detección del VHB, el VHC y el VIH resulten más cómodas para las personas que acuden a los centros de salud, y de esta forma ampliar el alcance y la aceptación de las pruebas de la hepatitis viral. Para las personas con una infección por el VHC, la integración de las pruebas de la hepatitis en otros servicios de salud puede facilitar el abordaje simultáneo de otras necesidades de salud, con lo que se ahorra tiempo y dinero. Para el sistema de salud, la integración puede reducir la duplicación de servicios y mejorar la coordinación (por ejemplo, en la gestión de las existencias de los ensayos diagnósticos).

6.4.2 Integración del diagnóstico de la hepatitis en las plataformas de diagnóstico y los servicios de análisis de laboratorio usados para otras infecciones

Combinación integrada de pruebas serológicas de múltiples enfermedades

El uso de una combinación integrada de análisis de múltiples enfermedades mediante muestras bucales y hemáticas permite realizar pruebas de detección integradas del VIH, el VHB y el VHC. El empleo de una única muestra mejora la eficiencia de los programas de pruebas de detección, en especial en grupos poblacionales con una prevalencia elevada de coinfección por el VIH y el VHC o de coinfección por el VHB y el VHC. Aunque no han sido validados todavía por completo, los resultados preliminares de estos ensayos combinados parecen prometedores (160).

Uso compartido de plataformas de enfermedades múltiples de VIH o TB para pruebas de determinación de la carga viral del VHC

La introducción de dispositivos de análisis para múltiples enfermedades (también denominados plataformas de análisis polivalentes) brinda nuevas oportunidades de colaboración e integración, y puede aumentar el acceso, a la vez que proporcionar una eficiencia significativa del sistema, con un ahorro de costos. Los países que disponen ya de plataformas para múltiples enfermedades para la determinación de la carga viral del VIH o la detección de la TB, así como los que están planificando su introducción, pueden considerar la posible conveniencia de una colaboración e integración de las pruebas de determinación de la carga viral del VHC (161). Esto incluye tanto el empleo de instrumentos de laboratorio de alto rendimiento para la determinación de la carga viral del VIH, como el de instrumentos para uso en el lugar de atención, como GeneXpert para el VIH y la TB.

6.4.3 Prestación de servicios integrada para la atención, la prevención y el tratamiento

El aumento del acceso y el uso a mayor escala del tratamiento y la atención para el VHC requerirán un cambio significativo en la forma en la que se prestan estos servicios. Allí donde sea posible, los servicios para el VHC (pruebas diagnósticas y tratamiento con AAD) pueden integrarse en el sistema de salud pública. En muchos casos, esta integración se extiende hasta los centros de atención primaria de salud. Utiliza los servicios ya existentes para el VIH y para la reducción de los daños (programas de terapia sustitutiva de opioides o de intercambio de agujas) o los servicios de salud de las prisiones para aumentar el acceso, en especial en los consumidores de drogas inyectables. Existe ya una orientación de la OMS sobre la aplicación de programas de terapia sustitutiva de opioides eficaces (5). Es necesaria una continuidad en la prevención y la atención, para conseguir que se apliquen medidas de reducción de los daños y evitar la reinfección, en especial en los consumidores de drogas inyectables y en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres. La integración de los servicios implica, no solo la prestación de servicios relacionados en un mismo entorno, sino también la vinculación de los sistemas de notificación para poner en común la información de diferentes entornos y prestadores de atención de salud.

6.5 Servicios descentralizados

La descentralización de los servicios consiste en su prestación en centros de salud periféricos, puntos de reunión comunitarios y ubicaciones externas a los centros hospitalarios, desplazando la atención de salud a lugares más cercanos a los hogares de los pacientes. Esto puede reducir los costos de traslado y el período de espera que se produce en los hospitales centrales y, como resultado de ello, mejorar la vinculación con el tratamiento y el seguimiento. En los países de ingresos bajos y medianos con una gran carga de VIH, la descentralización de los servicios de tratamiento del VIH fue un factor clave en el éxito de la ampliación a escala mundial, la mejora de la aceptación de las pruebas y del tratamiento, y la reducción de las pérdidas del seguimiento (162, 163). En cambio, hasta hace muy poco los servicios de pruebas de detección y de tratamiento de la hepatitis viral se han basado en modelos de

atención centralizados, dirigidos por especialistas, en entornos hospitalarios (164, 165). La descentralización de los servicios de pruebas diagnósticas requerirá un acceso a PDR con garantía de calidad o la recogida y el análisis de muestras de GSS, unas redes de envío de muestras adecuadas, una mejora de la conectividad para la devolución de los resultados; y un sistema de resultados electrónicos. La prestación descentralizada de la atención y el tratamiento se verá facilitada por el uso de un algoritmo simplificado (véase el algoritmo resumido en el Resumen ejecutivo), el acceso a pautas de tratamiento pangénóticas y un programa de capacitación y supervisión del personal. En la actualidad hay varios ejemplos de modelos exitosos de servicios descentralizados de pruebas de detección y de tratamiento de la hepatitis viral en países con una carga elevada, como Mongolia y Egipto. Sin embargo, la descentralización de los servicios puede no ser siempre apropiada en todos los entornos, o aceptable para todos los usuarios, y es preciso evaluar sus ventajas comparativas en función del contexto. Se describen a continuación los requisitos fundamentales para la aplicación eficaz de una atención descentralizada.

6.5.1 Tareas compartidas

Muchos países afectados por la infección por el VHC afrontan una escasez de profesionales de la salud capacitados y especialistas en el manejo de la hepatitis. El enfoque de tareas compartidas es una respuesta pragmática frente a la escasez de profesionales de la salud para poder aplicar una atención descentralizada. La OMS recomienda vivamente su empleo en la atención del VIH, basándose en un conjunto de evidencias amplio y este método ha sido adoptado de manera generalizada para ampliar el acceso a las pruebas del VIH y el tratamiento en todo el mundo (91,166). Un método efectivo de tareas compartidas, con la participación de no especialistas o enfermeras, requiere el aporte de una capacitación apropiada de manera descentralizada, así como un acceso a un apoyo adicional o la remisión a centros terciarios o especializados para los casos más complejos.

6.5.2 Atención y tratamiento diferenciados para el VHC

En la actualidad, la mayor parte de la atención y el tratamiento para el VHC durante esta fase inicial de su ampliación se realiza en centros de salud, y no se utiliza una diferenciación según las necesidades individuales. La atención diferenciada se define como un enfoque centrado en el usuario, que simplifica y adapta los servicios dentro de una cascada, de un modo que sirva mejor a las necesidades de quienes tienen problemas más complejos y requieren una atención clínica inmediata o especializada, pero alivie también el exceso de carga de los consultorios de hepatitis en los hospitales centrales. Dentro de un marco de atención diferenciada basado en la evidencia recomendado por la OMS y ampliamente adoptado en los programas de tratamiento y atención del VIH, se propone un enfoque similar para respaldar el manejo descentralizado de la infección por el VHC.

En términos generales, pueden identificarse tres grupos de personas con infección por el VHC que tienen necesidades específicas. En el cuadro 6.1 se resumen estos tres grupos, así como sus necesidades de atención previstas, el contexto más apropiado para la prestación de la atención y el tipo de prestador necesario. La mayoría de las personas con infección por el VHC tendrá una hepatopatía en un estadio inicial; el tratamiento puede realizarse a nivel de un centro de salud o, potencialmente, incluso en la comunidad. Tan solo una pequeña parte necesitará un apoyo clínico o psicosocial más intensivo. Sin embargo, variará considerablemente en función del perfil epidémico del país y de la madurez de la respuesta al tratamiento y de la tasa de diagnóstico.

- 1. Personas en un buen estado clínico y estables:** constituyen la mayoría de las personas diagnosticadas, e incluyen las personas sin signos de cirrosis, comorbilidades graves, problemas de salud mental o consumo activo de drogas; requieren una capacidad de apreciación de los problemas de cumplimiento y los mensajes de prevención.
- 2. Personas que requieren un apoyo clínico más intensivo:** incluyen las personas que presentan inicialmente una hepatopatía avanzada o comorbilidades graves, un fallo del tratamiento previo que requiera un conjunto de medidas clínicas y de atención más intensas o rápidas para abordar problemas clínicos con peligro para la vida, y un inicio del tratamiento con una supervisión más intensiva.
- 3. Personas que requieren un apoyo psicosocial o de salud mental más intensivo o un apoyo intercultural o idiomático:** pueden incluir las personas con problemas de salud mental, personas con un consumo excesivo de alcohol o adolescentes que requieren un apoyo y asesoramiento adicionales. Las poblaciones migrantes y los pueblos indígenas pueden requerir también un apoyo intercultural o idiomático más intensivo.

