



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM “LIC. ARTURO MONTIEL ROJAS”

“EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE VIRUS DE HEPATITIS C CON
LOS NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE MÉXICO.”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:
DR. JESUS FILIBERTO ARMENTA BELTRAN

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA SARAI GONZÁLEZ HUEZO

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA SARAI GONZÁLEZ HUEZO

Ciudad Universitaria, Ciudad de México a 21 de Octubre de 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	14
Métodos.....	14
Implicaciones éticas.....	19
Organización.....	20
Presupuesto y financiamiento.....	20
Resultados.....	20
Discusión.....	26
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29
Anexos.....	33

MARCO TEÓRICO

Introducción

La hepatitis C es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis C (VHC), cuya infección puede causar hepatitis C aguda que posteriormente puede progresar al desarrollo de infección crónica que desencadena un proceso de inflamación que puede evolucionar a fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular (HCC) y muerte¹. En Latinoamérica la prevalencia global es del 1.23%, existiendo variaciones por país, México se encuentra con una prevalencia intermedia de 1.4-1.6% en diferentes series^{2,3}. Desde el descubrimiento del virus se ha presentado un avance en las herramientas de diagnóstico y tratamiento que curan la infección⁴, aun en presencia de factores de fracaso al tratamiento, principalmente co-infecciones virales o cirrosis descompensada⁵. Actualmente las tasas de curación con antivirales de acción directa (AAD) son superiores al 90%⁶⁻⁷, sin embargo, la información respecto a población mexicana es escasa.

Historia

La identificación del virus en 1989, ha propiciado una intensa investigación que ha llevado a un progreso continuo en las herramientas diagnósticas y las estrategias de tratamiento después de una era dominada por terapias basadas en interferón (IFN), que inicio en 1986 cuando se trataba a pacientes con infección por virus no "A" no "B"⁴. En 2011, se inicia la era de los medicamentos dirigidos, conocidos como AAD que curan la infección crónica por VHC en la mayoría de los pacientes, incluso en poblaciones de pacientes difíciles de tratar en el pasado (pacientes con co-infección VHB -Virus de hepatitis B- y VIH -Virus de inmunodeficiencia adquirida-, enfermedad hepática descompensada y pacientes con insuficiencia renal)⁵.

Epidemiología

La infección por VHC es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Son aproximadamente 71 millones de personas con infección crónica, muchos de los cuales desconocen su infección^{1,8}. La prevalencia global de individuos infectados con VHC basado en la positividad para los anticuerpos anti-VHC ha sido estimado en 1.6% (rango: 1.3–2.1%), que corresponde a 115 millones de individuos (rango: 92–149 millones)¹. La prevalencia global de viremia (es decir, positividad para el ARN del VHC) es más bajo y se estima en 1% (rango: 0.8-1.14%) o 71 millones de individuos (rango: 62–79 millones) con infección por VHC⁹. Las mayores tasas de prevalencia provienen de los países en desarrollo de África y Asia, mientras que las naciones industrializadas y desarrolladas en Europa y América del Norte tienen tasas de prevalencia bajas. Los países con altas tasas de infección crónica son: Egipto, Pakistán y China. Se piensa que la principal vía de transmisión en estos países son las inyecciones con equipos contaminados. La hepatitis C crónica es la causa más común de cirrosis y la indicación más común para trasplante hepático en Europa, América del Norte y del Sur, Australia, Japón y Egipto¹⁰⁻¹². A nivel mundial las muertes relacionadas con hepatitis C aumentaron de 895,000 en el año 1990 a 1,454,000 muertes en el año 2013¹. En México la cirrosis ocupa 5ta causa de muerte y el 50% es atribuido a infección por VHC con una prevalencia de 1.4-1.5%, es decir 1,652,000 infectados, presentándose 19,300 casos nuevos/años. El 85% de los pacientes infectados por VHC (1,402,200) son crónicos, siendo el genotipo 1 el más frecuente (70%), con predominio del subtipo b¹³. La exposición parenteral al VHC es la forma más eficiente de transmisión. Los factores de riesgo más comunes para adquirir la infección por VHC son el uso de drogas parenterales y la transfusión sanguínea antes de la incorporación de estudios de rutina para la detección de VHC a partir de 1990. En México la transmisión asociada a transfusión sanguínea se considera la principal causa de infección¹⁴.

