



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

T E S I S

"DAÑO RENAL ASOCIADO A BOCEPREVIR EN PACIENTES MEXICANOS
PORTADORES DE HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1 CON TERAPIA TRIPLE A
24 SEMANAS DE TRATAMIENTO"

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. JUAN CARLOS GARCIA YAÑEZ



ASESOR:

Dra. Carolina Aguilar Martínez

DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARIN

MEXICO, DF.2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D. F.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE HE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

DRA. CAROLINA AGUILAR MARTÍNEZ
Profesor Titular del curso de Posgrado de Nefrología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DR. JUAN CARLOS GARCIA YAÑEZ
Médico Residente de Nefrología

Número definitivo de tesis:

ÍNDICE

1. Índice.....	3
1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	6
3. Material y Métodos.....	14
4. Resultados.....	16
5. Discusión.....	17
6. Conclusiones	19
7. Bibliografía.....	20

Resumen

“Daño renal asociado a boceprevir en pacientes mexicanos portadores de hepatitis C crónica genotipo 1 con terapia triple a 24 semanas de tratamiento”

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, en pacientes con hepatitis C, que comenzaron terapia triple con PEG-IFN / RBV y Boceprevir. La proteinuria y la tasa de filtrado glomerular se tomaron al inicio del estudio, a las 4, 8, 12 y 24 semanas durante el tratamiento, la tasa de filtrado glomerular se estimó utilizando la ecuación MDRD-4 creatinina y proteinuria y proteínas en la orina de 24 horas. Análisis estadístico se presentaron las variables cualitativas como porcentajes. Para variables cuantitativas se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov Para variables con distribución normal se usaron medias con desviación estándar.

Resultados: Se incluyeron en total 21 pacientes (17 de estos pacientes contaban con marcadores urinarios completos desde antes del inicio del Tratamiento, los otros 4 se tomaron de la último registro de laboratorio obtenido antes de la 4 semana de inicio de tratamiento con triple esquema).

Conclusiones: Los nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por virus de hepatitis C han demostrado ser altamente eficaces en el control de la infección y la negativización de la carga viral de los pacientes que ya han sido sometidos a los tratamientos convencionales. Los pacientes se benefician del tratamiento con triple terapia sin tener deterioro de la función renal, y pueden ser usados con seguridad, siempre acompañados de vigilancia del nefrólogo.

Palabras clave: hepatitis C, Boceprevir, función renal.

Abstract

"Kidney damage associated with boceprevir in Mexican patients' carriers of chronic hepatitis C genotype 1 with triple therapy treatment to 24 weeks"

Material and Methods: An observational, longitudinal, prospective retro study was conducted in patients with hepatitis C, who started triple therapy with PEG-IFN / RBV and boceprevir. Proteinuria and glomerular filtration rate were taken at baseline, at 4, 8, 12 and 24 weeks during treatment, glomerular filtration rate was estimated using the MDRD-4 creatinine equation and proteinuria and protein in the urine 24 hours. Statistical analysis qualitative variables were presented as percentages. For quantitative variables Kolmogorov-Smirnov test for normally distributed variables was performed stockings were used with standard deviation.

Results: 21 patients (17 of these patients had complete urinary markers before the start of treatment, the other 4 were taken from the last record laboratory obtained before 4 weeks of initiation of treatment with triple scheme) were included in total.

Conclusions: New drugs for the treatment of infection by hepatitis C virus have proven highly effective in controlling infection and negativization viral load of patients who already have been subjected to conventional treatments. Patients benefit from treatment with triple therapy without impaired renal function, and can be used safely, always accompanied by monitoring nephrologist.

Keywords: hepatitis C, boceprevir, renal function.