CUADRO. 6.1 Posibles necesidades de atención y abordaje de la hepatitis viral de manera diferenciada

¿Quién? Categoría de personas con infección por el VHC	¿Qué? Necesidades de atención	¿Dónde? Lugar	¿Por quién? Cuidador
Buen estado clínico y estables	Conjunto de atención ordinario: asesoramiento, apoyo para el cumplimiento, inicio y seguimiento del tratamiento	En un centro, incluidos los entornos de atención primaria o de atención en la comunidad, y atención móvil o de extensión	Médico o enfermera
Hepatopatía avanzada o comorbilidades graves, cáncer hepatocelular (CHC), fallo terapéutico previo	Conjunto de atención ordinario: asesoramiento, apoyo para el cumplimiento, inicio y seguimiento del tratamiento	En un centro hospitalario	Médico
Problemas de salud mental, consumidores de drogas inyectables o personas con consumo excesivo de alcohol, adolescentes, migrantes	Requiere un apoyo psicosocial o de salud mental, más intensivo, o un apoyo intercultural e	Puede hacerse en un centro de salud o en un centro de reducción de los daños en la comunidad	Médico y asesor/ayuda de otros pacientes

6.6 Participación de la comunidad y grupos de apoyo mutuo para abordar la estigmatización y la discriminación en la población general

Las intervenciones dirigidas por otros pacientes han resultado eficaces para mejorar el acceso, la atención y el tratamiento, y para respaldar la adherencia al tratamiento, tanto de la hepatitis como de otras enfermedades infecciosas, en especial en grupos de población marginados como los consumidores de drogas inyectables (3, 167). Además de la prestación de servicios, los otros pacientes pueden actuar como modelos a imitar y proporcionan un apoyo no valorativo que puede contribuir a reducir la estigmatización y a mejorar la aceptabilidad de los servicios.

6.7 Estrategias para una gestión de compras y suministros de medicamentos y medios de diagnóstico más eficiente

El acceso a los AAD para la hepatitis C ha mejorado desde su registro inicial en el 2013 (cuadro 6.2). En el 2017, el 62% de las personas con infección por el VHC vivían en países en los que se podían adquirir medicamentos genéricos. Los países que hicieron uso de esta posibilidad y registraron múltiples medicamentos de diferentes fabricantes consiguieron obtener una importante reducción de los precios (4). Sin embargo, los avances iniciales en el acceso a los AAD se han producido principalmente para las asociaciones de sofosbuvir/ledipasvir y de sofosbuvir/daclatasvir (cuadro 6.2). De estas asociaciones, la de sofosbuvir/daclatasvir constituye una pauta de tratamiento pangenotípica. Por lo que respecta a las otras dos pautas pangenotípicas, la empresa innovadora ha anunciado un programa de acceso para la de sofosbuvir/velpatasvir. No se dispone de ninguna información respecto a la asociación de glecaprevir/pibrentasvir.

Los pasos clave para aumentar la disponibilidad de los AAD y de los medios de diagnóstico a nivel de país son los siguientes (4):

1. **Selección de los productos:** elaboración de unas directrices nacionales sobre pruebas de detección y tratamiento, en las que se especifiquen los medicamentos y los ensayos diagnósticos que deben usarse. Los productos precalificados por la OMS se enumeran en: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en/
http://www.who.int/medicines/news/2017/1st_generic-hepCprequalified_active_ingredient/en/
2. **Determinación de la disponibilidad o no de los medicamentos genéricos en el país:** si los AAD no están protegidos por una patente o si el país está incluido en el correspondiente acuerdo de licencia, es posible la adquisición de medicamentos genéricos de diversas fuentes. En otro caso, el país tiene que entrar en negociaciones de precio con la empresa originaria o, si esto no conduce a unos resultados satisfactorios, puede usar los mecanismos flexibles del Acuerdo sobre Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio de la Organización Mundial del Comercio (OMC) (4).
3. **Registro e inclusión en la lista nacional de medicamentos esenciales:** los AAD deben registrarse en la autoridad sanitaria reguladora farmacéutica nacional y deben incluirse en la lista nacional de medicamentos esenciales. Si es posible un acceso a medicamentos genéricos, el registro de productos del mayor número posible de fabricantes permitirá aumentar la competencia y reducir los precios.
4. **Cuantificación y previsión de la demanda de los productos básicos:** para calcular el volumen necesario de productos para satisfacer la demanda del programa, los gerentes tienen que estimar el tamaño de la población infectada que necesita tratamiento, así como la tasa prevista de ampliación de las acciones de realización de las pruebas de detección y del tratamiento.

5. Adquisición de los productos básicos: los mecanismos de compra pueden consistir en (a) un proceso de licitación competitivo en el caso de que haya un registro de múltiples fabricantes de medicamentos genéricos o (b) una negociación de precio y volumen con las empresas originarias si no es posible adquirir medicamentos genéricos. Un mecanismo de compras compartido (por ejemplo, el Fondo Estratégico de la Organización Panamericana de la Salud) es otra opción para conseguir economías de escala en las adquisiciones de los productos básicos, incluidos los medios de diagnóstico.

Hay también herramientas de la OMS para estimar la relación costo-efectividad del tratamiento del VHC en un país concreto (<http://tool.hepccalculator.org/>) y para la compra de medios de diagnóstico (http://www.who.int/diagnostics_laboratory/publications/procurement/en/).

CUADRO. 6.2 Características de los AAD pangenotípicos y no pangenotípicos disponibles

	Pautas de tratamiento pangenotípicas			Sofosbuvir/ ledipasvir
	Sofosbuvir/ velpatasvir	Sofosbuvir/ declatasvir	Glecaprevir/ pibrentasvir/	
Eficacia en la infección por los genotipos 1-6 del VHC	Pangenotípica	Pangenotípica	Pangenotípica	Dependiente del genotipo
Tolerabilidad	Alta	Alta	Alta	Alta
Estado de registro en los países de ingresos bajos y medianos	Muy bajo	Bajo	Muy bajo	Bajo
Planes de acceso en los países de ingresos bajos y medianos	En desarrollo	Un número elevado de países están incluidos en acuerdos de licencia voluntarios	No se dispone de información	Una proporción elevada de países está incluida en acuerdos de licencia voluntarios
Aceptabilidad por parte de los prestadores de servicios de salud	Máxima	Máxima	Máxima	Alta
Costos para el sistema de salud (determinación del genotipo; personal de laboratorio)	Bajos	Bajos	Bajos	Altos

6.8 Sistemas de datos para supervisar la calidad y la cascada de la atención de salud

La OMS ha elaborado un marco de evaluación y seguimiento para permitir a los Estados Miembros presentar información sobre la eliminación de la hepatitis (73). Hay tres indicadores que abordan la cascada de la atención de salud, a saber, la proporción de personas infectadas diagnosticadas (indicador básico C6b), el porcentaje de inicio del tratamiento (indicador básico C7b) y la proporción de personas tratadas que alcanzan una curación (C8b). En una fase de evaluación inicial, puede usarse una triangulación de datos de diferentes fuentes para generar una estimación inicial de los tres indicadores básicos de la cascada de la atención de salud. A más largo plazo, la estimación de los indicadores de la cascada de la atención de salud requiere una base de datos de las personas infectadas por el VHC basada en los registros individuales de cada persona. Estas bases de datos pueden estar integradas con las que se emplean para el seguimiento del tratamiento del VIH o de la TB, según corresponda.

CAPÍTULO 7. CONSIDERACIONES DE SALUD PÚBLICA PARA GRUPOS POBLACIONALES ESPECÍFICOS

Las dos consideraciones indicadas en los recuadros siguientes corresponden a recomendaciones formales ya existentes de la OMS que abordan la realización de pruebas de detección del VHB y el VHC y la reducción de los daños de manera específica en los consumidores de drogas inyectables.

Recomendación existente de las directrices sobre pruebas de detección del VHB y el VHC del 2017 (3)

En todos los entornos (y con independencia de que las pruebas se realicen en un centro o en la comunidad), se recomienda ofrecer pruebas serológicas de detección de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) o de HBsAg¹ vinculadas a los servicios de prevención, atención y tratamiento, en los siguientes individuos:

- Adultos y adolescentes que formen parte de los grupos poblacionales más afectados por la infección² por el VHC (es decir, los que forman parte de una población con una seroprevalencia elevada del VHC o tienen antecedentes de exposición o comportamiento de alto riesgo para la infección por el VHC);
- Adultos, adolescentes y niños con una sospecha clínica de hepatitis viral crónica (es decir, síntomas, signos, marcadores analíticos).

(recomendación firme, evidencia de calidad baja)

Nota: Debe considerarse la posible conveniencia de repetir las pruebas periódicamente con el empleo de pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VHC en los pacientes con un riesgo elevado de contraer la infección o de sufrir una reinfección.