Fisiopatología

El VHC es un virus de ARN monocatenario de cadena positiva, de la familia Flaviviridae.⁴ Hay 7 genotipos principales (6 genotipos principales y la reciente adición del genotipo 7 en solo unos pocos casos) y hasta 100 subtipos identificados con letras minúsculas¹⁵. Los viriones del VHC tienen un diámetro de 45–65 nm y están envueltos en una bicapa lipídica de glicoproteínas de anclaje (E1 y E2). El genoma de aproximadamente 9600 nucleótidos codifica una sola poliproteína de aproximadamente 3,000 aminoácidos. Las proteínas estructurales del núcleo E1 y E2 están codificadas por la porción amino terminal, mientras que la porción restante está codificada por proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B)¹⁶. Después de unirse a la superficie celular, las partículas del VHC ingresan a la célula por endocitosis, con el posterior reconocimiento citosólico de productos específicos del virus (conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos) que inducen la producción de interferones y citoquinas pro-inflamatorias, lo que lleva al reclutamiento de un complejo de señalización para activar los factores de transcripción. La expresión subsiguiente de interferon- β , los genes diana del factor regulador de interferón 3 (IRF-3) y probablemente los interferones lambda (tipo III) inducen inmunidad innata e impulsan el desarrollo de la inmunidad adaptativa para el control de la infección¹⁷. Las actividades coordinadas de las células T CD4 + y células T CD8 + citotóxicas, preparadas en el contexto de alelos de antígenos leucocitario humano (HLA) de clase II y I respectivamente de células presentadoras de antígeno, son de importancia crítica para el control de la infección aguda por VHC^{18,19}. Las mutaciones en los epitopos virales que son objetivo de las células T CD8+ citotóxicas pueden permitir que el virus escape del aclaramiento inmunológico. El aumento en la regulación de los receptores inhibitorios en las células T agotadas (funcionalmente deterioradas) es otro mecanismo de la disfunción de células T durante la infección crónica²⁰. El proceso de replicación del VHC es propenso a errores, lo que da como resultado virus variantes conocidos como quasispecies²¹. Estas

características virológicas y otros factores genéticos del huésped pueden afectar la progresión de la enfermedad, la capacidad de eliminar el virus de manera espontánea y la respuesta al tratamiento²⁰.

Manifestaciones clínicas

El curso clínico de la infección aguda en la mayoría de los casos no produce síntomas. Una minoría de pacientes desarrolla hepatitis C aguda con presencia de ictericia, fatiga, dolor abdominal, malestar general o artralgias. La tasa de cronicidad en infección aguda es menor en relación a la infección asintomática. Sin embargo, la infección conduce a infección crónica en 75-85% de los infectados. En el periodo de 20 a 30 años, una proporción de pacientes progresará a cirrosis hepática y sus complicaciones. Antes del desarrollo de síntomas de descompensación de cirrosis, los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, pérdida de peso, mialgias, artralgias o dolor abdominal. La progresión no es necesariamente un proceso lineal y puede ser acelerado por numerosos factores, incluyendo edad, sexo masculino, consumo de alcohol y co-infección con otros virus u otros agentes infecciosos. La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos a lo largo de los años y se percatan de la enfermedad cuando esta pone en riesgo la vida por el desarrollo complicaciones de la cirrosis²². El VHC puede provocar múltiples manifestaciones de enfermedades extrahepáticas, como diabetes mellitus, crioglobulinemia, linfoma de células B no Hodgkin, glomerulonefritis membranoproliferativa, liquen plano y porfiria cutánea tardía²³.

Diagnóstico y prevención

El diagnóstico de infección aguda y crónica por VHC se basa en la detección de ARN del VHC en suero o plasma por un método sensible, se recomienda ≤ 15 unidades internacionales (UI) / ml, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con una indicación

de terapia anti-VHC. tienen un nivel de ARN del VHC por encima de 50,000 UI / ml²⁴. En caso de sospecha de hepatitis C aguda, en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes en hemodiálisis la prueba de ARN del VHC en suero o plasma debe ser parte de la evaluación inicial. En países subdesarrollados y en entornos específico de países de desarrollados, un ARN de VHC cualitativo con un límite de detección $\leq 1,000$ IU / ml (3.0 Log₁₀ UI / ml) se puede utilizar para proporcionar y ampliar el acceso al diagnóstico. Anticuerpos contra el VHC positivos en individuos con ARN negativo del VHC deben repetirse el análisis de ARN del VHC 12 y 24 semanas para confirmar la eliminación definitiva del virus. El antígeno central del VHC en suero o plasma es un marcador de replicación de VHC que se puede usar en lugar del ARN del VHC para diagnosticar infección aguda o crónica del VHC cuando el ARN del VHC no están disponibles y / o no son accesibles. La eliminación del virus de forma espontáneo rara vez ocurre más allá de 4 a 6 meses después de una infección recién adquirida, por lo que el diagnóstico de La hepatitis C crónica se puede hacer después de este período de tiempo⁷.

No existen vacunas disponibles para prevenir la infección por VHC, porque las inmunoglobulinas G (IgG) no son eficaces para la profilaxis posterior a la exposición. No hay estudios que evalúen el uso de agentes antivirales como profilaxis post-exposición²⁵.

La prevención primaria está dirigida a reducir o eliminar la transmisión del VHC debido a sangre o sus derivados, actividades de alto riesgo como el uso de drogas inyectables y relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas, exposición a sangre en la atención médica y otros entornos (por ejemplo, tatuajes y piercing)²⁶. Las actividades de prevención secundaria pueden reducir el riesgo de enfermedades crónicas mediante la identificación de personas infectadas con VHC a través de la detección y el tratamiento médico adecuado. Uno de los principales problemas en la prevención de las infecciones por VHC es que la enfermedad no produce síntomas de inmediato, por lo tanto, muchas personas no saben que están infectadas^{27,28}. El desarrollo de vacunas para el VHC ha sido un reto debido a las

características del virus que incluyen una alta variabilidad de secuencia dentro de las regiones codificantes de proteínas, evasión del sistema inmunológico y generación de quasispecies²⁹. El VHC codifica dos glicoproteínas expuestas en la superficie, E1 y E2 que median la entrada viral. E2, en particular, ha sido un objetivo para producir un anticuerpo neutralizante. Sin embargo, las estrategias de evasión inmunológica del VHC han limitado la efectividad de este objetivo³⁰.

