



Revisión

Eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C. Revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy of sofosbuvir/ledipasvir compared to the combination of sofosbuvir, peginterferon, and ribavirin on sustained viral response in adults with hepatitis C. Systematic review and meta-analysis

María Fernanda Ramírez-Peniche¹ y Martha A. Sánchez-Rodríguez^{2*}

¹ Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

² Profesora de carrera Titular C, carrera de QFB., Asesora del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

RESUMEN

Antecedentes. En algunos estudios se ha reportado que el tratamiento con sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) para la hepatitis "C" tiene una respuesta viral sostenida (RVS) superior que la combinación de peginterferón (PEG) y ribavirina (RBV), sin embargo los estudios son escasos e inconsistentes, de ahí la relevancia de llevar a cabo un revisión sistemática y meta-análisis. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C, a través de una revisión sistemática y meta-análisis. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios en las bases de datos "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" y "SciELO", acorde con los lineamientos de PRISMA; utilizando una estrategia PICO aplicada a ensayos clínicos. Se analizaron los estudios seleccionados hasta el 21 de octubre de 2021. Se llevó a cabo una evaluación de riesgo de sesgo y se realizó un meta-análisis con el software RevMan V5.4. **Resultados.** Un total de 818 artículos fueron identificados y 8 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad, para la revisión sistemática y 7 para el meta-análisis. En el análisis cuantitativo no se encontró diferencia entre la administración de la combinación sofosbuvir/ledipasvir con la administración de la intervención más ribavirina, interferón pegilado o ambos, diferencia de medias= 0.03 (IC95%: -0.03 a 0.09), con RVS mayor al 94%. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que la combinación sofosbuvir/ledipasvir tiene una eficacia similar si se agrega ribavirina para el tratamiento del VHC genotipo 1, pues ambos regímenes dan RVS semejantes.

Palabras clave: VHC genotipo 1, Sovaldi, GS-7977, Virazole, Interferón pegilado, respuesta virológica sostenida.

ABSTRACT

Background. Some studies have reported that treatment with sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) for hepatitis "C" has a higher sustained viral response (SVR) than the combination of peginterferon (PEG) and ribavirin (RBV), however studies are scarce and inconsistent, hence the relevance of carrying out a systematic review and meta-analysis. **Objective.** To present a synthesis of knowledge on the efficacy of sofosbuvir/ledipasvir compared to the combination of sofosbuvir, peginterferon, and ribavirin on sustained viral response in adults with hepatitis C, through a systematic review and meta-analysis. **Method.** A search for studies was carried out in the "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" and "SciELO" databases, in accordance with the PRISMA guidelines; using a PICO strategy applied to clinical trials. Selected studies were analyzed up to October 21, 2021. A risk of bias assessment and meta-analysis were performed using RevMan V5.4 software. **Results.** A total of 818 articles were identified and 8 studies met eligibility criteria for the systematic review and 7 for the meta-analysis. In the quantitative analysis, no difference was found between the sofosbuvir/ledipasvir combination administration compared to the same combination plus ribavirin, pegylated interferon or both, mean difference=0.03 (95%CI: -0.03 to 0.09), with SVR greater than 94%. **Conclusion.** Our findings suggests that the sofosbuvir/ledipasvir combination has a similar efficacy if ribavirin is added for the treatment of HCV genotype 1, given that both treatments provide similar SVR.

Key words: HCV genotype 1, Sovaldi, GS-7977, Virazole, Pegylated Interferon, Sustained Virologic Response.

Correspondencia: Martha A. Sánchez-Rodríguez

E-mail: masanrod@comunidad.unam.mx

Artículo recibido: 15 de septiembre de 2022

Artículo aceptado: 20 de septiembre de 2022

Ramírez-Peniche MF, Sánchez-Rodríguez MA. Eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina en adultos con cirrosis hepática. Revisión sistemática y metaanálisis. *CyRS*. 2022; 4(2):31-50 <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2022.4.2.3>



INTRODUCCIÓN

La hepatitis C crónica se produce cuando el cuerpo no puede deshacerse del virus de la hepatitis C (VHC) produciendo infecciones que se vuelven crónicas. Cuando los pacientes no reciben tratamiento, puede evolucionar a cáncer de hígado o daño hepático grave generando insuficiencia hepática (el hígado deja de funcionar de manera correcta).¹

Entre los aproximadamente 71 millones de personas en el mundo con infección crónica por el VHC, alrededor del 46 % están infectados con el genotipo 1, el cual es más agresivo que los otros genotipos. Comparando a las personas que permanecieron VHC-ARN positivos, las que eliminan el virus espontáneamente tienen una mayor prevalencia del genotipo 1 y una menor probabilidad de ser VHC-ARN positivas, aunque presentan cambios histológicos hepáticos más severos.¹⁻³

El tratamiento clásico contra la hepatitis C consistía en la administración de interferón, con notables efectos adversos como fatiga, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, irritabilidad, insomnio, sarpullido, artralgia, tos, prurito, anemia, bronquitis, entre otros; en un gran sector de la población. Además, la respuesta virológica sostenida (ARN indetectable durante 12 o 24 semanas) estaba lejos de ser óptima (18-20%). Al adicionarle ribavirina al tratamiento anterior se obtuvieron mejores resultados (40-50%). Sin embargo, los efectos adversos no disminuyen y repercuten en el seguimiento del tratamiento, pues 3-5% de las suspensiones de la terapia se deben a éstos.⁴

Por otro lado, la implementación del tratamiento sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ha demostrado la disminución de pacientes que presentan efectos adversos que imposibilitan la continuidad del tratamiento. Gracias a una mejor comprensión del ciclo vital del VHC se han podido desarrollar fármacos antivirales de acción directa (AAD), incluido el sofosbuvir (SOF); un inhibidor análogo de nucleótido de uridina de la polimerasa NS5B del VHC y ledipasvir (LDV); un inhibidor de la proteína NS5A codificada por el VHC, cuyo desarrollo se ha basado en lograr tasas de curación cercanas al 100% independientemente del genotipo del virus con buena tolerancia y biodisponibilidad. Se reporta que la combinación de SOF/LDV durante 12 o 24 semanas con o sin RBV ha mejorado la tasa de RVS hasta un 95-100%.⁵

