



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica (Revisión)

Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuriscic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C

Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuriscic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C.

Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C

(Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143.

DOI: [10.1002/14651858.CD012143.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica (Revisión)

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica

Janus C Jakobsen^{1,2}, Emil Eik Nielsen³, Joshua Feinberg⁴, Kiran Kumar Katakam⁴, Kristina Fobian³, Goran Hauser⁵, Goran Poropat⁵, Snezana Djuricic⁶, Karl Heinz Weiss⁷, Milica Bjelakovic⁸, Goran Bjelakovic⁹, Sarah Louise Klingenberg¹, Jian Ping Liu¹⁰, Dimitrinka Nikolova¹, Ronald L Koretz¹¹, Christian Gluud¹

¹The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ²Department of Cardiology, Holbaek Hospital, Holbaek, Denmark.

³Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ⁴Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet,

Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ⁵Department of Gastroenterology, Clinical Hospital Centre Rijeka, Rijeka, Croatia. ⁶Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. ⁷Internal Medicine IV: Gastroenterology, Infectious Diseases, Toxicology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany. ⁸Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia. ⁹Department of Internal Medicine, Medical Faculty, University of Nis, Nis, Serbia. ¹⁰Centre for Evidence-Based Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China.

¹¹Granada Hills, CA, USA

Contacto: Janus C Jakobsen, The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Department 7812, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Blegdamsvej 9, Copenhagen, Sjælland, DK-2100, Denmark. fcj@ctu.dk, janusjakobsen@mac.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane Hepatobiliar.

Estado y fecha de publicación: Edited (conclusions changed), comment added to review, publicada en el número 9, 2017.

Referencia: Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, Poropat G, Djuricic S, Weiss KH, Bjelakovic M, Bjelakovic G, Klingenberg SL, Liu JP, Nikolova D, Koretz RL, Gluud C. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD012143. DOI: [10.1002/14651858.CD012143.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012143.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

Millones de personas en todo el mundo presentan hepatitis C, lo que puede provocar enfermedades hepáticas graves, cáncer hepático y muerte. Los antivirales de acción directa (AAD) son intervenciones relativamente nuevas y costosas para la hepatitis C crónica, y los resultados preliminares indican que los AAD pueden erradicar el virus de la hepatitis C (HCV) de la sangre (respuesta virológica mantenida). La respuesta virológica mantenida (RVM) la utilizan los investigadores y los organismos reguladores como un resultado indirecto de la morbilidad y la mortalidad, y se basa exclusivamente en evidencia observacional. Sin embargo, ningún ensayo aleatorio ha validado su uso.

Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de los AAD en pacientes con HCV crónica.

Métodos de búsqueda

Se buscaron todos los ensayos publicados y no publicados en el Registro de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane Hepatobiliar (Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register), CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, LILACS y en BIOSIS; en la Chinese Biomedical Literature Database (CBM), China Network Knowledge Information (CNKI), la Chinese Science Journal Database (VIP), Google Scholar, la Turning Research into Practice (TRIP) Database, ClinicalTrials.gov, European Medicines Agency (EMA) (www.ema.europa.eu/ema/), WHO International Clinical Trials Registry Platform (www.who.int/ictrp), la Food and Drug Administration (FDA) (www.fda.gov), y en fuentes de compañías farmacéuticas para encontrar ensayos en curso y no publicados. Las búsquedas se realizaron por última vez en octubre de 2016.

Criterios de selección

Ensayos clínicos aleatorios que compararan AAD versus ninguna intervención o placebo, solos o con cointervenciones, en adultos con HCV crónica. Se incluyeron ensayos independientemente del tipo de publicación, el estado de publicación y el idioma.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar previstos por la Colaboración Cochrane. Los resultados primarios fueron morbilidad relacionada con la hepatitis C, eventos adversos graves y calidad de vida relacionada con la salud. Los resultados secundarios fueron: mortalidad por todas las causas, ascitis, hemorragia de las várices, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, carcinoma hepatocelular, eventos adversos no graves (cada uno informado por separado) y respuesta virológica mantenida. Se evaluaron de forma sistemática los riesgos de sesgo, se realizó el análisis secuencial de ensayos y se siguió un procedimiento de ocho pasos para evaluar los umbrales para la significación estadística y clínica. La calidad general de la evidencia se evaluó mediante GRADE.