Tratamiento

El objetivo de la terapia es curar la infección por VHC para:

- Prevenir las complicaciones hepáticas relacionadas con el VHC y extrahepáticas, incluyendo necroinflamación hepática, fibrosis, cirrosis, descompensación de la cirrosis, HCC y muerte
- Mejorar la calidad de vida y eliminar el estigma
- Prevenir la transmisión posterior de VHC.⁷

El objetivo final de la terapia es una respuesta virológica sostenida (RVS) definida como ARN del VHC en suero o plasma indetectable 12 semanas (RVS12) después finalizar el tratamiento según lo evaluado por un método molecular sensible con un límite de detección inferior ≤ 15 UI / ml³¹. Dentro de la evaluación pre-tratamiento todo paciente con infección por VHC, con o sin historia de tratamientos previos, con enfermedad hepática crónica compensada o descompensada, que desee recibir tratamiento y en quien no existen contraindicaciones al mismo, debe ser tratado. El tratamiento debe ser considerado sin retraso en pacientes con fibrosis significativa o cirrosis, incluyendo pacientes con cirrosis descompensada, pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas, recurrencia post-trasplante hepático, riesgo de un deterioro rápido de la enfermedad hepática debido a comorbilidades e individuos en riesgo de transmisión de la enfermedad.

El tratamiento no se recomienda en pacientes con una esperanza de vida limitada debido a comorbilidades no relacionadas a enfermedad hepática³². Paciente con MELD \geq 18-20 se beneficiarán del trasplante primero y se deben tratar aquellos en que la espera del THO sea mayor de 6 meses. Se deberán buscar otras causas de enfermedad hepática crónica o factores que puedan afectar la historia natural o la progresión de la enfermedad hepática y las opciones terapéuticas. Todos los pacientes deben someterse a una prueba de detección de otras enfermedades de transmisión sanguínea, especialmente VHB y VIH. Para Virus de VHB y hepatitis "A" se debe proponer la vacunación a pacientes que se encuentran sin inmunización. El VHC puede causar una variedad de manifestaciones extra hepáticas que deben ser consideradas en el tratamiento de pacientes infectados por el VHC, por lo tanto, las evaluaciones deben llevarse a cabo para posibles comorbilidades, incluyendo alcoholismo, enfermedad cardíaca, insuficiencia renal, autoinmunidad, enfermedades hepáticas genéticas o metabólicas (por ejemplo, hemocromatosis, diabetes mellitus u obesidad) y la posibilidad de hepatotoxicidad inducida por fármacos⁷. La elastografía transitoria es una forma no invasiva para medir la rigidez hepática y se correlaciona bien con la medición de fibrosis sustancial o cirrosis en pacientes con infección crónica por VHC³³. De las consideraciones más relevantes a tomar en cuenta para el inicio del tratamiento son la presencia o ausencia de cirrosis y la presencia o ausencia de tratamiento previo⁷. El genotipo del VHC, incluyendo el subtipo del genotipo 1 (1 a o 1 b) también debe investigarse antes de iniciar el tratamiento, sin embargo es importante mencionar que existen combinaciones de AAD que son pan genotípicos (sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/daclatasvir y glecaprevir/pibrentasvir), además de otras no pangentípicas que tienen igual eficacia en genotipo 1 (sofosbuvir/ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir, grazoprevir/elbasvir), sin distinción entre subtipo 1a y 1b³². Las contraindicaciones al tratamiento con AAD son pocas, el uso de ciertos inductores del citocromo P450 /glicoproteína P (P-gp) (agentes como carbamazepina y fenitoína) están

contraindicados con todos los regímenes, debido al riesgo de reducción significativa en las concentraciones de AAD y por lo tanto alto riesgo de fallo virológico. Regímenes de tratamiento que comprenden un inhibidor de la proteasa como paritaprevir potenciado con ritonavir, grazoprevir, glecaprevir o voxilaprevir, no debe utilizarse en pacientes con cirrosis descompensada Child-Pugh B o C, debido a las concentraciones de inhibidor de proteasa sustancialmente más altas en estos pacientes y el riesgo de toxicidad relacionado. Sofosbuvir debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (eGFR <30 ml / min / 1.73 m²) ⁷. En los últimos años, la investigación logró el esclarecimiento del ciclo de vida del VHC, lo que llevó al desarrollo de AAD que se dirigen a tres proteínas involucradas en pasos cruciales en el ciclo de vida del virus: la proteasa NS3 / 4A, la polimerasa NS5B y la proteína NS5A. Una combinación de uno a tres de estos AAD diferentes con o sin ribavirina conduce a tasas de curación de 90 a 100%. ⁴ Las recomendaciones de tratamiento del VHC se han actualizado regularmente en los últimos 5 años. Por lo tanto, las sociedades científicas nacionales e internacionales, en particular, EASL (www.easl.eu) y AASLD (www.aasld.org) junto con la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA; www.idsociety.org), actualizan periódicamente sus recomendaciones en línea. Aun es necesario un enfoque individualizado para la terapia del VHC. La elección del esquema, con o sin ribavirina, durante 8, 12, 16 o 24 semanas depende del genotipo viral, del subtipo, presencia o ausencia de cirrosis, presencia o ausencia de tratamiento previo y en algunos casos de los costos del medicamento^{7,34}. Diferentes AADs han sido aprobados entre 2014 y 2016, los cuales actual contra las tres proteínas virales. Los últimos regímenes aprobados fueron glecaprevir/pibrentasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir. El esquema de Sofosbuvir / velpatasvir se da como una combinación de dosis fija una vez al día, es pan-genotípica y tiene una RVS a las 12 semanas > 95%. Sofosbuvir /velpatasvir se administra durante 12 semanas sin ribavirina, excepto para los pacientes con Child-Pugh B o los infectados con el genotipo 3 del VHC,