Introducción

Se estima que 130-210 millones de personas están infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC), lo cual representa aproximadamente un 3% de la población mundial, y es una de las principales causas de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular (1), se han identificado seis genotipos con un gran número de subtipos. El genotipo 1 (subtipos 1a y 1b), es el de mayor prevalencia en el mundo, principalmente en Europa y América, el genotipo 3a es el más común en usuarios de drogas IV en Europa, con un reciente aumento de genotipo 4 en este grupo de pacientes; el genotipo 2 es frecuente en algunas regiones del Mediterráneo; y los genotipos 5 y 6 son muy raros (2), en nuestro país, el genotipo más común es el 1b en aproximadamente 58.3% a 73% de los casos (3). La infección aguda por el VHC es generalmente leve, alrededor del 20% al 30% de todos los pacientes desarrollaran síntomas clínicos. Sin embargo, hasta el 80% de las infecciones agudas de VHC se vuelven crónicas, lo que a continuación puede dar lugar a hepatitis crónica, cirrosis (10%-20%), y carcinoma hepatocelular (CHC; 1% -4%). El estándar de tratamiento (standard of care -SOC) para la hepatitis C crónica es una combinación específica de interferón pegilado y ribavirina (PR), el cual es efectivo en la mitad de los casos en algunas poblaciones y se asocia con efectos secundarios significativos (4). El tratamiento consiste en 24 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3 y durante 48 semanas en pacientes con VHC genotipos 1 o 4 (4), teniendo tasas de respuesta viral sostenida (RVS: RNA VHC < 50 UI/ml a las 24 semanas del término del tratamiento) en torno al 45-55% en los pacientes con genotipos 1 o 4 y del 70-80% en genotipos 2 o 3.

La obtención de RVS se ha asociado a una clara mejoría en el pronóstico de la enfermedad hepática de base y con ello en la supervivencia de los pacientes (5).

Pacientes en recaída y no respondedores.

Los pacientes en recaída son aquellos que alcanzan el objetivo final de tratamiento (RNA VHC indetectable al término del tratamiento), con subsecuente recaída sin alcanzar RVS. La tasa de recaída con tratamiento con PEG-IFN/RBV es del 15-25%, sin embargo varía en relación al tiempo en el que se alcanza RNA VHC indetectable durante el tratamiento. Este grupo de pacientes responden al re-tratamiento con PEG-IFN/RBV en 32-53% de los casos. Los no-respondedores son aquellos que fallan a la disminución de 2 log RNA VHC a las 12 semanas de tratamiento (respondedores nulos), o que no alcanzan la indetectabilidad de la misma a las 24 semanas de tratamiento (respondedores parciales) (2).

Existen ciertos factores predictores de RVS, como son: genotipo, polimorfismos genéticos en cromosoma 19 (especialmente en pacientes con genotipo 1), y el estadio de fibrosis hepática. Este último punto es importante como factor pronóstico, por lo que se verifican valores de pruebas de función hepática como son: alanin-aminotransferasa (ALT); aspartato-(AST); gamma-glutamil-transferasa (GGT); fosfatasa alcalina; bilirrubinas; tiempo de protrombina (TP) o INR; albúmina; gammaglobulinas; citometría hemática; así como ultrasonido hepático y realización de biopsia hepática para verificar condiciones histopatológicas, estadificándose según el grado de fibrosis (grados 1-6 Ishak, grados 1-4 Metavir o IASL), sirviendo como factor pronóstico a tratamiento (2,6).

Estándar de tratamiento (SOC)

El tratamiento de elección de la VHC según las guías y consensos internacionales ha consistido durante la última década en la combinación de interferón alfa pegilado (PEG-IFN 2a ó 2b), en asociación con ribavirina (RBV) durante 24 semanas en pacientes con genotipos 2 o 3 y durante 48 semanas en pacientes con VHC genotipos 1 o 4 (4), teniendo tasas de respuesta viral sostenida (RVS, definida como RNA VHC < 50 UI/ml a las 24 semanas de tratamiento) en torno al 40-50% en los pacientes con genotipos 1 o 4 en Norteamérica y Europa respectivamente; y del 70-80% en genotipos 2 o 3 (2). La obtención de RVS se ha asociado a una clara mejoría en el pronóstico de la enfermedad hepática de base y con ello en la supervivencia de los pacientes (5). Las

dosis convencionales de los fármacos son: PEG-IFN alfa 2a 180 ug/semana, PEG-IFN alfa 2b 1.5 ug/kg/semana, y RBV 15mg/kg/día para genotipos 1 y 4-6 (2).