Resultados principales

Se incluyó un total de 138 ensayos que aleatorizaron un total de 25 232 participantes. En general los ensayos fueron a corto plazo y se diseñaron principalmente para evaluar el efecto del tratamiento sobre la RVM. Los ensayos evaluaron 51 AAD diferentes. De estos ensayos, 128 utilizaron el pareamiento con placebo en el grupo control. Todos los ensayos incluidos presentaban un riesgo de sesgo elevado. En 84 ensayos se utilizaron AAD comercializados o en desarrollo (13 466 participantes). Cincuenta y siete ensayos administraron AAD que se han descontinuado o retirado del mercado. Las poblaciones de estudio no habían recibido tratamiento previamente en 95 ensayos, habían estado expuestas a tratamiento en 17 ensayos y 24 ensayos incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y pacientes que habían recibido tratamiento. Los genotipos del HCV fueron el genotipo 1 (119 ensayos), el genotipo 2 (ocho ensayos), el genotipo 3 (seis ensayos), el genotipo 4 (nueve ensayos) y el genotipo 6 (un ensayo). Se identificaron dos ensayos en curso.

No fue posible determinar de manera confiable el efecto de los AAD comercializados o en desarrollo sobre el resultado primario de morbilidad relacionada con la hepatitis C o mortalidad por todas las causas. No hubo datos sobre la morbilidad relacionada con la hepatitis C y solamente hubo datos limitados sobre la mortalidad a partir de 11 ensayos (AAD 15/2377 [0,63%] versus control 1/617 [0,16%]; OR 3,72; IC del 95%: 0,53 a 26,18; evidencia de muy baja calidad). En este resultado no se realizó el análisis secuencial de ensayos.

Hubo evidencia de muy baja calidad de que los AAD comercializados o en desarrollo no influyen en los eventos adversos graves (AAD 5,2% versus control 5,6%; OR 0,93; IC del 95%: 0,75 a 1,15; 15 817 participantes, 43 ensayos). El análisis secuencial de ensayos mostró que hubo información suficiente para descartar una reducción del 20% del riesgo relativo de un evento adverso grave con los AAD en comparación con placebo. El único AAD que mostró un menor riesgo de eventos adversos graves cuando se realizó el metanálisis por separado fue el simeprevir (OR 0,62; IC del 95%: 0,45 a 0,86). Sin embargo, el análisis secuencial de ensayos mostró que no hubo información suficiente para confirmar ni rechazar una reducción del riesgo relativo del 20% y, cuando se excluyó un ensayo con un resultado extremo, entonces el resultado del metanálisis no mostró evidencia de una diferencia.

Los AAD comercializados o en desarrollo pueden reducir el riesgo de que no ocurra RVM desde el 54,1% en los pacientes sin tratamiento hasta el 23,8% en los pacientes tratados con AAD (CR 0,44; IC del 95%: 0,37 a 0,52; 6886 participantes, 32 ensayos, evidencia de baja calidad). El análisis secuencial de ensayos confirmó este resultado del metanálisis.

Sólo 1/84 ensayos de los AAD comercializados o en desarrollo evaluó los efectos sobre la calidad de vida relacionada con la salud (puntuación mental del SF 36 y puntuación física del SF 36).

No hubo evidencia suficiente de los ensayos sobre los AAD retirados o descontinuados para determinar su efecto sobre la morbilidad relacionada con la hepatitis C ni la mortalidad por todas las causas (OR 0,64; IC del 95%: 0,23 a 1,79; cinco ensayos, evidencia de muy baja calidad). Sin embargo, estos AAD parecieron aumentar el riesgo de eventos adversos graves (OR 1,45; IC del 95%: 1,22 a 1,73; 29 ensayos, evidencia de muy baja calidad). El análisis secuencial de ensayos confirmó este resultado del metanálisis.

Ninguno de los 138 ensayos proporcionó datos útiles para evaluar los efectos de los AAD sobre los otros resultados secundarios (ascitis, hemorragia de las várices, síndrome hepato-renal, encefalopatía hepática y carcinoma hepatocelular).

Conclusiones de los autores

La evidencia de los resultados principales de interés proviene de ensayos a corto plazo y no fue posible determinar el efecto del tratamiento a largo plazo con los AAD. Las tasas de morbilidad y mortalidad de la hepatitis C observadas en los ensayos son relativamente bajas y no hay seguridad con respecto a cómo los AAD afectan este resultado. En general, hay evidencia de muy baja calidad de que los AAD comercializados o en desarrollo no influyen sobre los eventos adversos graves. No hay evidencia suficiente para determinar si los AAD tienen efectos beneficiosos o perjudiciales sobre otros resultados clínicos del HCV crónico. El simeprevir puede tener efectos beneficiosos sobre el riesgo de eventos adversos graves. En todos los otros análisis no fue posible confirmar ni rechazar que los AAD tuvieran algún efecto clínico. Los AAD pueden reducir el número de pacientes con el virus detectable en la sangre, pero no hay evidencia suficiente a partir de ensayos aleatorios que permita comprender cómo la RVM afecta los resultados clínicos a largo plazo. La RVM todavía es un resultado que necesita validarse de forma adecuada en ensayos clínicos aleatorios.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Antivirales de acción directa para la hepatitis C crónica