¹ Esto puede incluir análisis combinados de anticuerpo/antígeno de cuarta generación.

² Incluye las personas que forman parte de una población con una seroprevalencia más elevada (por ejemplo, algunas poblaciones móviles/migrantes procedentes de países con una endemidad alta o intermedia, y ciertas poblaciones indígenas) o que tienen unos antecedentes de exposición o conductas de alto riesgo para la infección por el VHC (por ejemplo, consumidores de drogas inyectables; personas que se encuentran en prisiones y otros entornos cerrados; hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, trabajadores sexuales y personas infectadas por el VIH, niños de madres con infección crónica por el VHC especialmente si hay una coinfección por el VIH).

³ Las características que pueden indicar la presencia de una infección crónica subyacente por el VHC incluyen los signos clínicos de una hepatopatía existente, como la cirrosis o el carcinoma hepatocelular (CHC), o la presencia de una hepatopatía inexplicada, incluidas las anomalías en las pruebas de la función hepática o la ecografía hepática.

Recomendación existente de las directrices actualizadas sobre la prevención, diagnóstico, tratamiento y atención de la infección por el VIH en grupos de población clave del 2016 (5)

A todas las personas de grupos de población clave que presenten una dependencia de opioides se les debe ofrecer una terapia sustitutiva de opioides y deben tener acceso a ella.

Todas las demás consideraciones abordadas en este capítulo se basan en los principios de prácticas clínicas adecuadas.

7.1 Personas que se inyectan drogas

7.1.1 Fundamento

En el 2017, había un total estimado de 15,6 millones de consumidores de drogas inyectables de 15-64 años de edad (168). Estas personas tienen un riesgo de sufrir infecciones, incluida la infección por el VHC (169), problemas de salud mental, dificultades psicosociales, contacto con organismos de ejecución de la ley (170) y muerte prematura (171).

El 52% de los consumidores de drogas inyectables (IC del 95%: 42-62) tiene signos serológicos de infección previa o actual por el VHC (anti-VHC positivo) y el 9% (IC de 95%: 5-13) presenta una infección por el VHB (HBsAg positivo) (168). Sin embargo, muchos consumidores de drogas inyectables infectados desconocen su diagnóstico y son pocos los que inician un tratamiento (172), debido a la penalización, discriminación, inestabilidad de vivienda y estigmatización en los entornos de atención de salud (173). Alrededor de un 58% de los consumidores de drogas inyectables tiene antecedentes de encarcelamiento (168). Además, las personas que se inyectan drogas tienen también un mayor riesgo de sufrir una infección nueva o una reinfección por el VHC (47, 172). Estas personas necesitan servicios de prevención para reducir el riesgo de infección y de reinfección después de una curación (174).

7.1.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios

Servicios de prevención y de reducción de los daños derivados del consumo de drogas inyectables

- **Programas de reducción de los daños de amplia cobertura para los consumidores de drogas inyectables, destinados a la prevención de la transmisión del VHC y de la reinfección.** La OMS ya recomienda la distribución de agujas y jeringas y la terapia sustitutiva de opioides (5) como intervenciones eficaces para la prevención del VIH, pero tan solo una cobertura elevada de dichas intervenciones consigue prevenir también la transmisión del VHC (175, 176).
- **Educación sanitaria de los consumidores de drogas inyectables.** Las intervenciones de reducción de los daños aportan una educación sanitaria respecto a la prevención y proporcionan un acceso a equipos estériles. La terapia sustitutiva de opioides reduce la frecuencia de las inyecciones (177), trata la dependencia subyacente y ayuda a prevenir las sobredosis.
- **Acceso a jeringas con poco espacio muerto.** Los programas de agujas y jeringas utilizan jeringas con poco espacio muerto (178).

Pruebas de detección

Las pruebas de detección sistemática dirigidas para la infección por el VHC, el VHB y el VIH, en todos los consumidores de drogas inyectables fueron recomendadas en las directrices sobre pruebas de detección de la OMS del 2017 (3). Las pruebas de detección y el tratamiento en los servicios dedicados a las dependencias de drogas y en las cárceles tienen una relación costo-efectividad favorable en los entornos de ingresos altos (132, 179). Las intervenciones específicas mejoran la cobertura (180). Las pruebas regulares para la detección del VHC tienen interés para los consumidores de drogas inyectables no infectados, para los curados y para los que han presentado una eliminación espontánea del virus. En las personas infectadas anteriormente se realizan pruebas de manera directa con ARN del VHC, ya que continúan teniendo anticuerpos anti-VHC positivos después de la primera infección (181).

Vinculación y atención de salud

Después del diagnóstico, los consumidores de drogas inyectables pueden ser remitidos a los servicios apropiados. Las intervenciones específicas pueden mejorar la vinculación (180) a un conjunto de atención de salud que incluye el tratamiento (182) y aborda otras cuestiones médicas o psicosociales. Las intervenciones de otros pacientes y la atención global integrada para el VHC pueden aumentar la aceptabilidad, la introducción y el cumplimiento. Con ello se puede reducir el consumo de drogas inyectables y se pueden mejorar las prácticas de inyección (183). Véase el conjunto ASSIST de la OMS de orientación sobre intervenciones breves conductuales para el consumo de sustancias (184).

Tratamiento

Existen datos limitados (185-190) que indican unas tasas de RVS elevadas en los consumidores de drogas inyectables tratados con AAD para la infección por el VHC. Pueden producirse interacciones farmacológicas con medicamentos de prescripción y de venta libre.

7.2 Personas encarceladas o que se encuentran en otros entornos cerrados

7.2.1 Fundamento

En todo el mundo, en cualquier momento dado, hay un total estimado de 10 millones de personas encarceladas (191). La infección por el VHC es más común en las personas encarceladas o en las que han pasado antes un tiempo en centros correccionales. Un metanálisis indicó una prevalencia mundial de la infección por el VHC del 26% en el conjunto de los detenidos, y del 64% en los detenidos que tenían antecedentes de consumo de drogas inyectables (192). La incidencia estimada fue de 1,4 por 100 años-persona, y aumentó a 16,4 por 100 años-persona en los individuos que tenían antecedentes de consumo de drogas inyectables (192). En total, el 58% de los consumidores de drogas inyectables tienen antecedentes de encarcelamiento y un 56-90% estarán en la cárcel en algún momento (168). La penalización del consumo de drogas puede explicar la frecuencia de la infección por el VHC en las prisiones y otros entornos cerrados. Uno de cada cinco presos está en la cárcel por delitos relacionados con las drogas (170). La transmisión persiste en los entornos cerrados como consecuencia del consumo de drogas inyectables, los tatuajes (193) y la posible transmisión

sexual entre hombres. Sin embargo, se dispone de terapia sustitutiva de opioides tan solo en 52 países, y solo ocho de ellos cuentan con al menos un programa de agujas y jeringas en un entorno cerrado (194).

7.2.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios

Las prisiones constituyen una oportunidad de ofrecer prevención, pruebas de detección, atención de salud y servicios de tratamiento a grupos poblacionales marginados que de otro modo podrían tener dificultades para acceder a la atención de salud.

- **Ampliación de la cobertura de los programas de agujas y jeringas y de terapia sustitutiva de opioides.** En la Reunión Extraordinaria de la Asamblea General de Naciones Unidas (UNGASS) sobre las Drogas del 2016 se hizo una llamada para el acceso no discriminatorio a la “terapia asistida con medicación”, incluido el acceso en las prisiones y otros entornos bajo custodia, y se sugirió que las autoridades nacionales consideraran la posible conveniencia de aplicar programas de agujas y jeringas en los entornos bajo custodia (195).
- **Suministro de AAD en las prisiones.** La corta duración del tratamiento con AAD permite su uso en entornos cerrados, incluido el que se hace a través de un enfoque de tareas compartidas con enfermeras (196).
- **Consecuencias negativas de las pruebas de detección en la prisión.** Se han descrito casos de realización de las pruebas de forma obligatoria o coercitiva, segregación de los presos y rechazo del tratamiento.
- **Mantenimiento de la disponibilidad de los servicios de prevención, pruebas de detección y tratamiento de la comunidad durante la detención y viceversa.** Las personas que han estado alguna vez encarceladas, y en particular las que son consumidoras de drogas inyectables, tienen una probabilidad alta de volver a la cárcel. Los servicios de salud existentes en las prisiones son diferentes de los de la comunidad. Es posible que la atención médica se vea interrumpida a causa del encarcelamiento y al regresar a la comunidad (197, 198). Las personas que reciben una terapia sustitutiva de opioides en la comunidad, así como las que reciben tratamiento para el VIH y el VHC, se ven afectadas por estas interrupciones de la atención de salud (199, 200).