En la actualidad, el propósito principal de los regímenes existentes utilizados para tratar el VHC genotipo 1 es la obtención de la mayor respuesta virológica sostenida y el menor número de efectos adversos. Intentando aclarar este aspecto, se han realizado unas revisiones sistemáticas que concluyen que la adición de Ribavirina al régimen combinado no cambia de manera significativa la tasa de respuesta virológica sostenida (RVS).⁶⁻⁸ Sin embargo, no hay información sobre el beneficio de la terapia combinada en pacientes con tratamiento previo. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la eficacia de sofosbuvir/ledipasvir en comparación con la combinación sofosbuvir, peginterferón y ribavirina sobre la respuesta viral sostenida en adultos con hepatitis C, a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El estudio se llevó a cabo acorde con los lineamientos de PRISMA (del inglés, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), (Apéndice A).⁹ Para tal efecto, se realizó la búsqueda exhaustiva en las siguientes plataformas de artículos científicos: "PubMed", "Scopus", "Web of Science", "LILACS" y "SciELO". La búsqueda se realizó entre todos los artículos publicados desde el 28 de agosto de 2021 hasta el 21 de octubre de 2021, utilizando la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la eficacia de los antivirales sofosbuvir/ledipasvir en el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C genotipo 1 en comparación con sofosbuvir con interferón pegilado y ribavirina durante 12 semanas, para lograr una respuesta virológica sostenida en pacientes adultos?

La estrategia de búsqueda utilizada, siguiendo el acrónimo PICO (Apéndice C) fue la siguiente: ("Hepatitis C virus genotype 1" OR "HCV genotype 1" OR "Chronic hepatitis C" OR "Chronic HCV infection" OR "Hepacivirus" OR "Hepatic cirrhosis") AND ("Sovaldi" OR "Ledipasvir" OR "Harvoni" OR "Sofosbuvir") AND ("Pegylated interferon" OR "Peginterferon" OR "Virazole" OR "Ribavirin") AND ("Sustained virologic response" OR "SVR"). También se realizó una búsqueda en otras revisiones sistemáticas para identificar estudios que pudieran ser potencialmente incluidos en la revisión.

Dos revisores (MFR-P y MGR-O) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes identificados a través de la estrategia de búsqueda. En caso de discrepancias, se discutió con un tercer revisor (MAS-R). Una vez que se seleccionaron los títulos y resúmenes que cumplían con los criterios de inclusión, los artículos relevantes se recuperaron en texto completo para elaborar una revisión exhaustiva.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión de los estudios fueron los siguientes: (a) ensayos clínicos aleatorios ciegos o doble ciego; (b) el uso de sofosbuvir-ledipasvir como tratamiento; (c) controlado con sofosbuvir más interferón y ribavirina; (d) en idioma inglés o español; (e) evaluación de la eficacia en el tratamiento de la infección crónica por VHC para lograr una mayor respuesta virológica sostenida; (f) duración de 12 semanas; y (g) la participación de población adulta con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la Hepatitis C con complicación de cirrosis hepática.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de los estudios fueron los siguientes: (a) abiertos de un solo brazo; (b) observacionales; (c) donde la comparación de grupos estaba basada en trasplantes; (d) sin un grupo comparador; (e) donde el comparador es diferente al que se busca.

Los resultados primarios de los estudios incluyeron lo siguiente:

- Porcentaje de la respuesta virológica sostenida.
- Valor medio de la concentración de ARN del virus de la hepatitis C.

Extracción de los datos

Una vez que los estudios fueron seleccionados, un revisor realizó la extracción de los datos. Los datos extraídos para la revisión sistemática incluyeron el primer apellido del primer autor, el año de publicación, el diseño del estudio, dosis de la combinación de sofosbuvir/ledipasvir utilizada, duración de la intervención, comparador utilizado, tamaño de la muestra, edad de los participantes, criterios para detección de cirrosis hepática y diagnóstico de infección crónica, parámetros evaluados y resultados obtenidos de cada estudio.

Para el meta-análisis se extrajeron los siguientes datos: medias y desviaciones estándar (DE) de la intervención (SOF/LDV) y del comparador correspondiente para evaluar la cantidad de ADN del virus y así determinar la mayor respuesta virológica sostenida. Se calcularon las medias y las desviaciones estándar en los casos en que los estudios no las reportaron; para ello se utilizaron las siguientes fórmulas $Media = (\text{valor mínimo} + 2m + \text{valor máximo}) / 4$ y $SD = \sqrt{1/12[(media)^2 + (\text{valor máximo} - \text{valor mínimo})^2]}$, respectivamente.

Los estudios reportaron los resultados en las mismas unidades, por lo que no fue necesario realizar ninguna conversión.

Evaluación del riesgo de sesgo y calidad de los estudios

Una vez que se recuperaron los artículos seleccionados en texto completo, se hizo una revisión a detalle para eliminar estudios que no cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Posteriormente se evaluó la calidad metodológica de cada uno de los estudios utilizando la herramienta de evaluación del riesgo del sesgo (ROBINS-1) de la Colaboración Cochrane mediante el software *Review Manager* (RevMan) versión 5.4.1.¹⁰ La herramienta toma en cuenta siete elementos o dominios relevantes para evaluar el riesgo, incluidas la generación de la secuencia aleatoria, la ocultación de la asignación, el cegamiento de los participantes y del personal, el cegamiento de los evaluadores de resultado, los datos de resultado incompletos, los informes selectivos de resultados y otras fuentes de sesgo.

Análisis estadístico

Para estimar la respuesta virológica sostenida en adultos con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C con complicación de cirrosis hepática, se realizó un meta-análisis utilizando un modelo de efectos aleatorios, obteniendo la heterogeneidad intra e interestudio mediante la prueba I^2 . La heterogeneidad se consideró significativa si $I^2 > 50\%$, y la significancia estadística si el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Búsqueda en la literatura

El número total de artículos encontrados a partir de la búsqueda en la base de datos fue de 818, no se identificaron artículos adicionales en revisiones sis-



temáticas que trataran el tema estudiado. Después de revisar los títulos y resúmenes, se eliminaron los estudios duplicados y aquellos que no cumplieran con los criterios de selección, quedando un total de 21 artículos, recuperándolos en texto completo. Una vez que se revisaron los textos completos, 8 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en la síntesis cualitativa de la revisión sistemática; por lo que 13 artículos se excluyeron al no cumplir con los criterios de inclusión (Apéndice B). Asimismo, 7 artículos fueron incluidos en el meta-análisis, ya que un artículo fue descartado por tener un tratamiento distinto a los demás¹¹ (Figura 1).