Los efectos adversos comunes con el SOC son; fatiga (54-64%), cefalea (47-62%), mialgias (42-56%), y fiebre (43-46%), que se presentan durante las primeras 48h posteriores a la administración de PEG-IFN, mientras que cerca del 10% de los pacientes, presenta persistencia de los síntomas durante el primer mes de tratamiento. Los efectos hematológicos han sido comunes y problemáticos; la anemia se ha observado frecuentemente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, con rangos de hemoglobina que han descendido por debajo de 10g/dL hasta en 30% de los pacientes, la etiología de ésta, se encuentra asociada con los altos niveles de RBV en los eritrocitos resultando en hemólisis, a lo que se añade el efecto inhibidor del PEG-IFN sobre la eritropoyesis. El recuento de neutrófilos disminuye en la mayoría de los pacientes, particularmente durante las 2 primeras semanas de tratamiento y se estabiliza durante el resto del tratamiento, incrementándose rápidamente a niveles basales al término de la terapia. La plaquetopenia por debajo de 25,000 cels/mL, tiene una incidencia de aproximadamente 3% en este grupo de pacientes, requiriendo modificación de dosis en aproximadamente 3-4%. En 24-29% se encuentra dermatitis y prurito respectivamente. Los efectos neuropsiquiátricos de la terapia con PEG-IFN/RBV incluyen: ansiedad (10-20%), irritabilidad (25%), insomnio y depresión (depresión mayor en 1 de cada 4 pacientes en tratamiento con PEG-IFN). La suspensión del tratamiento por efectos adversos es de aproximadamente 14% (7).

Nuevas terapias y pronóstico.

Se ha tenido un importante progreso en el desarrollo de nuevas terapias contra VHC, y con el mejor entendimiento del ciclo vital del virus, nuevos agentes que actúan en la entrada, la transcripción del RNA, ensamblaje y liberación del virus, han mostrado efectos antivirales prometedores. Los inhibidores de proteasa (IPs) como boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR) son inhibidores de la serin-proteasa NS3/4A, derivados lineales del tetrapéptido alfa-cetoamida y se han utilizado en combinación con PEG-IFN/RBV para tratamiento de pacientes con VHC sin experiencia a tratamiento y pacientes experimentados sin RVS (8). La proteína NS3 posee un dominio N-terminal serin-proteasa que requiere el cofactor NS4A y un dominio C-terminal RNA-

helicasa/NTPasa, y es necesaria para la replicación viral in vivo e in vitro, así como para la liberación de los productos finales de los genes virales y por tanto, la formación del complejo de replicación. También promueve la evasión de las defensas celulares antivirales de la inmunidad innata, así la inhibición de NS3/4A restringe la replicación viral y restablece las capacidades antivirales celulares. Los IPs lineares como BOC reaccionan de forma covalente, aunque reversible, con esta serin-proteasa. Fueron aprobados en 2011 para el tratamiento de VHC, demostrando mejorías en pacientes sin experiencia a tratamiento con genotipo 1 al aumentar la RVS de tasas de 38-44% a 63-75%, y reduciendo la duración del tratamiento, sin embargo estos resultados difieren en pacientes no respondedores, en recaída, o respondedores parciales (4). El tratamiento con BOC ha mostrado en algunos estudios la disminución de 1.5-2 log en RNA VHC a las 72h y de 3.5-4 log al día 15 (9). Los ensayos en fase III de BOC mostraron que la combinación con PEG-IFN/RBV durante 24-44 semanas, precedida de una fase de inducción (*lead-in*) de 4 semanas de PEG-IFN/RBV, resulta en tasas de RVS del 67% en pacientes no tratados previamente, mientras que BOC/PEG-IFN/RBV durante 32-44 semanas precedida de 4 semanas de la fase de inducción obtuvo tasas de RVS del 69-75% en pacientes con recaída a tratamientos previos, y del 40-52% en pacientes con respuesta parcial a PEG-IFN/RBV. BOC está disponible en forma de cápsulas de 200mg, y la dosis recomendada es de 800mg/8h (5). Los IP son metabolizados en el hígado por el sistema CYP3A y su vía fundamental de eliminación es fecal. Probablemente debido a la presencia en heces de metabolitos de los fármacos se ha comunicado una mayor incidencia de síntomas anorrectales, incluyendo prurito anal (6%), hemorroides (12%) o proctalgia (8%). En general estos síntomas suelen ser leves y responden a tratamiento tópico. Nuevos estudios han referido toxicidad renal aparente por estos IPs.

El estudio SPRINT-2 (Serin PRotease INhibitor Therapy 2) en pacientes sin experiencia a tratamiento. El objetivo de este estudio de fase III fue verificar la seguridad y eficacia de BOC en combinación con pegIFN α -2b más RBV. Este estudio fue multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluidas dos cohortes de pacientes adultos: 938 que no fueron de raza negra y 159 pacientes de raza negra.