7.3 Pueblos indígenas

7.3.1 Fundamento

Las hepatitis virales afectan de un modo desproporcionadamente grande a los pueblos indígenas en la mayoría de lugares del mundo (9, 201). Los 370 millones de personas de pueblos indígenas del mundo se enfrentan a situaciones de desplazamiento, despojo, pérdida de los medios de vida, racismo sistemático, así como abuso y falta de reconocimiento, que ponen en peligro la relación sagrada entre los pueblos indígenas y su territorio. La pobreza, al igual que las grandes disparidades de salud, es frecuente en los pueblos indígenas. A menudo el acceso a los servicios de la salud se ve obstaculizado aún más por la lejanía de sus comunidades o por las barreras culturales o idiomáticas. En algunos países, incluidos Canadá y Australia, las tasas de encarcelamiento y de consumo de drogas inyectables son altas en los pueblos indígenas, lo cual eleva aún más el riesgo de contraer una infección por el VHC (202, 203).

7.3.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios

La Declaración de Naciones Unidas sobre los Derechos de los Pueblos Indígenas destaca varias consideraciones clave para la salud de estas poblaciones. Los pueblos indígenas tienen el derecho de participar activamente en la elaboración y la determinación de los programas de salud que les afectan, y a administrar, en la mayor medida posible, estos programas a través de sus propias instituciones. Los pueblos indígenas tienen también el derecho a acceder, sin discriminación alguna, a todos los servicios sociales y de salud (204). Entre las consideraciones específicas respecto a la prestación de los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento del VHC se encuentran las siguientes:

- emplear y capacitar a personal indígena en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del VHC;
- atender a necesidades específicas de idioma o culturales, por ejemplo, la prestación de servicios específicos para cada género;
- involucrar a representantes locales indígenas para conseguir el aval y la aceptación;
- consulta a los miembros de la comunidad para abordar las inquietudes o suministrar información;
- involucrar a la comunidad para aumentar la disponibilidad del tratamiento.

7.4 Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres

7.4.1 Fundamento

El VHC no se transmite con frecuencia a través de la relación sexual sin protección entre parejas heterosexuales monógamas (205-208). Sin embargo, las prácticas sexuales que causan traumatismos de mucosas, el sexo en grupo, el *chemSex* (la práctica consistente en el consumo de determinadas sustancias inyectables o no, antes de la relación sexual o durante ella) y la presencia de infección por el VIH aumentan la transmisión sexual del VHC en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (52, 209-211). Los grupos poblacionales de hombres con estas relaciones que tienen una infección por el VIH y no se inyectan drogas muestran una incidencia elevada de infección por el VHC (212). La transmisión aumenta con la relación anal receptora sin protección, las lesiones de ITS ulceradas y el recuento bajo de células CD4 (213). La aplicación de una profilaxis para el VIH antes de la exposición en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres, son activos sexualmente y son negativos para el VIH fue seguida, además, por notificaciones de un aumento de la incidencia del VHC (214).

7.4.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios

- **Las directrices de la OMS sobre pruebas de detección del 2017 recomiendan el empleo regular de pruebas de detección del VHC** en los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (3). Puede proporcionarse información sobre los modos de transmisión durante las relaciones sexuales entre hombres.
- **Tratamiento con AAD de los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y están infectados por el VHC.** El tratamiento específico de los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y son positivos para el VHC/ VIH puede prevenir la nueva transmisión del VHC. Debe prestarse atención a las interacciones farmacológicas con los AAD en las personas que reciben una TAR (véase el apartado 5.1.1).

7.5 Trabajadores sexuales

7.5.1 Fundamento

Los trabajadores sexuales de ambos sexos tienen una mayor probabilidad de sufrir una infección por el VHC en comparación con la población general, por diversas razones, como las tasas más altas de consumo de sustancias y de inyección de drogas, la mayor prevalencia de la infección por el VIH y la mayor exposición al VHC (9).

7.5.2 Consideraciones respecto a la prestación de los servicios

Diversas necesidades de salud y bienestar pueden facilitar la involucración de los trabajadores sexuales en la atención de salud.

- **Estrategias para facilitar la participación en la atención de salud.** Esto puede incluir los servicios de extensión de la atención, los servicios de pruebas diagnósticas in situ, las intervenciones basadas en otros pacientes y la vinculación con otros servicios de salud y bienestar.
- **Vinculación y remisión a los servicios apropiados que se soliciten cuando haya un consumo de sustancias, incluido el alcohol y las drogas inyectables.** Esto comporta el acceso a las intervenciones de reducción de los daños como la terapia sustitutiva de opioides y los programas de agujas y jeringas, cuando sea necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111747/1/9789241548755_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 18 de julio del 2018).
2. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1, consultado el 13 de abril del 2018).
3. Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2016. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>, consultado el 17 de julio del 2018).
4. Progress report on access to hepatitis C treatment. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260445/WHO-CDS-HIV-18.4-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 29 de mayo del 2018).
5. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations, 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246200/9789241511124-eng.pdf;jsessionid=9784CFFCA4E91A1E9D9FF148ED81467A?sequence=1>, consultado el 29 de mayo del 2018).
6. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 20 de junio del 2018).
7. WHO guideline on the use of safety-engineered syringes for intramuscular, intradermal and subcutaneous injections in health care settings. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250144/1/9789241549820-eng.pdf>, consultado el 19 de enero del 2018).
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach, second edition 2016. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1, consultado el 12 de abril del 2018).

9. Global hepatitis report, 2017. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, consultado el 29 de enero del 2018).
10. Resolution WHA63.18. Viral hepatitis. En: Sixty-seventh World Health Assembly. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf, consultado el 20 de junio del 2018).
11. Resolution WHA67.6. Hepatitis. En: Sixty-seventh World Health Assembly. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R6-en.pdf, consultado el 20 de junio del 2018).
12. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):161–76.
13. Niebel M, Singer JB, Nickbakhsh S, Gifford RJ, Thomson EC. Hepatitis C and the absence of genomic data in low-income countries: a barrier on the road to elimination? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):700–1.
14. Draft global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021 - the first of its kind. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/Draft_global_health_sector_strategy_viral_hepatitis_13nov.pdf?ua=1, consultado el 16 de marzo del 2018).
15. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418–31.
16. 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.* 1997;349(9055):825–32.
17. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995;332(22):1463–6.
18. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):110–22.
19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264–1273.e1.
20. Sarin SK, Kumar M. Natural history of HCV infection. *Hepatol Int.* 2012;6(4):684–95.

21. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016;3(1):3–14.
22. Younossi ZM, Birerdinc A, Henry L. Hepatitis C infection: a multifaceted systemic disease with clinical, patient reported and economic consequences. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S109–S119.
23. Rutter K, Stattermayer AF, Beinhardt S, Scherzer TM, Steindl-Munda P, Trauner M, et al. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(6):521–31.
24. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(4):562–9.
25. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001;34(2):283–7.
26. Reiberger T, Ferlitsch A, Sieghart W, Kreil A, Breitenecker F, Rieger A, et al. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J Viral Hepat.* 2010;17(6):400–9.
27. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1632–41.
28. Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K, Khattak K, Troisi CL, Velez M, et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):240–7.
29. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):713–20.
30. Tsiara CG, Nikolopoulos GK, Dimou NL, Bagos PG, Saroglou G, Velonakis E, et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2013;20(10):715–24.
31. Lincoln D, Petoumenos K, Dore GJ; Australian HIV Observational Database. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2003;4(3):241–9.

32. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192(6):992–1002.
33. Sullivan PS, Hanson DL, Teshale EH, Wotring LL, Brooks JT. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006;20(8):1171–9.
34. Cescon A, Chan K, Raboud JM, Burchell AN, Forrest JI, Klein MB, et al. Significant differences in clinical outcomes between HIV-hepatitis C virus coinfecting individuals with and without injection drug use history. *AIDS.* 2014;28(1):121–7.
35. May MT, Justice AC, Birnie K, Ingle SM, Smit C, Smith C, et al. Injection drug use and hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the antiretroviral therapy cohort collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;69(3):348–54.
36. Brau N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007;47(4):527–37.
37. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):179–83.
38. Candotti D, Sarkodie F, Allain JP. Residual risk of transfusion in Ghana. *Br J Haematol.* 2001;113(1):37–9.
39. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45(4):607–16.
40. Dhiman RK, Satsangi S, Grover GS, Puri P. Tackling the hepatitis C disease burden in Punjab, India. *J Clin Exp Hepatol.* 2016;6(3):224–32.
41. Mohsen A, Bernier A, LeFouler L, Delarocque-Astagneau E, El-Daly M, El-Kafrawy S, et al. Hepatitis C virus acquisition among Egyptians: analysis of a 10-year surveillance of acute hepatitis C. *Trop Med Int Health.* 2015;20(1):89–97.
42. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V. Evolution of the global use of unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS one.* 2013;8(12):e80948.
43. Pepin J, Abou Chakra CN, Pepin E, Nault V, Valiquette L. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010. *PLoS One.* 2014;9(6):e99677.

44. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):789–800.
45. Janjua NZ, Butt ZA, Mahmood B, Altaf A. Towards safe injection practices for prevention of hepatitis C transmission in South Asia: challenges and progress. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5837–52.
46. Cepeda JA, Thomas DL, Astemborski J, Sulkowski MS, Kirk GD, Mehta SH. Increased mortality among persons with chronic hepatitis C with moderate or severe liver disease: a cohort study. *Clin Infect Dis.* 2017;65(2):235–43.
47. Jongbloed K, Pearce ME, Pooyak S, Zamar D, Thomas V, Demerais L, et al.; Cedar Project Partnership. The Cedar Project: mortality among young Indigenous people who use drugs in British Columbia. *CMAJ.* 2017;189(44):E1352–E1359. doi: 10.1503/cmaj.160778.
48. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):765–73.
49. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):E928–E40.
50. Coppola N, De Pascalis S, Onorato L, Calo F, Sagnelli C, Sagnelli E. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers. *World J Hepatol.* 2016;8(5):273–81.
51. Westermann C, Peters C, Lisiak B, Lamberti M, Nienhaus A. The prevalence of hepatitis C among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2015;72(12):880–8.
52. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21(8):983–91.
53. Curry MP, O’Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2618–28.
54. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2599–607.
55. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Brau N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2608–17.

56. Grebely J, Dore GJ, Zeuzem S, Aspinall RJ, Fox R, Han L, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving opioid substitution therapy: analysis of phase 3 ASTRAL trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1479–81.
57. Wyles D, Brau N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for the treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: an open-label, phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6–12.
58. Fornis X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1062–8.
59. Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1–6 without cirrhosis. *J Hepatol*. 1990;11(2):263–71.
60. Rockstroh KL, Lacombe K, Viani R, Orkin C, Wyles D, Luetkemeyer AL, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients co-infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1: The EXPEDITION-2 Study. 9th International AIDS Society Conference on HIV Science; Paris: IAS; 2017.
61. Asselah T, Kowdley KV, Zadeikis N, Wang S, Hassanein T, Horsmans Y, et al. Efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for 8 or 12 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5, or 6 infection without cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):417–26.
62. Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016;151(4):651–9.
63. 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.
64. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017;66(2):389–97.
65. Antonini TM, Coilly A, Rossignol E, Fougerou-Leurent C, Dumortier J, Leroy V, et al.; ANRS C023 CUPILT study group. Sofosbuvir-based regimens in HIV/HCV coinfecting patients after liver transplantation: results from the ANRS C023 CUPILT study. *Transplantation*. 2018;102(1):119–26.

66. Lionetti R, Calvaruso V, Piccolo P, Mancusi RL, Mazzarelli C, Faggioli S, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir with or without ribavirin is safe and effective for post-transplant hepatitis C recurrence and severe fibrosis and cirrhosis: a prospective study. *Clin Transplant*. 2018;32(2).
67. Rockstroh JK, Ingiliz P, Petersen J, Peck-Radosavljevic M, Welzel TM, Van der Valk M, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, in real-world patients with HIV-HCV coinfection and advanced liver disease. *Antivir Ther*. 2017;22(3):225–36.
68. Lacombe K, Fontaine H, Dhiver C, Metivier S, Rosenthal E, Antonini T, et al. Real-world efficacy of daclatasvir and sofosbuvir, with and without ribavirin, in HIV/HCV coinfecting patients with advanced liver disease in a French early access cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;75(1):97–107.
69. Sann K, et al. Real-world effectiveness and safety of daclatasvir/sofosbuvir with or without ribavirin among genotype 5 and 6 hepatitis C virus patients. American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting; Washington, DC. *Hepatology*; 2017 [Resumen LB-16] (<http://liverlearning.aasld.org/aasld/2017/thelivermeeting/201650/kimchamroeun.sann.real-world.effectiveness.and.safety.of.daclatasvir.htm>, consultado el 18 de julio del 2018).
70. WHO Handbook for Guideline Development. Ginebra: OMS; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, consultado el 17 de julio del 2018).
71. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
72. Manual para la elaboración de directrices, segunda edición; 2015 (http://www.who.int/publications/guidelines/WHO_hb_for_guideline_development_2ed_Spanish.pdf, consultado el 20 de junio del 2016).
73. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework, Technical report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf, consultado el 13 de abril del 2018).
74. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018 Apr 27. pii: gutjnl-2018-316234. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316234. [Publicación electrónica previa a la impresión].
75. Cipriano LE, Goldhaber-Fiebert JD. Population health and cost-effectiveness implications of a ‘treat all’ recommendation for HCV: a review of the model-based evidence. *MDM Policy & Practice*. 2018:1–27.

76. 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.
77. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):46.
78. Kobayashi M, Suzuki F, Fujiyama S, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, et al. Sustained virologic response by direct antiviral agents reduces the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV infection. *J Med Virol.* 2017;89(3):476–83.
79. Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2018;25(4):354–62. doi: 10.1111/jvh.12830.
80. Younossi ZM, Stepanova M, Balistreri W, Schwarz K, Murray KF, Rosenthal P, et al. Health-related quality of life in adolescent patients with hepatitis C genotype 1 treated with sofosbuvir and ledipasvir. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(1):112–6.
81. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, Jara P, Hierro L, Larrauri J, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am J Gastroenterol.* 2003;98(3):660–3.
82. Thorne C, Indolfi G, Turkova A, Giaquinto C, Nastouli E. Treating hepatitis C virus in children: time for a new paradigm. *J Virus Erad.* 2015;1(3):203–5.
83. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1900–7.
84. Gordon SC, Pockros PJ, Terrault NA, Hoop RS, Buikema A, Nerenz D, et al. Impact of disease severity on healthcare costs in patients with chronic hepatitis C (CHC) virus infection. *Hepatology.* 2012;56(5):1651–60.
85. McAdam-Marx C, McGarry LJ, Hane CA, Biskupiak J, Deniz B, Brixner DI. All-cause and incremental per patient per year cost associated with chronic hepatitis C virus and associated liver complications in the United States: a managed care perspective. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(7):531–46.
86. Cachay ER, Hill L, Wyles D, Colwell B, Ballard C, Torriani F, et al. The hepatitis C cascade of care among HIV infected patients: a call to address ongoing barriers to care. *PloS One.* 2014;9(7):e102883.
87. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med.* 2011;8(7):e1001056.

88. Kattakuzhy S, Gross C, Emmanuel B, Teferi G, Jenkins V, Silk R, et al. Expansion of treatment for hepatitis C virus infection by task shifting to community-based nonspecialist providers: a nonrandomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2017;167(5):311–8.
89. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. Expanding treatment access for chronic hepatitis C with task-shifting in the era of direct-acting antivirals. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5(2):130–3.
90. Yoo ER, Perumpail RB, Cholankeril G, Jayasekera CR, Ahmed A. The role of e-health in optimizing task-shifting in the delivery of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Telemed J E Health*. 2017;23(10):870–3.
91. Bemelmans M, van den Akker T, Ford N, Philips M, Zachariah R, Harries A, et al. Providing universal access to antiretroviral therapy in Thyolo, Malawi through task shifting and decentralization of HIV/AIDS care. *Trop Med Int Health*. 2010;15(12):1413–20.
92. Ford N, Ball A, Baggaley R, Vitoria M, Low-Beer D, Penazzato M, et al. The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(3):e76–e86.
93. Bedelu M, Ford N, Hilderbrand K, Reuter H. Implementing antiretroviral therapy in rural communities: the Lusikisiki model of decentralized HIV/AIDS care. *J Infect Dis*. 2007;196(Supl 3):S464–8.
94. The importance of pharmacovigilance. Safety monitoring of medicinal products. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2002 (<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>, consultado el 21 de marzo del 2018).
95. Pockros PJ. Black box warning for possible HBV reactivation during DAA therapy for chronic HCV infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13(9):536–40.
96. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat*. 2018;25(2):187–97.
97. Fraenkel L, Lim J, Garcia-Tsao G, Reyna V, Monto A. Examining hepatitis C virus treatment preference heterogeneity using segmentation analysis: treat now or defer? *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(3):252–7.
98. Matza L, Sapra S, Dillon J, Kalsekar A, Davies E, Devine M, et al. Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. *Eur J Health Econ*. 2015;16(9):1005–18.