estos pacientes deben recibir 12 semanas de combinación de dosis fija de sofosbuvir / velpatasvir más ribavirina.³⁵⁻³⁷. Los medicamentos contra el VHC disponibles en Europa y lo esquemas recomendados se muestran a continuación (Tabla 1 y 2)⁷.

TABLA 1. Medicamentos disponibles en Europa 2018		
Producto	Presentación	Posología
Medicamentos Pangenotípicos o combinación de medicamentos.		
Sofosbuvir*	Contenido de la tableta: 400 mg SOF	1 tableta al día
Sofosbuvir/velpatasvir	Contenido de la tableta: 400 mg SOF, 100 mg VEL	1 tableta al día
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Contenido de la tableta: 400 mg SOF, 100 mg VEL, 100 mg VOX	1 tableta al día
Glecaprevir/pibrentasvir	Contenido de la tableta: 100 mg GLE, 40 mg PIB	3 tableta al día
Medicamentos Genotipo-específicos o combinación de medicamentos.		
Sofosbuvir/ledipasvir*	Contenido de la tableta: 400 mg SOF, 90 mg LDV	1 tableta al día
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir*	Contenido de la tableta: 75 mg PTV, 12.5 mg OBV, 50 mg RTV	2 tabletas al día
Dasabuvir*	Contenido de la tableta: 250 mg DSV	1 tableta dos veces al día
Grazoprevir/elbasvir*	Contenido de la tableta: 100 mg GZR, 50 mg EBR	1 tablet QD
Adaptado de European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018). *Medicamentos disponibles en Centro medico ISSEMYM, además de daclatasvir.		

En pacientes con-infectados con VHB o VIH, los esquemas son similares a pacientes mono-infectados. En la recurrencia post-trasplante todos deben ser considerados para tratamiento de elección basado en Glecaprevir 300mg / pibrentasvir 120mg por 12 semanas. En genotipos 1a y 4 sin tratamiento previo con ARN del VHC $\leq 800,000$ UI/ml, también pueden utilizar Grazoprevir y elbasvir por 12 semanas^{7,34}. La ribavirina es un

fármaco aún vigente en la era libre de IFN y juega un papel importante al maximizar las tasas de RVS y acortar la duración del tratamiento³⁸.

TABLA 2. Esquemas recomendados EASLD 2018.						
Genotipo	Pangenotipicos			Genotipo-especifico		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/ VOX	SOF/LDV*	GZR/EBR*	OBV/PTV/r + DSV*
1a	Si	Si	No	Si	Si	No
1b	Si	Si	No	Si	Si	Si
2	Si	Si	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	No	No	No
4	Si	Si	No	Si	Si	No
5	Si	Si	No	Si	No	No
6	Si	Si	No	Si	No	No

Adaptado de European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol (2018). DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r,ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

*Medicamentos disponibles en Centro medico ISSEMYM, además de daclatasvir.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. La historia natural de la infección por VHC puede ser variable, sin embargo, un alto porcentaje progresa a hepatopatía crónica. La lesión hepática puede variar desde cambios histológicos mínimos hasta fibrosis extensa y cirrosis y/o HCC. A nivel mundial son aproximadamente 71 millones de personas con infección crónica, muchos de los cuales desconocen su estatus de infección. En México las infecciones virales son una de las principales causas de mortalidad, secundario a infección por VHC. Desde la identificación del virus, el tratamiento a evolucionado durante las últimas

dos décadas, inicialmente con esquemas basados en INF con respuestas virológicas poco prometedoras (6-55%), con el advenimiento de DAA ha permitido una RVS del 95%. Con un mejor perfil de seguridad, pudiendo tratar a pacientes que anteriormente presentaban contraindicación para terapia a base de Inteferon o Ribavirina (trombocitopenia, enfermedad renal crónica, cirrosis descompensada). El objetivo principal de la terapia contra el VHC es curar la infección, es decir lograr una RVS con una probabilidad muy baja de recaída tardía. Sin embargo, en México las tasas de RVS, es decir curación con los nuevos antivirales de acción directa no se encuentran reportadas. Nuestro estudio busca describir las características clínicas de los pacientes con VHC que han recibido DAA en el Centro Médico ISSEMYM y su tasa de curación. La accesibilidad a los nuevos antivirales de acción directa es una realidad en nuestro centro y contamos con una población significativa de pacientes tratados o en tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El Centro Médico ISSEMyM es una institución de tercer nivel, por lo tanto, es un centro de referencia a nivel del Estado de México, contando con la infraestructura, recursos materiales y humanos para el tratamiento de pacientes infectados con VHC. Con la esperanza de vida acrecentada en las últimas décadas es posible observar la historia natural de la infección por VHC, desde pacientes asintomáticos, hasta fibrosis, cirrosis o HCC, pudiendo ser complicaciones prevenibles en caso de tratar de forma oportuna a estos pacientes. El servicio de Gastroenterología de nuestra institución atiende pacientes con infección por VHC y cuenta con acceso en cuadro básico a los nuevos antivirales de acción directa. El presente estudio, intenta recabar información sobre el uso de los nuevos antivirales de acción directa en población mexicana (características clínicas, epidemiológicas, RVS, efectos secundarios, etc) y compararlos con la literatura mundial.