Antecedentes

Millones de personas en todo el mundo presentan hepatitis C, lo que puede provocar enfermedades hepáticas graves, cáncer hepático y muerte. Para la hepatitis C se han utilizado numerosas intervenciones previas basadas en el interferón, pero ninguna de estas intervenciones han probado ser efectivas sobre resultados centrados en el paciente y su uso se asoció con efectos secundarios graves. Los AAD son intervenciones relativamente nuevas pero costosas para la hepatitis C, y los resultados preliminares han indicado que los AAD parecen erradicar el virus de la hepatitis C de la sangre (respuesta virológica mantenida) con mucha más frecuencia. Además, estos agentes parecen provocar muchos menos efectos adversos graves. En esta revisión Cochrane se evaluó la evidencia sobre los efectos clínicos de los AAD para la hepatitis C.

Características de los estudios

Se incluyeron 138 ensayos clínicos con asignación aleatoria. Todos los ensayos incluidos presentaban un riesgo de sesgo elevado. Los 138 ensayos utilizaron 51 AAD diferentes. De estos ensayos, 84 evaluaron los AAD comercializados o en desarrollo; 57 ensayos se realizaron con AAD retirados del mercado. Los ensayos se realizaron entre 2004 y 2016. Los ensayos procedían de todo el mundo, incluyendo 34 países diferentes. Se incluyeron 17 ensayos en los que todos los participantes habían sido tratados previamente para la hepatitis C (habían recibido tratamiento) antes de ser reclutados en el ensayo. En 95 ensayos sólo se incluyeron participantes que no habían sido tratados previamente para la hepatitis C (no habían recibido tratamiento). Los períodos de intervención variaron desde un día a 48 semanas, con un promedio de 14 semanas. El período de intervención y el período de seguimiento combinados variaron desde un día a 120 semanas, con un promedio de 34 semanas.

Resultados clave

No fue posible determinar de manera confiable el efecto de los AAD sobre la morbilidad relacionada con la hepatitis C ni la muerte por cualquier causa. No hubo datos sobre la morbilidad relacionada con la hepatitis C y se registraron muy pocas muertes en el transcurso de los ensayos (15 muertes/2377 participantes con antivirales de acción directa [0,63%] versus una muerte/617 participantes control [0,16%], evidencia de muy baja calidad). Sobre la base de evidencia de muy baja calidad, el 5,2% de los pacientes tratados con AAD tuvieron uno o más eventos adversos graves versus el 5,6% de los participantes que estaban sin tratamiento durante el período de observación. Cuando se analizaron por separado, el simeprevir fue el único antiviral de acción directa que mostró evidencia de un efecto beneficioso cuando se evaluó el riesgo de un evento adverso grave. Sin embargo, estos análisis demostraron que la validez de estos resultados es polémica y que el "azar" podría ser la causa de la diferencia. No hubo información suficiente para determinar si hubo algún efecto de los AAD sobre otros resultados clínicamente relevantes. Los resultados de esta revisión confirman que los AAD parecen reducir el número de pacientes con el virus de la hepatitis C en sangre del 54,1% en los pacientes sin tratar al 23,8% en los que fueron tratados. Debido a que la pérdida del virus de la hepatitis C detectable en la sangre sólo se trata de un análisis de sangre, los estudios no pueden decir qué significa este resultado a largo plazo.

Calidad de la evidencia

Debido a varias limitaciones (p.ej. la falta de cegamiento, la falta de datos relevantes, los datos faltantes, ningún protocolo publicado) la calidad de la evidencia en esta revisión se consideró muy baja o baja. En primer lugar, todos los ensayos y resultados tuvieron alto riesgo de sesgo, lo que significa que dichos resultados probablemente sobrestiman los efectos beneficiosos de los AAD y subestiman cualquier posible efecto perjudicial. En segundo lugar, hubo datos limitados sobre la mayoría de los resultados clínicos, es decir, sólo hubo datos clínicos relevantes para los metanálisis sobre la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos graves y, para estos, los datos fueron escasos. Ningún ensayo a largo plazo ha evaluado si el tratamiento con AAD mejora la morbilidad o la mortalidad.