99. Kauf TL, Mohamed AF, Hauber AB, Fetzer D, Ahmad A. Patients' willingness to accept the risks and benefits of new treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Patient*. 2012;5(4):265–78.
100. Brett Hauber A, Mohamed AF, Beam C, Medjedovic J, Mauskopf J. Patient preferences and assessment of likely adherence to hepatitis C virus treatment. *J Viral Hepat*. 2011;18(9):619–27.
101. Elsharkawy A, El-Raziky M, El-Akel W, El-Saeed K, Eleteby R, Hassany M, et al. Planning and prioritizing direct-acting antivirals treatment for HCV patients in countries with limited resources: lessons from the Egyptian experience. *J Hepatol*. 2017. pii: S0168-8278(17)32478-9. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.034.
102. Aggarwal R, Chen Q, Goel A, Seguy N, Pendse R, Ayer T, et al. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment using generic direct-acting antivirals available in India. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176503.
103. Elsisy GH, Aburawash A, Waked E. Cost-effectiveness analysis of new HCV treatments in Egyptian cirrhotic and non-cirrhotic patients: a societal perspective. *Value Health Reg Issues*. 2017;13:7–15.
104. Treat All: policy adoption and implementation status in countries. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259532/1/WHO-HIV-2017.58-eng.pdf>, consultado el 5 de febrero del 2018).
105. Hellard M, Pedrana A, Scott N. Targeted direct-acting antiviral treatment for chronic hepatitis C: a financial reality or an obstacle to elimination? *J Hepatol*. 2017;66(2):270–2.
106. Seidman G, Atun R. Does task shifting yield cost savings and improve efficiency for health systems? A systematic review of evidence from low-income and middle-income countries. *Hum Resour Health*. 2017;15(1):29.
107. Atun R, Silva S, Knaul FM. Innovative financing instruments for global health 2002–15: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(7):e720–e6.
108. Asselah T, Bourgeois S, Pianko S, Zeuzem S, Sulkowski M, Foster GR, et al. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1–6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int*. 2018;38(3):443–50.
109. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(6):838–55.

110. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(7):961–7.
111. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;41(5):1013–8.
112. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol*. 2010;52(4):501–7.
113. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Diaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(2):142–8.
114. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol*. 2010;52(6):827–31.
115. Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):111–4.
116. Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, Suzuki M, Kagimoto S, Etani Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(11):1256–60.
117. Indolfi G, Nebbia G, Cananzi M, Maccabruni A, Zaramella M, D'Antiga L, et al. Kinetic of virologic response to pegylated interferon and ribavirin in children with chronic hepatitis C predicts the effect of treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1300–3.
118. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12–17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology*. 2017;66(2):371–8.
119. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Chuan-Hao L, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66(4):1102–10.

120. Garrison K, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once-daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in CV-infected pediatrics aged 6 to <12 years old. American Association for the Study of Liver Diseases, Boston, 2016. [P. resumen 878] (<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.28798>, consultado el 18 de julio del 2018).
121. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, Evans H, Gonzalez-Peralta RP, et al. Ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin for 12 or 24 weeks is safe and effective in children 6–11 years old with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2017;66(1, Suppl):S57–S58.
122. Younossi ZM, Stepanova M, Wirth S, Schwartz KB, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Health-related quality of life in children with hepatitis C viral (HCV) infection treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Hepatol.* 2017;66(1):S714–S715.
123. Haber B, Alonso E, Pedreira A, Rodriguez-Baez N, Ciocca M, Lacaille F, et al. Long-term follow-up of children treated with peginterferon and ribavirin for hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):89–94.
124. Molleston JP, Mellman W, Narkewicz MR, Balistreri WF, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, et al. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(3):304–10.
125. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(2):183–6.
126. Zheng Y, Wang Z, Xie Z, Dai R, Zhou Z. Fulminant type 1 diabetes caused by peginterferon alpha-2a therapy in hepatitis C. *J Diabetes.* 2018;10(5):419–20.
127. Walzer N1, Flamm SL. Pegylated IFN- and ribavirin: emerging data in the treatment of special populations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2:67–76.
128. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection in children: a position paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505–15.
129. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Perez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1998;28(5):1416–23.

130. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Ginebra: OMS; 2016.
131. AASLD/IDSA. HCV Guidance: Recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. AASLD/IDSA; Diciembre del 2017 (<https://www.hcvguidelines.org>, consultado el 18 de julio del 2018).
132. Martin NK, Hickman M, Miners A, Hutchinson SJ, Taylor A, Vickerman P. Cost-effectiveness of HCV case-finding for people who inject drugs via dried blood spot testing in specialist addiction services and prisons. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003153.
133. Kirk GD, Mehta SH, Astemborski J, Galai N, Washington J, Higgins Y, et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):658–66.
134. Zhang F, Zhu H, Wu Y, Dou Z, Zhang Y, Kleinman N, et al. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010–12: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1065–72.
135. Lo Re V, 3rd, Wang L, Devine S, Baser O, Olufade T. Hepatic decompensation in patients with HIV/hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t) ide therapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1027–31.
136. Klein MB, Althoff KN, Jing Y, Lau B, Kitahata M, Lo Re V, 3rd, et al. Risk of end-stage liver disease in HIV-viral hepatitis coinfecting persons in North America from the early to modern antiretroviral therapy eras. *Clin Infect Dis*. 2016;63(9):1160–7.
137. Sikavi C, Chen PH, Lee AD, Saab EG, Choi G, Saab S. Hepatitis C and human immunodeficiency virus co-infection in the era of direct-acting antiviral agents: no longer a difficult to treat population. *Hepatology*. 2018;67(3):847–57.
138. Jamma S, Hussain G, Lau DT. Current concepts of HBV/HCV coinfection: coexistence, but not necessarily in harmony. *Curr Hepat Rep*. 2010;9(4):260–9.
139. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75(3):347–54.
140. Pol S, Haour G, Fontaine H, Dorival C, Petrov-Sanchez V, Bourliere M, et al. The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(11–12):1054–60.

141. EASL Recommendations on the Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL); 2016 (<http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>, consultado el 18 de julio del 2018).
142. Serper M, Forde KA, Kaplan DE. Rare clinically significant hepatic events and hepatitis B reactivation occur more frequently following rather than during direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C: data from a national US cohort. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):187–97.
143. Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA, Backus LI. Evaluation of hepatitis B reactivation among 62,920 veterans treated with oral hepatitis C antivirals. *Hepatology.* 2017;66(1):27–36.
144. Sulkowski MS, Chuang WL, Kao JH, Yang JC, Gao B, Brainard DM, et al. No evidence of reactivation of hepatitis B virus among patients treated with ledipasvir-sofosbuvir for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2016;63(9):1202–4.
145. Lim JK, Tate JP, Fultz SL, Goulet JL, Conigliaro J, Bryant KJ, et al. Relationship between alcohol use categories and noninvasive markers of advanced hepatic fibrosis in HIV-infected, chronic hepatitis C virus-infected, and uninfected patients. *Clin Infect Dis.* 2014;58(10):1449–58.
146. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS.* 2004;18(16):2163–70.
147. Jacobson IM, Lim JK, Fried MW. American Gastroenterological Association Institute Clinical Practice Update-Expert Review: Care of patients who have achieved a sustained virologic response after antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1578–87.
148. Claassens MM, van Schalkwyk C, Floyd S, Ayles H, Beyers N. Symptom screening rules to identify active pulmonary tuberculosis: findings from the Zambian South African Tuberculosis and HIV/AIDS Reduction (ZAMSTAR) trial prevalence surveys. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172881.
149. EMA. Harvoni summary of product characteristics. Londres: EMA; 2017.
150. EMA. Maviret summary of product characteristics. Londres: EMA; 2017.
151. FDA. Sovaldi prescribing information. Silver Spring (MD), EE. UU.: FDA; 2017.
152. Chang TE, Huang YS, Chang CH, Perng CL, Huang YH, Hou MC. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *J Chin Med Assoc.* 2018;81(2):111–18.