Por lo tanto, la pregunta a responder con la realización de este protocolo es: ¿Cuál es la experiencia en el tratamiento de virus de hepatitis c con los nuevos anti virales de acción directa en un hospital de tercer nivel de México?

HIPOTESIS

Dado que el objetivo principal del estudio es descriptivo no se formula hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la respuesta virológica sostenida (RVS) a las 12 semanas después del finalizar el tratamiento con los diferentes esquemas administrados.

Objetivos específicos:

- Determinar características epidemiológicas y clínicas.
- Determinar factores riesgo para fracaso al tratamiento.
- Reportar los efectos adversos con el uso de estos fármacos.

Objetivos secundarios:

- Describir las características demográficas de la población.

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas, moleculares, bioquímicas ausencia y presencia de tratamiento previo, así como la RVS al finalizar el tratamiento.

Operalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Categoría	Nivel de medición
-----------------	------------------------------	-----------------------------	------------------	--------------------------

Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento hasta un momento concreto.	Número de años registrado en el expediente al momento de la última evaluación de laboratorio.	Continua cuantitativa	Expresada en años
Género	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Sexo del paciente registrado en el expediente.	Cualitativa dicotómica	1= Masculino 2= Femenino
Obesidad y sobrepeso	El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	En el caso de los adultos, la OMS define el sobrepeso y la obesidad como se indica a continuación: sobrepeso: IMC igual o superior a 25. obesidad: IMC igual o superior a 30.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Hipertensión arterial sistémica	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras mayor o igual a 140/90 mmHg	Se establecerá como hipertensión aquel paciente con cifras tensionales sistólicas ≥ 140 mmHg o diastólicas ≥ 90 mmHg en 2 determinaciones o uso de fármaco antihipertensivo, de acuerdo al JNC-8.	Cualitativa Nominal	Ausente Presente
Diabetes Mellitus	Grupo de trastornos metabólicos caracterizados por hiperglucemia resultante por defectos en la secreción o la acción de la insulina, o ambas.	Se determinara de acuerdo a criterios publicados en el 2014, por la Asociación Americana de Diabetes: Hemoglobina glucosilada mayor o igual a 6.5%. Glucemia de ayuno mayor o igual a 126 mg/dL. (Requiere 8 horas de ayuno).	Cualitativa Nominal	Ausente Presente

		Glucemia mayor o igual a 200 mg/dL post carga de 75 g de glucosa. Paciente con síntomas clásicos de hiperglicemia, con glucemia aislada mayor o igual a 200 mg/dL		
Enfermedad renal crónica	Presencia de daño renal con una duración igual o mayor a tres meses,	Reducción mantenida, más de 3 meses, de la Velocidad de filtración glomerular por debajo de 60ml/min/1.73m ² o por evidencias de daño renal estructural o funcional.	Categoría	Presente 1 Ausente 0
Autoinmunidad	Las enfermedades autoinmunes son procesos patológicos en los cuales el sistema inmune ataca componentes normales del propio individuo.	Cualquier enfermedad catalogada como de etiología autoinmune	Categoría	Presente 1 Ausente 0
Trasplante hepático	El trasplante hepático es un procedimiento altamente efectivo en hepatopatías crónicas y agudas irreversibles, en las que no existe terapia satisfactoria.	La utilización de injertos procedentes de donante vivo o cadavérico	Categoría	Presente 1 Ausente 0
Genotipo VHC	Son cepas diferentes del virus	Existen 7 genotipos principales, descritos con números arábigos: 1,2,3,4,5,6 y 7	Categoría	Genotipos 1=1 2=2 3=3 4=4 5=5 6=6 7=7
Cirrosis	Enfermedad crónica difusa e irreversible del	De acuerdo con características clínicas, bioquímicas e	Categoría	Presente 1 Ausente 0

	<p>hígado, caracterizada por fibrosis y nódulos de regeneración que conllevan a alteración de arquitectura vascular y de la función hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades hepáticas.</p>	<p>imagenológicas concluyentes de hipertensión portal.</p>		
Child-Pugh	<p>Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de cirrosis, en cuya evaluación se determinan 5 variables: bilirrubina total, albúmina sérica, INR, ascitis y encefalopatía hepática.</p>	<p>De acuerdo con el estadio de cirrosis en el que se encuentre el paciente al momento de la inclusión al estudio.</p>	<p>Categórica</p>	<p>A 1 B 2 C 3</p>
Esquema de tratamiento recibido	<p>Antivirales de acción directa contra el VHC</p>	<p>AAD recibido de acuerdo a las directrices internacionales(EASLD-AASL)</p>	<p>Categórica</p>	<p>Diferentes esquemas con antivirales de acción directa contra el VHC</p>
Respuesta virológica sostenida	<p>Determinación ARN del VHC negativo al 12 semanas posterior a finalizar el tratamiento</p>	<p>ARN del VHC con un límite inferior de detección ≤ 15 UI/ml a las 12 semanas posterior a finalizar el tratamiento</p>	<p>Categórica</p>	<p>Presente 1 Ausente 0</p>

Universo de trabajo

Pacientes infectados con VHC, atendidos en el Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México, del 1 de Junio 2016 al 30 de Mayo 2019.