Características de los estudios

De los estudios incluidos, 6 eran abiertos y 1 tenía un diseño doble ciego. El número total de participantes incluidos en el meta-análisis fue de 1365 los cuales eran mayores de 18 años, con cirrosis hepática y diagnóstico de infección crónica de VHC. Las dosis de sofosbuvir/ledipasvir fueron de 400 mg/90 mg respectivamente durante 12 semanas y la dosis del comparador dependían del peso corporal de los participantes. Las características de los estudios incluidos en la presente revisión se muestran en el Cuadro 1.

Análisis cualitativo

El tamaño de muestra de los ocho estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fue desde $n = 14$ hasta $n = 217$, sumando un total de 1365 sujetos. En todos los artículos se utilizó la misma intervención con las mismas dosis, sin embargo, dos trabajos utilizaron como comparador la administración de la misma intervención más interferón pegilado y ribavirina, basándose en el peso corporal para la elección de la dosis; y en los seis artículos restantes se administró como comparador la misma intervención únicamente con ribavirina. En todos los artículos se midió el efecto de la administración de la combinación de los antivirales de acción directa sofosbuvir/ledipasvir con la misma dosis, duración del tratamiento y vía de administración, en comparación con la misma combinación más ribavirina, interferón pegilado o ambos; para el tratamiento de la infección crónica del virus de la hepatitis C (Cuadro 1).

En el trabajo de Lawitz *et al.* (2014) se reportó el mismo porcentaje de reacciones adversas severas para ambos grupos. Los estudios de Bourliere *et al.* (2015) y Mizokami *et al.* (2015) reportaron un porcentaje de reacciones adversas mayor para el grupo al que se le

administró sofosbuvir/ledipasvir. Asimismo, el estudio de Afdhal *et al.* (2014), reportaron un porcentaje mayor en el grupo al que se le administró sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina. Los estudios restantes sólo reportaron porcentajes generales, por lo que no se puede saber con exactitud qué grupo mostró un porcentaje mayor (Cuadro 1).

Cirrosis

Debido a que este estudio evaluó la eficacia de los diferentes tratamientos empleados para el VHC genotipo 1 en pacientes adultos con cirrosis hepática, sumando todos los pacientes con cirrosis de cada estudio, se determinó el porcentaje total de pacientes cirróticos dando como resultado un 22.71%, es decir, sólo 310 de 1365 tenían cirrosis hepática (Cuadro 2).

Respuesta virológica sostenida

En todos los artículos se evaluó la RVS mediante la medición de las concentraciones de ARN del VHC. A partir de la evidencia obtenida, 3 de los 7 artículos tuvieron una RVS del 100% con el tratamiento de la intervención, de los cuales ninguno obtuvo una RVS igual con el comparador.^{12,13,16}

En los estudios llevados a cabo por Lim *et al.* (2016) y Chuang *et al.* (2016), se hizo la evaluación de RVS usando como comparador sofosbuvir/ledipasvir más interferón pegilado y ribavirina, obteniendo tasas del 98% y 95% respectivamente, mostrando una disminución de RVS en comparación con su intervención.^{12,16} Asimismo, en 5 ensayos clínicos se hizo la evaluación de RVS usando como comparador sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina, obteniendo tasas del 98%, 96%, 97%, 96% y 100% respectivamente, mostrando un RVS promedio del 97.4%. Sin embargo, sólo en los estudios llevados a cabo por Afdhal *et al.* (2014) y Lawitz *et al.* (2014), se mostró una mayor RVS en el uso del comparador (Cuadro 1).

Es importante resaltar que en todos los artículos se utilizó el mismo seguimiento y duración del estudio, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre las intervenciones y los comparadores.

El régimen de 12 semanas de sofosbuvir/ledipasvir por vía oral fue bien tolerado en todos los grupos de pacientes, incluidos los que tenían cirrosis y los de 65 años o más. No hubo eventos adversos de grado 3 o grado 4 que pudieran significar un peligro para los pacientes y una necesidad para interrumpir el tra-