Los resultados obtenidos fueron la base para establecer la posología en pacientes no cirróticos que no habían recibido tratamiento previo. Así, la tasa de RVS fue del 67% en los pacientes del grupo 2, frente a un 40% en los pacientes del grupo control; no hubo diferencias entre los grupos 2 y 3. La tasa de recaída después del tratamiento fue superior en el grupo control (23%) respecto a los pacientes tratados con B+PR (8-9%). Los grupos tratados con BOC tuvieron tasas más altas de anemia (227/416 [55%] frente a 35/104 [34%]) y disgeusia (111/416 [27%] frente a nueve de los 104 [9%]) que los del grupo de control. Los resultados fueron estadísticamente mejor en la población no negra vs la población de color. En la población de todos los tratados, el régimen de BOC que contiene siempre fue más eficaz que el SOC. Incluso con la terapia triple, como en el SOC, hay diferentes respuestas debido a las diferencias raciales que deben ser considerados en estudios posteriores. Sin embargo, hay muchos otros factores predictivos que puedan afectar a la respuesta a la terapia triple.

El propósito del ensayo RESPOND-2 fue evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes que no alcanzaron la respuesta viral sostenida (RVS) después de un ciclo de SOC. Un total de 403 pacientes cuya enfermedad había recidivado o no respondieron al tratamiento anterior se inscribieron con un esquema de asignación al azar de 01:02:02 (80 en el grupo 1 como el control, 162 en el grupo 2, y 161 en el grupo 3). El régimen terapéutico fue el mismo que en SPRINT-2. Todos los grupos comenzaron con SOC durante 4 semanas (fase de inducción). Después de eso, el grupo 1 (control) recibió SOC más placebo durante otras 44 semanas, el grupo 2 tratamiento guiado por respuesta (RGT) recibió SOC además BOC durante 32 semanas más, y el grupo 3 recibió BOC más SOC durante otras 44 semanas. La tasa de RVS fue significativamente mayor en los dos grupos de BOC (grupo 2, 59%; grupo 3, 66%) que en el grupo control (21%, $P < 0,001$). Entre los pacientes con un nivel indetectable de RNA del VHC en la semana 8, la tasa de RVS fue del 86% después de 32 semanas de terapia triple y 88% después de 44 semanas de terapia triple. Entre los 102 pacientes con una disminución en el nivel de RNA del VHC de menos de 1 log₁₀ UI por mililitro en la semana 4 de tratamiento, las tasas de RVS fueron del 0%, 33%, y 34% en los grupos 1, 2, y 3, respectivamente. La anemia fue significativamente más común en

los grupos de BOC que en el grupo de control, y la eritropoyetina se administró en 41 a 46% de los pacientes tratados con BOC y 21% de los controles.

En RESPOND-2, los pacientes con respuesta nula al tratamiento previo fueron excluidos. En el estudio PROVIDE el objetivo fue evaluar si BOC podría mejorar RVS en esta categoría de pacientes. Los pacientes con respuesta nula que se excluyeron de SPRINT-2 y RESPOND-2 se inscribieron en este estudio prospectivo. El número de pacientes fue relativamente pequeño solo 46. El tratamiento se basa en boceprevir más el SOC durante 44 semanas después de la fase de inducción. Un total de 41% alcanzó el RNA VHC negativo al final del tratamiento, en pacientes respondedores nulos, el tratamiento con BOC / PR en este estudio proporcionan resultados de que se alcanzó una tasa de RVS del 40% (10). Por lo tanto, la terapia BOC / PR es eficaz en pacientes con los 3 tipos de no respuesta: recaída, respondedores parciales y respondedores nulos.

Daño renal asociado al VHC y al tratamiento.

La infección por VHC se ha asociado a múltiples manifestaciones extrahepáticas como son; trastornos linfoproliferativos, crioglobulinemia mixta, vasculitis, y alteraciones de la función renal en asociación con glomerulopatía, con un aumento en la incidencia de enfermedad renal y su evolución hacia enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (11). El parénquima renal expresa CD81 y SR-B1, receptores que permiten la unión del VHC a la superficie celular y su endocitosis, encontrándose proteínas relacionadas al RNA VHC en células mesangiales, células epiteliales tubulares, y células endoteliales de capilares glomerulares, lo cual se ha asociado a la presencia de proteinuria, lo que refleja un posible daño mesangial directo del virus. Parte de la patogénesis de alteraciones renales del virus *per se*, se basa en la respuesta inmune sistémica al VHC, la cual esta mediada por crioglobulinas (un grupo de globulinas con la propiedad de precipitarse a bajas temperaturas), formación de complejos inmunes, o depósito de amiloide. La persistencia del VHC lleva a un sobre-estimulación crónica de linfocitos B y producción de crioglobulinas mixtas compuestas principalmente de IgG o IgM unidas a otra Ig que actúa como un anti-factor reumatoide, con depósito de las crioglobulinas en los capilares glomerulares, con datos histológicos sugestivos de vasculitis (con