Criterios de inclusión:

- Pacientes infectados con VHC, atendidos en el Centro Médico ISSEMYM, Metepec, Estado de México
- Mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cuenten con expediente o datos completos para la obtención de la información y posterior interpretación.

Criterios eliminación:

- No aplica

Instrumento de Investigación

Se utilizará una base de datos de Excel, obteniendo información directamente del expediente clínico electrónico, así como del sistema de reporte electrónico de laboratorios.

Desarrollo del proyecto

Se tomarán en cuenta a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de infección por VHC, que sean atendidos en el servicio de Gastroenterología y reciban tratamiento con los nuevos AAD. Se incluirán a los pacientes que cuenten con la información requerida, en sus expedientes físicos o electrónicos, para el desarrollo del presente protocolo. Los datos procesados y ordenados en el programa Excel. Se obtendrán datos epidemiológicos y clínicos, tomando en cuenta las variables mencionadas.

Límite de espacio y tiempo

El estudio se realizará en el Centro Médico ISSEMyM Toluca, ubicado en Avenida Baja Velocidad No. 284, Km 57.5, Carretera México-Toluca, San Jerónimo Chichahualco, Metepec, Estado de México.

Cronograma de trabajo

Actividad	Mes					Responsable
	1	2	3 - 6	7	8	
Elaboración protocolo	x					Tesista/director
Sometimiento		x				Tesista
Evaluación/aprobación			x			Comité
Recolección datos			x			Tesista
Análisis				x		Tesista/ asesor
Elaboración informe				x	x	Tesista/director/asesor

Diseño de análisis

En la estadística descriptiva se utilizarán proporciones para variables cualitativas, así como promedios y desviación estándar para las cuantitativas. La información se procesará en el programa Excel.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se fundamenta en el análisis de los resultados reportados de las pruebas de los pacientes, por lo que no requiere de la autorización mediante consentimiento informado para su inclusión en el estudio. La formulación de la base de datos tendrá lugar a partir del expediente físico o electrónico y sistema único interno de reporte de laboratorio de Centro Médico ISSEMyM Toluca por lo que no conlleva riesgo para los pacientes en acuerdo a la sección 11, artículo 17, Capítulo I, Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. No presenta mayores implicaciones éticas y riesgos ya que se valorarán resultados de laboratorio y expediente clínico de los pacientes candidatos a participar en el protocolo derechohabientes de Centro Médico ISSEMyM Toluca.

El presente protocolo cumple con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos propuestos en la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial,

enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. El presente estudio al no representar riesgo de complicación para el paciente y tener un riesgo mínimo, no requiere de consentimiento informado. Por tal motivo se anexa carta de confidencialidad por parte de los autores del presente trabajo. (Anexo 1)

ORGANIZACIÓN

En el presente protocolo están involucrados:

- Dr. Jesús Filiberto Armenta Beltrán, tesista, que en caso de publicación del presente trabajo, presentación en congresos o foros de cualquier índole, aparecerá invariablemente como primer autor. Se encargará de la elaboración de protocolo, sometimiento, recolección de datos, análisis y elaboración de informe.
- Dra. María Saraí González Huevo, quien fungirá como director de tesis, y se encargará de la elaboración protocolo y elaboración de informe.
- Dra. María Saraí González Huevo quien fungirá como asesor de tesis, tendrá a su cargo el análisis y elaboración de informe.

PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta presupuesto o financiamiento para su realización, ya que no se requiere en ninguna de las fases del mismo.

RESULTADOS

De 39 pacientes con VHC incluidos, todos contaban con determinación de carga viral 12 semanas post-tratamiento. La edad promedio de 56 ± 8.8 años, género femenino en 26 (74%) y masculino 13 (26%). Dentro de las comorbilidades estudiadas un total de 26 pacientes (66 %) tenían antecedentes de obesidad y sobrepeso, diabetes mellitus en 16

(41%), Hipertensión arterial en 8 (20%) enfermedades autoinmunes en 9 (23%), trasplantados hepáticos 2 (5%), criglobulinemia 1 (2.5%), disfunción renal 2 (5%). En general, el 71% (n=28) de los pacientes tenía infección por el genotipo 1 del VHC, (16:1a y 12:1b), seguido del genotipo 2 con el 23% (n=9). 17 pacientes (43%) eran vírgenes al tratamiento y 6 habían recibido algún esquema basado en interferón. El 76% (n=30) presentaban cirrosis. Child Pugh (CP) A (64%), CP B (12%). Las características basales de la población se muestran en la Tabla 1. Entre los esquemas de tratamiento otorgados el 30% (n=12) recibió sofosbuvir-ledipasvir durante 12 semanas, seguido de sofosbuvir-daclatasvir durante 12 semanas con 20% (n=8) y 10% (n=4) recibieron 24 semanas de sofosbuvir-ledipasvir más ribavirina (Tabla 2).