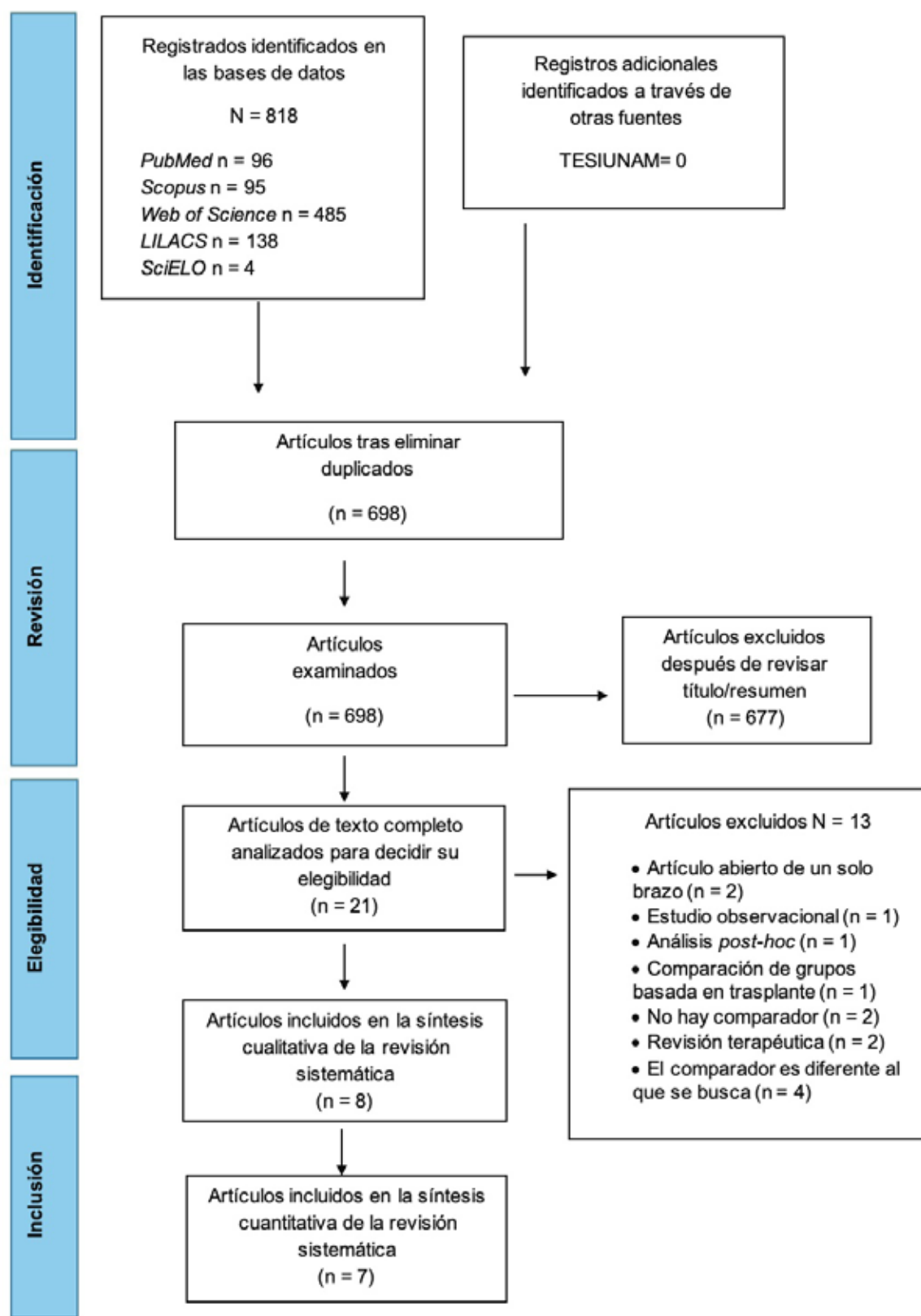


Figura 1. Diagrama de flujo PRIMA para la selección de artículos incluidos en la revisión sistemática y el metaanálisis.



Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Lim <i>et al.</i> (2016) ¹²	Internacional, multicéntrico, de etiqueta abierta, fase IIIb	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 46 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) con previo tratamiento de Interferón + ribavirina N = 47	12/administrado por vía oral una vez al día como dosis fija	>20	Biopsia hepática o uso de FibroScan	Nivel de ARN $\geq 10^4$ IU/mL	RVS12 LDV/SOF 46 de 46 (100%) 7 \pm 1 RVS12 LDV/SOF + INT/RBV 46 de 47 (98%) 7 \pm 1	Dermatitis de contacto, erisipela y hernia inguinal 3 (3%)
Meissner <i>et al.</i> (2015) ¹¹	Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 14 SOF (400 mg) con ribavirina según el peso o de 600 mg en dosis bajas N = 55	24/comparador por vía oral una vez al día 12/dosis fija una vez al día intervención y un paciente de comparador.	>18	Biopsia hepática, análisis de sangre y orina	-	RVS indetectable 38 de 55 (69%) (24 SOF+RBV) 17 de 55 pacientes (31 %) recaída 5.9 \pm 1.7 RVS12 14 de 14 (100%) (12 LDV/SOF) 6.3 \pm 1.8	-
Mizokami <i>et al.</i> (2015) ¹³	Estudio de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 171 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 170	Dosis fija una vez al día durante 12 semanas por vía oral	>20	Biopsia hepática	Nivel de ARN de al menos 5 log ₁₀ UI/mL	RVS12 LDV-SOF 171 de 171 (100%) 6.6 \pm 0.5 RVS12 LDV-SOF + RBV 167 de 170 (98%) 6.6 \pm 0.5	12 semanas LDV-SOF + RBV 2 (1%) 12 semanas LDV-SOF 3 (2%)
Afdhal <i>et al.</i> (2014) ¹⁴	Estudio de fase 3, aleatorizado, de etiqueta abierta	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 109 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 111	12,24/ Dosis fija una vez al día por vía oral Ribavirina por vía oral dos veces al día, con la dosis determinada según el peso corporal	>18	Biopsia hepática o uso de FibroTest		RVS12 LDV-SOF 102 de 109 (94%) 6.5 \pm 0.44 RVS12 LDV-SOF + RBV 107 de 111 (96%) 6.4 \pm 0.54 RVS24 LDV-SOF 108 de 109 (99%) 6.4 \pm 0.57 RVS24 LDV-SOF+RBV 110 de 111 (99%) 6.5 \pm 0.60	Convulsión 1 (1%) Encefalopatía hepática 1 (1%) Protrusión del disco intervertebral 1 (1%) Dolor torácico no cardíaco 1 (1%) Hemorragia digestiva alta 1 (1%) Prolapso vaginal 1 (1%) Angina inestable 1 (1%) Infección en la herida 1 (1%)

Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Afdhal <i>et al.</i> (2014) ¹⁵	Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 214/217	12,24/ Dosis fija una vez al día por vía oral	>18	Biopsia hepática o uso de FibroScan o FibroTest	-	RVS12 LDV-SOF 211 de 214 (99%) 6.4±0.69	12 semanas LDV-SOF 1 (<1%)
		(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina dosificada de acuerdo con el peso corporal N = 217	La ribavirina se administró por vía oral dos veces al día, y la dosis se determinó de acuerdo con el peso corporal.				RVS12 LDV-SOF + RBV 211 de 217 (97%) 6.4±0.64	24 semanas LDV-SOF 7 (3%)
Chuang <i>et al.</i> (2016) ¹⁶	Estudio internacional, multicéntrico, abierto, de fase 3b	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 42	12/ administrado por vía oral una vez al día como dosis fija	>20	Biopsia hepática o uso de FibroScan	Nivel de ARN ≥ 104 UI/mL	RVS12 LDV-SOF 42 de 42 (100%) 6.6±0.68	Adenomiosis y Endometriosis 1 (1%) Cáncer de pulmón 1 (1%)
		(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina e interferón N = 43					LDV-SOF + INT/RBV 41 de 43 (95%) 6.6±0.55	
Bourliere <i>et al.</i> (2015) ¹⁷	Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de fase 2	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 78	12, 24/ administrado por vía oral una vez al día como dosis fija	>18	Biopsia hepática o uso de FibroTest		RVS12 LDV-SOF 75 de 78 (97%) 6.5±0.6	12 semanas LDV-SOF + RBV 1 (1%) 24 semanas LDV-SOF + RBV 4 (5%)
		(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina N = 77	Ribavirina determinada según el peso corporal				RVS12 LDV-SOF + RBV 74 de 77 (96%) 6.5±0.5	12 semanas LDV-SOF 3 (4%) 24 semanas LDV-SOF 8 (10%)



Cuadro 1. Tabla de evidencia de los estudios aceptados para la revisión sistemática.