endotelitis por activación del complemento). La nefropatía más común por VHC es la glomerulonefritis membranoproliferativa en el contexto de la crioglobulinemia, desarrollándose años o incluso décadas después de la infección, clínicamente los pacientes pueden cursar asintomáticos o con manifestaciones inespecíficas. La tríada de púrpura, astenia y artralgias, es evidente en el 30% de los casos. La vasculitis crioglobulinémica se observa en menos del 10% de los pacientes e involucra pequeños vasos afectando principalmente piel, nervios y riñón (1/3 de los pacientes), esta última afección manifestada por proteinuria, hematuria microscópica con deterioro de la función renal leve a moderado, y la mayoría de los pacientes presentan hipertensión incluso de difícil control. Otros tipos de nefropatías asociadas a VHC son: nefropatía por IgA, glomerulopatía membranosa, microangiopatía trombótica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, y glomerulopatía fibrilar o inmunotactoide. El tratamiento de estas condiciones va enfocada a tratamiento de sostén con medidas antiproteinúricas, control de la presión arterial y tratamiento antiviral (12).

Con poca frecuencia, el tratamiento con PEG-IFN se ha relacionado con nefrotoxicidad, siendo la manifestación más importante el desarrollo de proteinuria (15-20%), la cual suele ser leve, en rangos no nefróticos, y se ha relacionado el daño renal con pacientes con antecedente de enfermedades malignas. Se presenta usualmente en las primeras semanas o meses de inicio del tratamiento, sin embargo puede presentarse después de varios años del mismo. Esta alteración es usualmente idiosincrática y puede presentarse en biopsias renales como necrosis tubular aguda, glomerulopatía membranosa o nefritis intersticial. La función renal puede volver a la normalidad al suspender el tratamiento con interferón (13). El uso de RBV no se ha asociado directamente con daño renal, su uso se ha visto limitado en pacientes con ERC debido a un incremento en la posibilidad de anemia hemolítica en este grupo de pacientes (14).

En cuanto al daño renal por IPs en el tratamiento de VHC con terapia triple, no se habían encontrado alteraciones renales asociadas a los mismos; sin embargo, recientemente se ha encontrado una disminución en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) en algunos estudios con impacto sobre la función renal en algunas

cohortes, por lo que se requieren estudios con mayor tiempo de seguimiento y que identifiquen cuál es la causa de la disminución en la TFG en estos pacientes (16, 17, 18).

Kapelusznik *et al.*, en 2013, realizaron un análisis retrospectivo de pacientes infectados por VHC en terapia triple con BOC/PEG-IFN/RBV, se incluyeron 73 pacientes con genotipo 1, con seguimiento de la TFGe a las 4, 8, 12, 24 semanas de tratamiento, y a las 4 semanas posteriores al mismo, la TFGe declinó en 59/73 (81%) en al menos un punto, con un cambio máximo en esta en promedio de -22ml/min (-1 a -87) con el mayor deterioro entre semana 8 y 24 de tratamiento y con recuperación posterior al tratamiento. De los 33/48 pacientes que tuvieron una caída en TFGe $\geq 10\%$ con datos posteriores al tratamiento, 22 (67%) tuvieron una TFGe $\geq 95\%$ de base. Se realizó un análisis multivariado para edad, diabetes mellitus, hipertensión, y cirrosis, los cuales no demostraron asociación con la disminución en la TFGe, la dosis de BOC tampoco se asoció con la misma, se concluye que se deben realizar estudios posteriores para determinar la significancia de esta asociación (15).