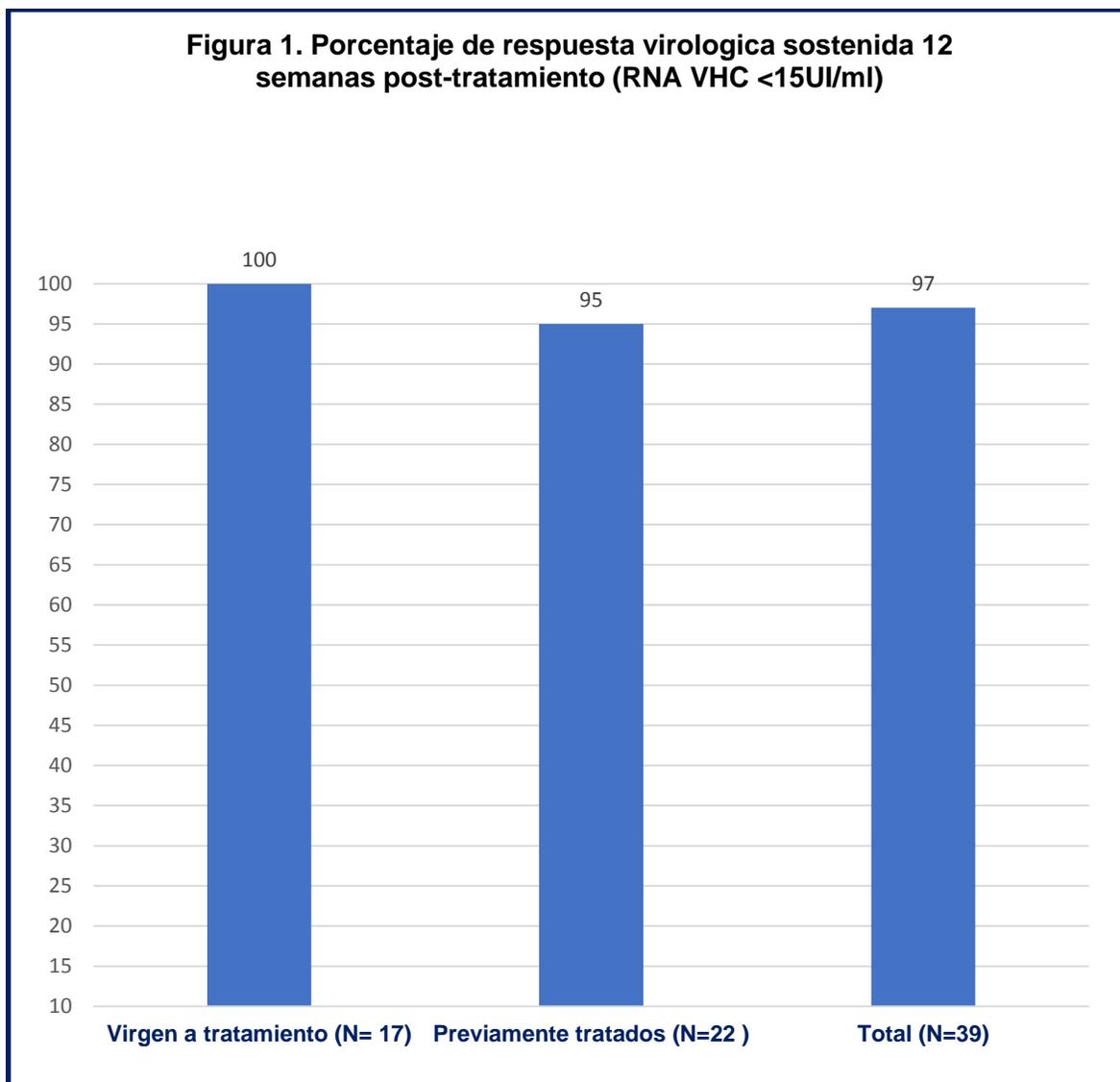
Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con los nuevos antivirales de acción directa.			
Característica	Total (n=39)	Virgen tratamiento(n= 17)	Previamente tratados (N=22)
Edad-Años			
Media	56 ± 8.8	58.3 ± 10.0	56.5 ± 8.9
Sexo Femenino- no.(%)	26 (74%)	12 (70%)	14 (63%)
Comorbilidades-no.(%)			
Obesidad- no. (%)	8 (20%)	2 (11%)	6 (27%)
sobrepeso- no.-(%)	18 (46%)	8 (47%)	10(45%)
HAS	8 (20%)	3 (17%)	5 (22%)
DM2	16 (41%)	6 (35%)	10 (45%)

Enfermedad renal cronica	2 (5%)	1 (5%)	1 (4.5%)
Autoinmunidad	9 (23%)	5 (29%)	4 (18%)
Trasplante hepatico	2 (5%)	1 (5%)	1 (4.5%)
Genotipo			
1	28 (71%)	14(82%)	14(63%)
1a	16 (41%)	9(52%)	7(31%)
1b	12 (30%)	5 (29%)	7(31%)
2	9(23%)	1 (5%)	8(36%)
3	2 (5%)	2 (11%)	0
Cirrosis No-(%)	30(76%)	14(82%)	16(72%)
Child Pugh			
A	25(64%)	10 (58%)	15(68%)
B	5(12%)	4(23%)	1 (4.5%)
C	0	0	0