Autor (año)	Diseño del estudio	Intervención vs comparador (Dosis)	Seguimiento (semanas)/ Duración del estudio (semanas)	Edad (años)	Cirrosis hepática (criterio)	Diagnóstico de Infección crónica (criterio)	Resultado primario Respuesta virológica sostenida (%) [] RNA VHC Media (desviación estándar)	Reacciones adversas graves
Lawitz et al. (2014) ¹⁸	Estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado	(SOF 400 mg/ LDV 90 mg) N = 20/19 (SOF 400 mg/ LDV 90 mg) más ribavirina N = 21	8, 12/ una vez al día con o sin alimentos. La ribavirina se administró por vía oral en una dosis diaria dividida según el peso.	>18	Biopsia hepática	Nivel de ARN de 10 000 UI/mL o mayores	RVS12 LDV-SOF 8 semanas 19 de 20 (95%) 6.1±0.8 RVS12 LDV-SOF 12 semanas 18 de 19 (95%) 6.3±0.5 RVS12 LDV-SOF + RBV 8 semanas 21 de 21 (100%) 6.0±0.8 RVS12 LDV-SOF + RBV 12 semanas 21 de 21 (100%) 6.2±0.4	LDV-SOF 12 semanas 1 (5%) LDV-SOF + RBV 8 semanas 1 (5%) LDV-SOF + RBV 12 semanas 1 (5%)

SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledipasvir, RBV: Ribavirina, INT: Interferón, RVS: Respuesta virológica sostenida, ARN: Ácido ribonucleico.

tamiento por parte de los investigadores, aunque se notificó un único efecto adverso de grado 3 el cual fue cáncer de pulmón.

Riesgo de sesgo (calidad de los estudios)

Los resultados de la evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo se muestran en la Figura 2. De los siete estudios evaluados para su calidad metodológica de riesgo de sesgo (Figura 3.), uno cumplió con los criterios de confiabilidad más alta. Asimismo, dos reportes fueron de confiabilidad moderada y los cuatro restantes su confiabilidad fue limitada, ya que la mayoría no cumplió con el cegamiento de los participantes y del personal, y con el cegamiento de los evaluadores de resultado. Todos los estudios cumplieron con el criterio de los datos de resultado incompletos. Respecto al dominio sobre los informes selectivos, sólo dos artículos tenían un riesgo incierto. Por otro lado, cinco estudios cumplieron con el criterio de generación de la secuencia, y tres cumplieron con el criterio del ocultamiento de la asignación.

Meta-análisis

Se incluyeron 7 artículos para el análisis cuantitativo que evaluó el efecto de la combinación sofosbuvir/ledipasvir y los respectivos comparadores en la respuesta virológica sostenida. Como se puede observar en la Figura 4, se encontró una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$) entre los estudios, por lo que no se consideraron subanálisis, pues resultaron ser muy comparables con características similares. El análisis de la mejor respuesta virológica sostenida reveló que no hay diferencia significativa entre el uso de sofosbuvir/ledipasvir con el uso del comparador, pues el tamaño del efecto de la media de las diferencias (0.03, IC95%: -0.03 a 0.09) indicó que ambos regímenes dan resultados parecidos respecto a la respuesta virológica sostenida ($p = 0.40$).

DISCUSIÓN

En adultos, el uso de antivirales de acción directa (AAD) ha cambiado el paradigma de la infección por VHC, convirtiéndola en una infección curable con regímenes de tratamiento por vía oral bien tolerados y altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS), deteniendo la progresión de la enfermedad hepática en muchos casos.

En la revisión sistemática y meta-análisis realizados, se muestra la eficacia de la terapia combinada SOF/LDV en pacientes con infección crónica por el geno-

tipo 1 de la hepatitis C y de la terapia SOF/LDV más ribavirina sola o con interferón pegilado, sin encontrar una diferencia significativa entre el uso de ambas terapias. No obstante, 5 artículos demostraron que con el uso de la terapia combinada SOF/LDV se obtienen tasas de RVS mayores que con el uso del estándar de atención anterior para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del VHC, además de que el tratamiento anterior se acompañaba de muchos efectos secundarios.^{12,13,15-17}

Debido a que otras revisiones sistemáticas del tema concluyen que la mejor opción de régimen es la terapia combinada sofosbuvir/ledipasvir para pacientes adultos con infección crónica por VHC genotipo 1, aunque la respuesta virológica sostenida de ambos regímenes sea parecida,^{6-8,19} esta revisión en la que se incluyeron otros estudios más recientes para aumentar el tamaño de muestra y así poder aportar información sobre el beneficio de la terapia combinada. Sin embargo, es importante tomar en cuenta todas las características del paciente para determinar el régimen adecuado para su caso, es decir, no hay información suficiente para tomar decisiones definitivas.^{6,8,20,21}

El régimen de tratamiento que perduró por mucho tiempo para tratar el VHC estaba basado en interferón pegilado, obteniendo tasas de RVS altas y pocos efectos secundarios.²² A pesar de lo anterior, se buscaron estrategias terapéuticas para optimizar el tratamiento y aumentar las tasas de RVS, lográndose con la introducción y aprobación del régimen SOF/LDV, antivirales de acción directa con mecanismos de acción específicos. El problema radica en el hecho de que el genotipo 1 es más resistente que otros genotipos al tratamiento tradicional. Actualmente, con el uso de regímenes de antivirales de acción directa (AAD) sin interferón, la tasa de RVS ha aumentado de $< 50\%$ hasta $\geq 95\%$.²³⁻²⁵ En el presente estudio se observó que la RVS fue $\geq 94\%$ en todos los regímenes de 12 semanas, comprobando este resultado con el meta-análisis, en donde se mostró que no había diferencia significativa entre el uso de sofosbuvir/ledipasvir con el uso de la terapia combinada más el tratamiento tradicional ($p = 0.40$). Estos resultados sugieren que el uso de ambos tratamientos proporciona una buena respuesta virológica sostenida y garantiza una eficacia aceptable, mejorando la calidad de vida del paciente y la disminución de la concentración de material genético del virus.

Es importante recalcar que algunas características de los pacientes son determinantes para el uso o no

Cuadro 2. Personas cirróticas en cada estudio.