Virlogeux *et al.*, realizaron un estudio para analizar la eficacia y tolerancia de la terapia triple con boceprevir o telaprevir en la práctica clínica. Se incluyeron 110 pacientes infectados con VHC que iniciaron la terapia triple, recopilándose información virológica, clínica y biológica basal, y en el seguimiento de los mismos. Se analizó la TFGe por la fórmula MDRD y se observó que después de 12 semanas de tratamiento, ésta presentaba una reducción significativa (121 vs 98; $p < 0.001$), sin encontrarse diferencia entre los grupos de los dos IPs en este aspecto. Este estudio sugiere una monitorización estrecha de la función renal en pacientes con terapia triple (16).

El estudio PAN en 2012 realizado en Alemania, evaluó tanto la respuesta virológica y la interrupción del tratamiento por diversas causas, concluyendo resultados prometedores en respuesta virológica, sin embargo con mayor interrupción de tratamiento por eventos adversos en comparación con pacientes con PEG-IFN (17).

Mauss *et al.*, utilizando los datos de este estudio, analizaron el deterioro de la función renal; en este grupo, se incluyeron 907 pacientes en total; 582 en terapia con telaprevir;

214 con boceprevir; y 111 con terapia estándar. A la semana 12 se observó una disminución en la función renal $< 60\text{ml/min}$ en pacientes con $\text{TFGe} > 60\text{ml/min}$ basal en 49/907 pacientes (5.4%). Los pacientes con telaprevir 38/583 (6.5%) y boceprevir 10/214 (4.7%), experimentaron más frecuentemente disminución en la TFGe a $< 60\text{ml/min}$ en comparación con pacientes en el grupo de PEG-IFN/RBV 1/111 (0.9%) ($P < 0.05$). Los factores de riesgo asociados a enfermedad renal estadio 3 fueron; edad ($p < 0.001$), hipertensión arterial ($p < 0.001$), diabetes mellitus ($p < 0.05$), y terapia triple con telaprevir o boceprevir ($p < 0.05$) (18).

MATERIAL Y MÉTODOS

Posterior a la aprobación por el comité de investigación y ética del hospital de Infectología (HI) del centro médico nacional “La Raza”, durante el período de estudio (Septiembre a Diciembre 2015), se realizó el estudio Observacional, retrospectivo, transversal y abierto donde se captaron por parte del Dr. José Antonio Mata Marín (MMJA), los pacientes con infección por VHC con criterios de inicio de tratamiento, a este grupo de pacientes se les realizó una evaluación de la función renal desde el inicio de tratamiento (semana 0) por el Dr. Juan Carlos García Yáñez (GYJC), la evaluación consistió en recolección de datos como factores de riesgo para enfermedad renal como son; enfermedades crónicas degenerativas, antecedentes nefrourológicos, toxicomanías, uso de nefrotóxicos, y co-infecciones, por medio de método de recolección de datos por interrogatorio directo, así como determinación de glucosa, urea, creatinina, perfil de lípidos, ácido úrico, albúmina sérica, sodio, potasio, fósforo, calcio, cloro, magnesio; y determinación urinaria de: glucosa (semicuantitativa por examen general de orina), fosfatos, depuración de creatinina y proteínas en orina de 24h, realizándose además el cálculo de TFG_e por las fórmula de CKD-EPI. Se tomaron los datos de RNA-VHC y genotipo del expediente clínico en el HI. Durante la valoración previa al inicio de tratamiento, se seleccionaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y no inclusión establecidos.

Los pacientes incluidos en el estudio se les valoraron dichos parámetros a las 4, 8, 12 y 24 semanas de tratamiento con terapia triple: PEG-IFN/RBV/BOC.

Se calculó TFG_e para cada paciente con cada determinación de creatinina sérica, así como: glucosuria, fosfaturia, TFG_e y proteinuria de forma cuantitativa en el tiempo establecido, anotando los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos, considerando disfunción tubular la presencia de alteración en dos o más de los parámetros establecidos. Los resultados obtenidos fueron capturados en una base de datos y procesados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para

caracterizar a la población de estudio. Análisis descriptivo: se presentaron las variables cualitativas como porcentajes o proporciones según el caso. Para variables cuantitativas se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de la distribución de los datos

Para variables con distribución anormal se usaron medianas con rangos intercuartiles 25th y 75th. Para variables con distribución normal se usaron medias con desviación estándar.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio y recolección de datos se incluyeron en total 21 pacientes (17 de estos pacientes contaban con marcadores urinarios completos desde antes del inicio del Tratamiento, los otros 4 se tomaron de la último registro de laboratorio obtenido antes de la 4 semana de inicio de tratamiento con triple esquema).