153. FDA. Vosevi prescribing information. Silver Spring (MD), EE. UU.: FDA; 2017
154. EMA. Vosevi summary of product characteristics. Londres: EMA; 2017.
155. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2134–46.
156. Manual for the development and assessment of national viral hepatitis plans: a provisional document. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/manual-hep-plan/en/>, consultado el 7 de setiembre del 2018).
157. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS.* 2012;26(16):2059–67.
158. Consolidated guidelines on HIV testing services. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 18 de julio del 2018).
159. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):797–808.
160. Peeling RW, Boeras DI, Marinucci F, Easterbrook P. The future of viral hepatitis testing: innovations in testing technologies and approaches. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Suppl 1):699.
161. Considerations for adoption and use of multidisease testing devices in integrated laboratory networks. Ginebra: OMS; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255693/1/WHO-HTM-TB-2017.06-eng.pdf>, consultado el 18 de julio del 2018).
162. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009987.
163. Suthar AB, Rutherford GW, Horvath T, Doherty MC, Negussie EK. Improving antiretroviral therapy scale-up and effectiveness through service integration and decentralization. *AIDS.* 2014;28 (Supl 2):S175–S185.
164. Ishizaki A, Bouscaillou J, Luhmann N, Liu S, Chua R, Walsh N, et al. Survey of programmatic experiences and challenges in delivery of hepatitis B and C testing in low- and middle-income countries. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Supl 1):696.

165. Ford N, Wiktor S, Kaplan K, Andrieux-Meyer I, Hill A, Radhakrishnan P, et al. Ten priorities for expanding access to HCV treatment for people who inject drugs in low- and middle-income countries. *Int J Drug Policy*. 2015;26(11):1088–93.
166. Iwu EN, Holzemer WL. Task shifting of HIV management from doctors to nurses in Africa: clinical outcomes and evidence on nurse self-efficacy and job satisfaction. *AIDS Care*. 2014;26(1):42–52.
167. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1, consultado el 18 de julio del 2018).
168. Degenhardt L, Peacock A, Colledge S, Leung J, Grebely J, Vickerman P, et al. Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1192–e1207. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30375-3.
169. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*. 2017;171:39–49.
170. World Drug Report, 2016. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2016.
171. Mathers BM, Degenhardt L, Bucello C, Lemon J, Wiessing L, Hickman M. Mortality among people who inject drugs: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):102–23.
172. Grebely J, Dore GJ. Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res*. 2014;104:62–72.
173. Grebely J, Dore GJ, Morin S, Rockstroh JK, Klein MB. Elimination of HCV as a public health concern among people who inject drugs by 2030 – what will it take to get there? *J Int AIDS Soc*. 2017;20(1):22146.
174. Islam N, Krajdén M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(3):200–10.
175. Van Den Berg C, Smit C, Van Brussel G, Coutinho R, Prins M. Full participation in harm reduction programmes is associated with decreased risk for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus: evidence from the Amsterdam Cohort Studies among drug users. *Addiction*. 2007;102(9):1454–62.

176. Platt L, Minozzi S, Reed J, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Needle and syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing HCV transmission among people who inject drugs: findings from a Cochrane Review and meta-analysis. *Addiction*. 2018;113(3):545–63.
177. Karki P, Shrestha R, Huedo-Medina TB, Copenhaver M. The impact of methadone maintenance treatment on HIV risk behaviors among high-risk injection drug users: a systematic review. *Evid Based Med Public Health*. 2016;2. pii: e1229.
178. Walsh N, Verster A, Rodolph M, Akl EA. WHO guidance on the prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. *Int J Drug Policy*. 2014;25(3):363–71. doi: 10.1016/j.drugpo.2014.01.009.
179. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol*. 2011;54(6):1137–44.
180. Bajis S, Dore GJ, Hajarizadeh B, Cunningham EB, Maher L, Grebely J. Interventions to enhance testing, linkage to care and treatment uptake for hepatitis C virus infection among people who inject drugs: a systematic review. *Int J Drug Policy*. 2017;47:34–46.
181. Guidelines on hepatitis B and C testing. Ginebra: OMS; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf?sequence=1>, consultado el 18 de julio del 2018).
182. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Ginebra: OMS; 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/>, consultado el 18 de julio del 2018).
183. Kikvidze T, Luhmann N, Avril E, Butsashvili M, Labartkava K, Etienne A, et al. Harm reduction-based and peer-supported hepatitis C treatment for people who inject drugs in Georgia. *Int J Drug Policy*. 2017;52:16–9.
184. The WHO ASSIST package. Geneva WHO; 2010 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/media_assist/en/, consultado el 18 de julio del 2018).
185. Boglione L, Mornese Pinna S, De Nicolo A, Cusato J, Cariti G, Di Perri G, et al. Treatment with direct-acting antiviral agents of hepatitis C virus infection in injecting drug users: a prospective study. *J Viral Hepat*. 2017;24(10):850–7.
186. Deterding K, Buggisch P, Klinker H, Simon K-G, Böker KHW, Schott E, et al. Safety and efficacy of IFN-Free antiviral therapies in advanced HCV-associated liver cirrhosis: results from the german hepatitis C-Registry (DHC-R). *J Hepatol*. 2016;64(2):S787.

187. Dore GJ, Altice F, Litwin AH, Dalgard O, Gane EJ, Shibolet O, et al. Elbasvir-grazoprevir to treat hepatitis C virus infection in persons receiving opioid agonist therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(9):625–34.
188. Lalezari J, Sullivan JG, Varunok P, Galen E, Kowdley KV, Rustgi V, et al. Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol.* 2015;63(2):364–9.
189. Grebely J DO, Conway B, Cunningham E, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir in people with chronic hepatitis C virus infection and recent injecting drug use: the SIMPLIFY study. *J Hepatol.* 2017;66(1):S513.
190. Scherz N BN, Bruggmann P. Direct-acting antivirals for hepatitis C in patient in opioid substitution treatment and heroin assisted treatment: real-life data. *J Hepatol.* 2017;66(1 Supl):S726.
191. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. *Lancet.* 2016;388(10049):1089–102.
192. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2013;58(4):1215–24.
193. Hellard ME, Hocking JS, Crofts N. The prevalence and the risk behaviours associated with the transmission of hepatitis C virus in Australian correctional facilities. *Epidemiol Infect.* 2004;132(3):409–15.
194. Harm Reduction International. The global state of harm reduction 2016. London: Harm Reduction International; 2016 (https://www.hri.global/files/2016/11/14/GSHR2016_14nov.pdf consultado el 18 de julio del 2018).
195. UNGASS 2016. Outcome Document of the 2016 United Nations General Assembly Special Session on the World Drug Problem. Nueva York, Viena: United States Office on Drugs and Crime, 2016 (<https://www.unodc.org/documents/postungass2016/outcome/V1603301-E.pdf>, consultado el 18 de julio del 2018).
196. Lloyd AR, Clegg J, Lange J, Stevenson A, Post JJ, Lloyd D, et al. Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013;56(8):1078–84.

197. Haley DF, Golin CE, Farel CE, Wohl DA, Scheyett AM, Garrett JJ, et al. Multilevel challenges to engagement in HIV care after prison release: a theory-informed qualitative study comparing prisoners' perspectives before and after community reentry. *BMC Public Health*. 2014;14:1253.
198. Hawks L, Norton BL, Cunningham CO, Fox AD. The hepatitis C virus treatment cascade at an urban postincarceration transitions clinic. *J Viral Hepat*. 2016;23(6):473–8.
199. Farahmand P, Modesto-Lowe V, Chaplin MM. Prescribing opioid replacement therapy in U.S. correctional settings. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2017;45(4):472–7.
200. Hochstatter KR, Stockman LJ, Holzmacher R, Greer J, Seal DW, Taylor QA, et al. The continuum of hepatitis C care for criminal justice involved adults in the DAA era: a retrospective cohort study demonstrating limited treatment uptake and inconsistent linkage to community-based care. *Health Justice*. 2017;5(1):10.
201. Razavi-Shearer D. Estimating the HBV and HCV burden of disease for Indigenous Peoples and Nations. World Indigenous Peoples' Conference on Viral Hepatitis, Anchorage, Alaska, 8–9 de agosto del 2017.
202. Graham S, Harrod ME, Iversen J, Simone Hocking J. Prevalence of hepatitis C among Australian Aboriginal and Torres Strait Islander people: a systematic review and meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(7):e38640.
203. Uhanova J, Tate RB, Tataryn DJ, Minuk GY. The epidemiology of hepatitis C in a Canadian Indigenous population. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(6):336–40.
204. United Nations Declaration on the Rights of Indigenous Peoples. Asamblea General de Naciones Unidas. Nueva York: Naciones Unidas; 2007 (<https://www.un.org/development/desa/indigenouspeoples/declaration-on-the-rights-of-indigenous-peoples.html>, consultado el 18 de julio del 2018).
205. Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):855–9.
206. Marincovich B, Castilla J, del Romero J, Garcia S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect*. 2003;79(2):160–2.

207. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis*. 2000;181(4):1475–8.
208. Riestra S, Fernandez E, Rodriguez M, Rodrigo L. Hepatitis C virus infection in heterosexual partners of HCV carriers. *J Hepatol*. 1995;22(4):509–10.
209. Gambotti L, Batisse D, Colin-de-Verdiere N, Delaroque-Astagneau E, Desenclos JC, Dominguez S, et al. Acute hepatitis C infection in HIV positive men who have sex with men in Paris, France, 2001–2004. *Euro Surveill*. 2005;10(5):115–7.
210. Browne R, Asboe D, Gilleece Y, Atkins M, Mandalia S, Gazzard B, et al. Increased numbers of acute hepatitis C infections in HIV positive homosexual men; is sexual transmission feeding the increase? *Sex Transm Infect*. 2004;80(4):326–7.
211. Terrault NA. Sex and hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):825–6.
212. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2015;29(17):2335–45.
213. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, et al. Risk factors for sexual transmission of hepatitis C virus among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: a case-control study. *Open Forum Infect Dis*. 2015;2(3):ofv115.
214. Hoornenborg E, Achterbergh RCA, Schim Van Der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, Vries HJC, et al. Men who have sex with men starting pre-exposure prophylaxis (PrEP) are at risk of HCV infection: evidence from the Amsterdam PrEP study. *AIDS*. 2017;31(11):1603–10.

ANEXOS

ANEXO 1: DECLARACIONES DE INTERESES, GRUPO DE ELABORACIÓN DE DIRECTRICES	80
ANEXO 2: DECLARACIONES DE INTERESES, GRUPO DE EXAMEN EXTERNO	83

ANEXO 1: DECLARACIONES DE INTERESES: GRUPO DE ELABORACIÓN DE DIRECTRICES

Nombre, filiación	País y región de la OMS	Empleo/ consultoría	Apoyo para investigación/ apoyo no monetario	Intereses de inversiones	Propiedad intelectual	Conflictos y plan de manejo
Saeed Sadiq Hamid (presidente) Universidad Aga Khan, Karachi	Pakistán Región del Mediterráneo Oriental	0	0	0	0	Participación plena
Karla Thornton (copresidente) Universidad de Nuevo México	Región de las Américas	0	0	0	0	Participación plena
Rakesh Aggarwal Instituto de Posgrado de Ciencias Médicas Sanjay Gandhi, Lucknow	India Región del Sudeste Asiático	0	0	0	0	Participación plena
Evaldo Stanislaw Affonso Araujo Universidad de Sao Paulo, Hospital das Clínicas, Enfermedades Infecciosas	Brasil Región de las Américas	Inscripción en congreso y ayuda para viaje de Abbvie y MSD por valor de US\$ 4000	0	0	0	Económico no significativo. Participación plena
Anton Basenko Alianza para la Salud Pública, Kiev	Ucrania Región Europea	0	0	0	0	Participación plena
Roger Chou (metodólogo)	Estados Unidos Región de las Américas	0	0	0	0	Participación plena
Davaadorj Duger Universidad Nacional de Ciencias Médicas, Ulaanbaatar	Mongolia Región del Pacífico Occidental	0	0	0	0	Participación plena

Manal El-Sayed Universidad de Ain Shams	Egipto Región del Mediterráneo Oriental	Ayuda para viajes de Abbvie, MSD, Roche y Gilead	0	0	0	Económico no significativo. Participación plena
Charles Gore Alianza Mundial contra la Hepatitis	Reino Unido Región Europea	Empleado del Hepatitis C Trust, Presidente de la Alianza Mundial contra la Hepatitis que recibe subvenciones y otras ayudas de BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Roche, Roche	Todo el financiamiento de la organización procede de estas empresas, por valor de >US\$ 1 millón	0	0	Económico significativo. Participación restringida. Exclusión del debate, la votación y la formulación de las recomendaciones terapéuticas
Azumi Ishizaki Universidad de Kanazawa, Hanoi	Viet Nam Región del Pacífico	0	0	0	0	Participación plena
Olufunmilayo Lesi Universidad de Lagos	Nigeria Región	0	0	0	0	Participación plena
Niklas Luhman Reducción de los daños, consultor sobre hepatitis C y VIH/sida, Médecins du Monde	France Región Europea	0	0	0	0	Participación plena
Constance Mukabatsinda Hospital Docente de la Universidad de Kigali	Rwanda Región Africana	0	0	0	0	Participación plena
Francesco Negro Hospital Universitario de Ginebra	Suiza Región Europea	Consultor y miembro de consejos asesores de Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS y AbbVie por valor de CHF 8525. Ayuda para viajes a congresos de Gilead.	Subvención de Gilead de CHF 199.000	0	0	Económico significativo. Participación restringida. Exclusión del debate, la votación y la formulación de las recomendaciones terapéuticas
David Neilson Universidad de Florida	Estados Unidos Región de las Américas	0	0	0	0	Participación plena

Ponsiano Ocama Universidad de Makerere, Kampala	Uganda Región Africana	0	0	0	0	Participación plena
Regina Tiolina Srijabat Ministerio de Salud, República de Indonesia	Indonesia Región del Sudeste Asiático	0	0	0	0	Participación plena
Jurgen Rockstroh Universidad de Bonn	Alemania Región Europea	Consultor y miembro de consejos asesores de Janssen-Cilag, Gilead, MSD, BMS y AbbVie. Ayuda para viajes a congresos de Gilead por valor de US\$ 12.000	Subvención para investigación en inmunología de la infección aguda por el VHC de NEAT por valor de US\$ 43.000. Subvención para investigación en la infección aguda por el VHC de NEAT-ID por valor de US\$ 60.000	0	0	Económico significativo. Participación restringida. Exclusión del debate, la votación y la formulación de las recomendaciones terapéuticas
Khwaitrakpam Giten Singh TreatAsia	Tailandia Región del Sudeste Asiático	0	0	0	0	Participación plena
Tracy Swan Proyecto Hepatitis/VIH, Grupo de Acción de Tratamiento	Estados Unidos Región de las Américas	0	0	0	0	Participación plena
Alexander Thompson Hospital de St Vincent, Melbourne	Australia Región del Pacífico Occidental	Consultor y miembro de consejos asesores de Gilead, Merck, BMS y AbbVie por valor de US\$ 16.000	Subvención de investigación de Gilead por valor de US\$ 4,5 millones, subvención para investigación de Abbvie por valor de US\$ 580.000	0	0	Económico significativo. Participación restringida. Exclusión del debate, la votación y la formulación de las recomendaciones terapéuticas
Emma Thomson Universidad de Glasgow	Reino Unido Región Europea	0	0	0	0	Participación plena
Lai Wei Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Peking	China Región del Pacífico Occidental	0	0	0	0	Participación plena
Stefan Wiktor Universidad de Washington, Seattle	Estados Unidos Región de las Américas	0	0	0	0	Participación plena

ANEXO 2: DECLARACIONES DE INTERESES: GRUPO DE EXAMEN EXTERNO

Nombre, filiación	País y región de la OMS	Empleo/ consultoría	Apoyo para investigación/ apoyo no monetario	Intereses de inversiones	Propiedad intelectual	Conflictos y plan de manejo
Francisco Averhoff Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	Estados Unidos Región de las Américas	0	0	0	0	Ninguno
Graham Cooke Imperial College London	Reino Unido Región Europea	0	0	0	0	Ninguno
Benjamin Cowie Centro Colaborador de la OMS para la Hepatitis Vírica, Enfermedades Infecciosas, Hospital Real de Melbourne	Australia Región del Pacífico Occidental	0	0	0	0	Ninguno
Sharon Hutchinson Universidad de Caledonia de Glasgow	Reino Unido Región Europea	0	0	0	0	Ninguno
Maria Cassia Mendes Correa Ministerio de Salud	Brasil Región de las Américas	0	0	0	0	Ninguno
Christian Ramers Iniciativa Clinton de Acceso a la Salud	Estados Unidos Región de las Américas	Miembro de consejos asesores científicos y asesor de Gilead, Merck, BMS, Janssen y AbbVie por valor de US\$ 85.000	Subvención para pruebas de detección del VHC por valor de US\$ 164.000	0	0	Económico significativo Comentarios interpretados en el contexto del conflicto de intereses. No se introdujeron cambios sustantivos como consecuencia de este examen

Trevor Stratton Red Canadiense Autóctona del Sida	Canadá Región de las Américas	Empleado de la Red Canadiense Autóctona del Sida por valor de Can\$ 70.000 al año	Económico significativo Comentarios interpretados en el contexto del conflicto de intereses. No se introdujeron cambios sustantivos como consecuencia de este examen.
Karin Timmermans Unitaid	Suiza Región Europea	0	Ninguno
Takaji Wakita Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas	Japón Región del Pacífico Occidental	0	Ninguno

Programa Mundial contra la Hepatitis

Departamento de VIH/sida

20, avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland

Correo electrónico: hepatitis@who.int
www.who.int/hepatitis/
www.paho.org/hepatitis

978 9275 320372



9 7 8 9 2 7 5 3 2 0 3 7 2 >