Estudio	SOF /LDV	SOF /LDV +RBV
Afdhal <i>et al.</i> 2014 ¹⁵	22	22
Afdhal <i>et al.</i> 2014 ¹⁴	34	33
Bourliere <i>et al.</i> 2015 ¹⁷	0	75
Chuang <i>et al.</i> 2016 ¹⁶	5	4
Lawitz <i>et al.</i> 2014 ¹⁸	11	11
Lim <i>et al.</i> 2016 ¹²	4	13
Mizokami <i>et al.</i> 2015 ¹³	41	35
Total	117	193
Sumatoria		310 (22.71%)

SOF: Sofosbuvir, LDV: Ledipasvir, RBV: Ribavirina

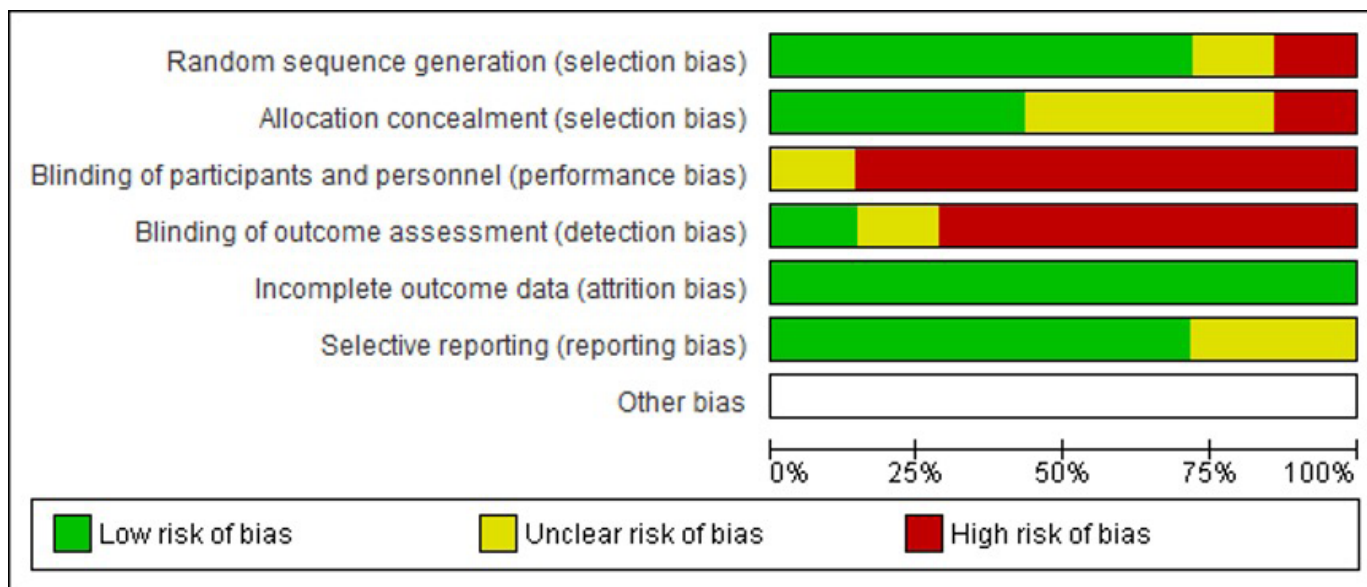


Figura 2. Gráfica de riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la síntesis cuantitativa de la revisión sistemática.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Afdhal, 2014	+	?	-	-	+	+	
Afdhal 2014	+	?	-	-	+	+	
Bourliere 2015	+	+	?	?	+	?	
Chuang 2016	?	?	-	-	+	+	
Lawitz 2014	+	+	-	-	+	+	
Lim 2016	-	-	-	+	+	?	
Mizokami 2015	+	+	-	-	+	+	

Figura 3. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios aleatorizados incluidos en la revisión sistemática (n = 7), bajo riesgo "+"; riesgo incierto "?"; alto riesgo "-".

de un régimen de tratamiento, ya que los pacientes cirróticos necesitan terapias más prolongadas o los pacientes con cirrosis descompensada deben ser tratados por hepatólogos, y no se deben usar regímenes que contengan inhibidores de la proteasa. Además, la ribavirina es generalmente bien tolerada, pero comúnmente causa anemia debido a la hemólisis; la dosis debe ser disminuida si la hemoglobina cae a < 10 g/dL (100 g/L).⁴

Con respecto a las reacciones adversas, los regímenes de tratamiento con ribavirina tenían un riesgo relativamente mayor de eventos adversos graves que los regímenes de tratamiento sin ella. Tomando en cuenta este último punto, los efectos adversos son factores por considerar en el momento de escoger un tratamiento para los pacientes, ya que, aunque este estudio demostró que no había diferencia significativa entre el uso de ambas terapias, el número de efectos adversos demuestra que en la mayoría de los casos, se opta por el tratamiento con antivirales de acción directa. Sin embargo, en el presente estudio no fue posible determinar el tratamiento menos riesgoso para los pacientes, pues la información que proporcionan de las reacciones adversas no se clasifica por tratamiento. Dicho lo anterior y con la información que ofrecen los estudios, no se puede saber qué grupo muestra un porcentaje mayor de reacciones adversas severas y poder determinar qué tratamiento presenta un mayor riesgo para la población.

En la mayoría de los estudios y de los regímenes de tratamiento mencionados, los pacientes eran cirróticos o no cirróticos y, por lo tanto, no fue posible realizar un meta-análisis para la ci-

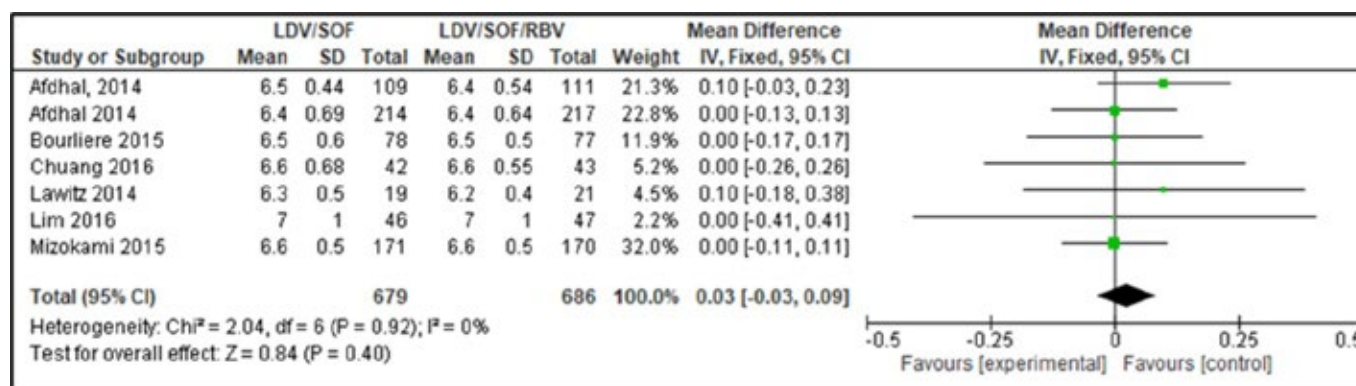


Figura 4. Efecto de la combinación SOF/LDV, comparado con LDV/SOF/RBV, en la respuesta virológica sostenida.



rrosis. Sin embargo, la revisión pretendía estudiar la eficacia de ambos tratamientos en personas adultas con complicación de cirrosis hepática, según se determinara utilizando cualquier criterio de diagnóstico reconocido, y solamente el 22.71% de la población era cirrótica.