Los datos demográficos de los pacientes fueron: 52% del total de los pacientes fueron hombres, 48% fueron mujeres, la edad media de los pacientes en el estudio fue de 51 años de edad (IQR 44-58), el peso medio de los pacientes que fueron observados en el estudio fue de 67 kilogramos (IQR 60-74).

La tasa de filtrado glomerular media obtenida del total de los pacientes durante el seguimiento fue de 87.4 ml/min al inicio del tratamiento (IQR 78.2-97.8) y a la semana 12 y 14, 87.7 ml/min y 87.1 ml/min respectivamente (IQR 79-98) ($p=0.825$).

Las tasas medias de excreción de calcio, fósforo y ácido úrico al inicio del tratamiento fueron de: 1% (IQR 0.7-1.5), 9.7% (IQR 8.9-11.9), y 5.5% (IQR 4.5-7.5) respectivamente.

A la semana 12; 0.75% (IQR 0.3-1.39), 9.7% (IQR 7.1-11.7), y 6.1% (IQR 4.7-11), con $p=0.064$, $p=0.245$ y $p=0.460$ respectivamente usando la prueba de rangos de Wilcoxon

A la semana 14 24; 0.85% (IQR 0.59-1.7), 9.8% (IQR 8-10.6%), y 6.5% (IQR 4.3-8.5), con $p=0.062$, $p=0.534$, and $p=0.285$ respectivamente.

DISCUSION

Los hallazgos mas importantes al concluir el presente estudio fue que los inhibidores de proteasa de nueva generación (boceprevir) usados en el tratamiento contra la hepatitis C en el esquema de triple terapia no causan deterioro de la función renal calculada por medios de TFGe y depuración de creatinina en 24 horas, a su vez no se observa presencia de daño tubular medido por las tasas medias de excreción de glucosa, calcio, fósforo y ácido úrico en las mediciones que se hicieron a las 4, 8, 12 y 24 semanas del tratamiento.

Esto se correlaciona con los hallazgos de otros estudios similares como los de Kapelusznik et al. (15) que usaron una metodología muy similar al medir las TFGe y por fórmula, encontrando disminución poco significativa de la TFGe y que a las 4 semanas posteriores de concluido el tratamiento mejoro o volvió a la normalidad, al igual se hizo un análisis multivariado con asociaciones con diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cirrosis las cuales no tuvieron una relación directa con la disminución de la TFGe mientras los pacientes estuvieron sometidos al tratamiento con terapia triple.

En cuanto a la tolerancia de los pacientes al tratamiento con triple terapia fue muy similar a la encontrada en el estudio que realizó Virlogeux et al.,(16) aunque en este se observo una reducción significativa de la TFGe a la semana 12, la cual no concuerda con los resultados que encontramos en el presente estudio.

En estudios mas recientes se pone de manifiesto nuevamente el deterioro de la TFGe que se expresa alrededor de la semana 12 de inicio del tratamiento con triple esquema y se asocia a alteraciones encontradas en el canal epitelial de membrana de la célula tubular OCT2 el cual interactúa con el transporte tubular de creatinina incluyendo su

secreción tubular proximal, esta alteración parece ser similar a la encontrada con el uso de Trimetoprim y Cimetidina (20).

Nuevamente se sugiere de llevar un control estricto de pruebas de función renal especiales en pacientes con terapia triple debido a la asociación previa y nueva con este tipo de terapias. Además se sugiere que la valoración de la función renal debe de llevarse a cabo por parte de un nefrólogo para garantizar la correcta interpretación de los estudios así como de la pronta instauración de medidas para contrarrestar el daño incluidas el retiro del fármaco de manera oportuna.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se observa la cantidad de pacientes que se incluyeron en el mismo, aunque es la única cohorte de pacientes mexicanos hasta el momento, ya que es necesario incluir una mayor cantidad de pacientes para poder tener mayor grado de evidencia en los resultados obtenidos.

Otra limitación es el no contar con un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, para ver si existe o no alteración causada por el uso del medicamento en el tratamiento de la hepatitis C.

La metodología que se uso en el presente estudio es muy similar a la usada en los diferentes estudios a lo largo del mundo, la cual consiste en la estimación de TFG y de las tasas medias de excreción de solutos, esto le da una fortaleza estadística para poder ser tomada en cuenta en la realización de estudios subsecuentes.

En nuestra perspectiva es necesario la realización de mas pruebas de escrutinio en pacientes sometidos a nuevas terapias para las diferentes infecciones crónicas ya que nuestra población es muy diferente a la caucásica o europea en donde se realizan la mayor cantidad de estudios y se encuentran mas pacientes sometidos a tratamiento por infección con hepatitis C.

Además es necesario llevar a cabo mediciones de TFGe y tasas de excreción de solutos en todos los pacientes con tratamientos crónicos debido a las alteraciones que pueden existir y consultarlas con el nefrólogo para la correcta interpretación de los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

Los nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por virus de hepatitis C han demostrado ser altamente eficaces en el control de la infección y la negativización de la carga viral de los pacientes que ya han sido sometidos a los tratamientos convencionales. Los nuevos medicamentos del tipo inhibidores de proteasa son más seguros que sus antecesores en cuanto al daño renal que estos ocasionaban. Por lo cual concluimos que los pacientes se benefician del tratamiento con triple terapia sin tener un deterioro significativo de la función renal, por lo que pueden ser usados con seguridad en estos pacientes, no obstante los estudios rutinarios deben siempre de incluir pruebas de función renal completos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet No. 164. Revised July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Accessed April 07, 2015.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2011;55(2):245-264.
3. Márquez-Rosales M, Santoscoy-Tovar F, Montoya-Fuentes H. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada. *Rev Mex Patol Clin*. 2008;55(2):79-87.
4. Ciesek S, von Hahn T, Manns M. Second-wave Protease Inhibitors: Choosing an Heir. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(3):597-609.
5. Crespo G, Lens S. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácticos). *Gastroenterología y Hepatología*. 2012;35(5):337-343.
6. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2008;49(4):1335-1374.
7. Gaetano J, Reau N. Hepatitis C: Management of Side Effects in the Era of Direct-Acting Antivirals. *Current Gastroenterology Reports*. 2012;15(1):1-5.

8. Ilyas J, Vierling J. An Overview of Emerging Therapies for the Treatment of Chronic Hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(3):515-536.
9. Kwo P, Zhao R. Boceprevir: A User's Guide. *Clinics in Liver Disease*. 2011;15(3):537-553.
10. Ascione A. Boceprevir in chronic hepatitis C infection: a perspective review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2012;3(3):113-121.
11. Butt A, Wang X, Fried L. HCV Infection and the Incidence of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011;57(3):396-402.
12. Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C Infection and Chronic Renal Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(1):207-220.
13. Willson R. Nephrotoxicity of Interferon Alfa–Ribavirin Therapy for Chronic Hepatitis C. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2002;35(1):89-92.
14. Carrion A, Fabrizi F, Martin P. Should Ribavirin Be Used to Treat Hepatitis C in Dialysis Patients?. *Seminars in Dialysis*. 2011;24(3):272-274.
15. Kapelusznik L, Majid A, Cox E, Funk E, Flores Y, Charon B et al. 834 Boceprevir is Associated With Decline in Renal Function in a Cohort of HCV-Treated Patients. *Journal of Hepatology*. 2013;58:S342.

16. Virlogeux V, Gonçalves F, Pradat P, Maynard M, Hartig- Lavie K, Amiri M et al. 916 Boceprevir and Telaprevir Based Triple Therapy For Chronic Hepatitis c: On-Treatment Efficacy and Impact on Kidney Function and Meld Score. *Journal of Hepatology*. 2013;58:S377-S378.
17. Moog G, Mauss S, Hueppe D, Spengler U, Schott E, Eisenbach C et al. Sa1041 Triple Therapy Under Real Life Conditions: Telaprevir (TVR) and Boceprevir (BOC) in Combination With Peginterferon-Alfa-2A Plus Ribavirin (P/R) in Treatment Experienced Patients Infected With Chronic Hepatitis C, Genotype 1. the PAN Study. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S-980.
18. Mauss S, Eisenbach C, Heyne R, Moog G, Lutz T, Naumann U et al. 723 Substantial Renal Impairment Is Not Infrequent in HCV Patients Under Triple Therapy With Telaprevir or Boceprevir. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S-960.
19. Mata-Marín J. APRI as a predictor of early viral response in chronic hepatitis C patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(39):4923.
20. Loustaud-Ratti, V., Carrier, P., Vong, C. and Essig, M. (2014). Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology*, 59(6), pp.2426-2426.