La introducción de otros regímenes que incluían antivirales de acción directa, libres de interferón pegilado, y su aprobación para el tratamiento de pacientes con infección por VHC de genotipo 1 continuó después de la aprobación de SOF/LDV.⁵ Son varias las alternativas que hasta la fecha se conocen para emplearse como tratamientos para el VHC genotipo 1, sin embargo, en este estudio únicamente se analizó la combinación de los antivirales de acción directa sofosbuvir/ledipasvir, mejor conocida como Harvoni, los cuales son inhibidores de la NS5A y de la polimerasa NS5B, respectivamente.⁴ El metaanálisis mostró que la combinación Harvoni es eficaz para el tratamiento del VHC genotipo 1, pues la mayoría de las RVS oscilaban en porcentajes superiores al 90%.

Las limitaciones más importantes del estudio fueron el uso de solo cinco bases de datos, lo que puede dejar fuera de la investigación más estudios realizados con relación al tema y la combinación de pacientes cirróticos con no cirróticos, impidiendo realizar un meta-análisis para determinar la probabilidad de ocurrencia de la cirrosis y la valoración con precisión del efecto de los tratamientos comparados en los pacientes cirróticos. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más investigación clínica con una metodología rigurosa y específica para, posteriormente, poder llevar a cabo una revisión sistemática y meta-análisis más precisos. El estudio no fue registrado en PROSPERO.

CONCLUSIÓN

Ambas terapéuticas para tratar el VHC genotipo 1 (SOF/LDV y SOF/LDV+RBV) dan como resultado respuestas virológicas sostenidas elevadas ($\geq 95\%$). Además, los porcentajes de reacciones adversas severas que reportan los estudios para ambos tratamientos demuestran que, tanto el régimen con sofosbuvir/ledipasvir como el que incluye ribavirina, son tratamientos seguros para los pacientes. Aun así, las evidencias son limitadas y no concluyentes, por lo que es necesario llevar a cabo más investigaciones y ensayos clínicos con metodologías más específicas y rigurosas.

AGRADECIMIENTOS

A la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM. Proyecto PAPIME PE203421, por la asesoría metodológica.

REFERENCIAS

1. García-Deltoro M, Ricart-Olmos C. Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(1):15-19. doi: 10.1016/S0213-005X(19)30177-6.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology, and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61(1):45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.
3. López-Osorio MC, Beltrán M, Navas MC. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2021; 45:e96. doi:10.26633/RPSP.2021.96.
4. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, Chávez-Tapia N, *et al*. Consenso Mexicano para el tratamiento de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(3):275-324. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.11.001.
5. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: Aspectos prácticos y situación actual. *Rev Clin Esp*. 2018;218(1):29-37.
6. Ahmed H, Elgebaly A, Abushouk AI, Hammad AM, Attia A, Negida A, *et al*. Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir with and without ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *Antivir Ther*. 2017;22(5):369-379. doi:10.3851/IMP3083.
7. Ferreira VL, Hesamizadeh K, Behnava B, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M, Sharafi H, *et al*. Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(4):749-755. doi:10.1111/jgh.13620.
8. Stokes W, Fenton C, Clement F, James M, Ronksley P, Tang KL, *et al*. The efficacy and safety of 12 weeks of sofosbuvir and ledipasvir versus sofosbuvir,

- ledipasvir, and ribavirin in patients with chronic hepatitis C, genotype 1, who have cirrhosis and have failed prior therapy: A systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017;2017:6468309. doi:10.1155/2017/6468309.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
10. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
11. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, *et al.* Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic HCV, genotype-1 infected patients. *Hepatology.* 2015;61(3):790–801. doi:10.1002/hep.27424.
12. Lim YS, Ahn SH, Lee KS, Paik SW, Lee YJ, Jeong SH, *et al.* A phase IIIb study of ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in treatment-naïve and treatment-experienced Korean patients chronically infected with genotype 1 hepatitis C virus. *Hepatol Int.* 2016;10:947-955. doi:10.1007/s12072-016-9726-5.
13. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki Mochizuki H, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:645-653. doi:10.1016/S1473-3099(15)70099-X.
14. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1483-1493. doi:10.1056/NEJMoa1316366.
15. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti, M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1889-1898. doi:10.1056/NEJMoa1402454.
16. Chuang WL, Chien RN, Peng CY, Chang TT, Lo GH, Sheen IS, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination tablet in Taiwanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(7):1323-9. doi: 10.1111/jgh.13305.
17. Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hézode C, Zoulim F, Mathurin P, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis.* 2015;15:397-404. doi:10.1016/S1473-3099(15)70050-2.
18. Lawitz E, Poordad FF, Pang PS, Hyland RH, Ding X, Mo H, *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2014;383: 515-523. doi:10.1016/S0140-6736(13)62121-2.
19. Rezaee-Zavareh MS, *et al.* Combination of ledipasvir and sofosbuvir for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: Systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2017;16(2):188-197. doi:10.5604/16652681.1231562.
20. Wei L, Xie Q, Hou JL, Tang H, Ning Q, Cheng J, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir for treatment naïve and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. *Hepatol Int.* 2018;12:126-132. doi:10.1007/s12072-018-9856-z
21. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, *et al.* Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis.* 2016. doi:10.1016/S1473-3099(16)30408-X.
22. Mazana JS. El interferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Inmunobiología básica e inmunopatología del hígado. Rev Esp Sanid Penit.* 2013;15(1):16-22. doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
23. Reddy KR, Bourlière M, Sulkowski M, Omata M, Zeuzem S, Feld JJ, Lawitz E, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepati-



tis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. *Hepatology*. 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826/supinfo.

24. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir–sofosbuvir: A once-daily oral treatment option for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):562–574. doi:10.1002/phar.1748.

25. Terrault NA, Zeuzem S, Di Bisceglie AM, Lim JK, Pockros PJ, Frazier LM, *et al.* Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1131-1140. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.004.

26. Alqahtani SA, Afdhal N, Zeuzem S, Gordon SC, Mangia A, Kwo P, *et al.* Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015;62(1):25-30. doi:10.1002/hep.27890/supinfo.

27. Pol S, Sulkowski MS, Hassanein T, Gane EJ, Liu L, Mo H, *et al.* Sofosbuvir Plus pegylated Interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. *Hepatology*. 2015;62(1):129-134. doi:10.1002/hep.27836/supinfo

28. Wyles D, Pockros P, Morelli G, Younes Z, Svarovskaia E, Yang JC, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. *Hepatology*. 2015;61(6):1793-1797. doi:10.1002/hep.27814/supinfo

29. Isakov V, Zhdanov K, Kersey K, Svarovskaia E, Massetto B, Zhu Y, *et al.* Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian phase IIIb study. *Antivir Ther*. 2016;21:671-678. doi:10.3851/IMP3065

30. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicenter, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:685-97. doi:10.1016/S1473-3099(16)00052-9.

31. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(8):804-811. doi:10.1001/jama.2013.109309.

32. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, *et al.* Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013;58:663-668.

33. Shah SR, Chowdhury A, Mehta R, Kapoor D, Duseja A, Koshy A, *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 3 infection in India. *J Viral Hepat*. 2017;24(5):371-379. doi:10.1111/jvh.12654.

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	2
INTRODUCCIÓN			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	4
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	5
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	-
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	6
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	5,6
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.	5



Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
TÍTULO			
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	6
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	7
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	Apéndice C
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	7,8
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, coeficiente de riesgos, diferencia de medias).	7
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	8
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	7
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	-
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	8 y Fig.1

Apéndice A. Lista de cotejo sobre el cumplimiento de criterios de PRISMA 2009

Sección/ tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	8,9
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	9
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot.	Fig.4
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	10
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	Fig.2 y 3
Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).	-
DISCUSIÓN			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	11,12,13
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	13,14
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	14
FINANCIAMIENTO			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	-

El número de las páginas corresponde al manuscrito original antes del diseño editorial



Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón de exclusión
1. Wei L, <i>et al.</i> Ledipasvir/sofosbuvir for treatment naive and treatment-experienced Chinese patients with genotype 1 HCV: an open-label, phase 3b study. <i>Hepatology</i> . 2018;12:126-132. doi:10.1007/s12072-018-9856-z. [20]	Estudio abierto de un solo brazo
2. Deterding K, <i>et al.</i> Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016. doi:10.1016/S1473-3099(16)30408-X. [21]	Estudio abierto de un solo brazo
3. Reddy KR, <i>et al.</i> Ledipasvir and sofosbuvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: An integrated safety and efficacy analysis. <i>Hepatology</i> . 2015;62(1):79-86. doi:10.1002/hep.27826/supinfo. [23]	Análisis <i>post-hoc</i>
4. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir–sofosbuvir: A once-daily oral treatment option for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. <i>Pharmacotherapy</i> . 2016;36(5):562–574. doi:10.1002/phar.1748. [24]	Revisión terapéutica
5. Terrault NA, <i>et al.</i> Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients with Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated with Sustained Virologic Response. <i>Gastroenterology</i> . 2016;151(6):1131-1140. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.004. [25]	Estudio observacional
6. Alqahtani SA, <i>et al.</i> Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. <i>Hepatology</i> . 2015;62(1):25-30. doi:10.1002/hep.27890/supinfo. [26]	Revisión terapéutica
7. Pol S, <i>et al.</i> Sofosbuvir Plus pegylated Interferon and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus in whom previous therapy with direct-acting antivirals has failed. <i>Hepatology</i> . 2015;62(1):129-134. doi:10.1002/hep.27836/supinfo. [27]	No hay comparador

Apéndice B. Estudios revisados de texto completo excluidos.

Referencia	Razón de exclusión
8. Wyles D, <i>et al.</i> Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens. <i>Hepatology</i> . 2015;61(6):1793-1797. doi:10.1002/hep.27814/supinfo. [28]	No hay comparador
9. Isakov V, <i>et al.</i> Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with genotype-1 and -3 HCV infection: results from a Russian phase IIIb study. <i>Antivir Ther</i> . 2016;21:671-678. doi:10.3851/IMP3065. [29]	El comparador es diferente al que se busca
10. Manns M, <i>et al.</i> Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicenter, open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2016;16:685-97. doi:10.1016/S1473-3099(16)00052-9. [30]	Comparación de grupos basada en trasplante
11. Osinusi A, <i>et al.</i> Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> . 2013;310(8):804-811. doi:10.1001/jama.2013.109309. [31]	El comparador es diferente al que se busca
12. Rodríguez-Torres M, <i>et al.</i> Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. <i>J Hepatol</i> . 2013;58:663-668. [32]	El comparador es diferente al que se busca
13. Shah SR, <i>et al.</i> Sofosbuvir plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 or 3 infection in India. <i>J Viral Hepat</i> . 2017;24(5):371-379. doi:10.1111/jvh.12654. [33]	El comparador es diferente al que se busca



Apéndice C. Descripción del acrónimo PICO.

ESTRATEGIA PICO		TÉRMINOS EN INGLÉS
Paciente o problema de interés	Pacientes adultos con infección crónica por el genotipo 1 del virus de la Hepatitis C con desarrollo de cirrosis hepática.	Hepatitis C virus genotype 1 HCV HCV genotype 1 Chronic HCV infection Chronic hepatitis C Hepacivirus Hepatic cirrhosis Liver Cirrhosis Cirrhosis
Intervención (causa, prueba diagnóstica, tratamiento, otros)	Administración de los antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir.	Sofosbuvir, Sovaldi, Virunon, GS-7977, PSI-7977 Ledipasvir, Harvoni
Comparación de la intervención	<i>Antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir contra Sofosbuvir con interferón pegilado y ribavirina.</i>	<i>Pegylated interferon and Ribavirin</i> <i>Pegylated interferon, Peginterferon, Pegintron, Peginterferon alfa-2b, Interferon alpha-2</i> <i>Virazole, Ribavirin, Tribavirin, Rebetol</i>
“Outcome” (Resultado relevante)	Eficacia de los antivirales Sofosbuvir/Ledipasvir en el tratamiento de la infección crónica de la Hepatitis C para lograr una mayor respuesta virológica sostenida.	Therapeutic efficacy of Sofosbuvir/Ledipasvir Sustained virologic response. SVR