Tabla 2. Esquemas de tratamiento			
Sofosbuvir/Ledipasvir 12 semanas	12(30%)	8 (47%)	4 (18%)
Sofosbuvir/Ledipasvir 24 semanas	1 (2%)	0	1 (4.5%)
Sofosbuvi/Ledipasvir/Ribavirina 12 semanas	4 (10%)	1 (5%)	3 (13%)
Sofosbuvir/Daclatasvir 12 semanas	8(20%)	2 (11%)	6(27%)
sofosbuvir/daclatasvir/rbv 12-24	2(5%)	2(11%)	0
Sofosbuvir/Ribavirina 12-20 Semanas	3(7%)	0	3 (13%)

Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir 12 semanas	2 (5%)	0	2 (9%)
Elbasvir/Grazoprevir 12 semanas	2 (5%)	1 (5%)	1 (4.5%)
Otros	5(12%)	4(23%)	1 (4.5%)

Las tasas RVS 12 semanas posterior a finalizar el tratamiento en los grupos de tratamiento fueron superiores al 95%. Entre 39 pacientes que recibieron tratamiento con los nuevos AAD, 38 tuvieron una respuesta virológica sostenida (97%), siendo del 100% en pacientes virgen al tratamiento; Solo un paciente tratado en 2017 no presentó RVS (femenina con falla a tratamiento previo, cirrótica, genotipo 2, esquema a base de sofosbuvir/ribavirina, actualmente considerado subóptimo) (Figura 1). Ningún paciente presentó recaída virológica después de terminar el tratamiento. Dado los niveles altos de respuesta virológica sostenida observados en general, se observaron altas tasas de respuesta en todos los subgrupos de pacientes, incluyendo pacientes con características históricamente asociadas con una mala respuesta al tratamiento, que tuvieron tasas de respuesta similares en relación a los pacientes sin estas características. De acuerdo con el análisis, las tasas de respuesta virológica sostenida en los ambos grupos de tratamiento oscilaron entre el 95 y 100% entre los pacientes virgen al tratamiento y previamente tratados respectivamente.



De los 39 pacientes que fueron tratados, 11 (28.2%) presentaron eventos adversos menores, no se presentó abandono o suspensión debido a eventos adversos. Los más comunes fueron: adversos más comunes fueron cefalea, astenia-adinamia, fatiga y artralgias. 6 (54.5%) pacientes presentaron cefalea, astenia-adinamia en 5 (45.4%) pacientes, fatiga en un paciente (11%) y artralgias en un paciente (11%), la mayoría de esta se relaciono con esquemas que incluían ribavirina (Figura 2 y 3).

Figura 1. Porcentaje de eventos adversos

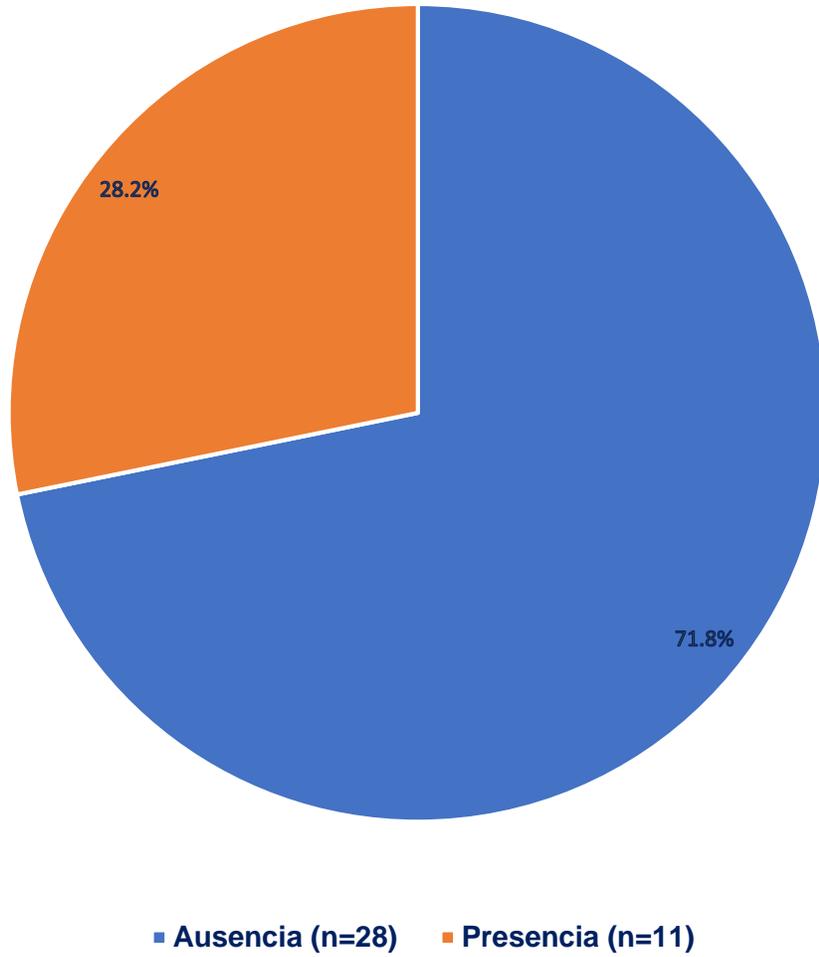
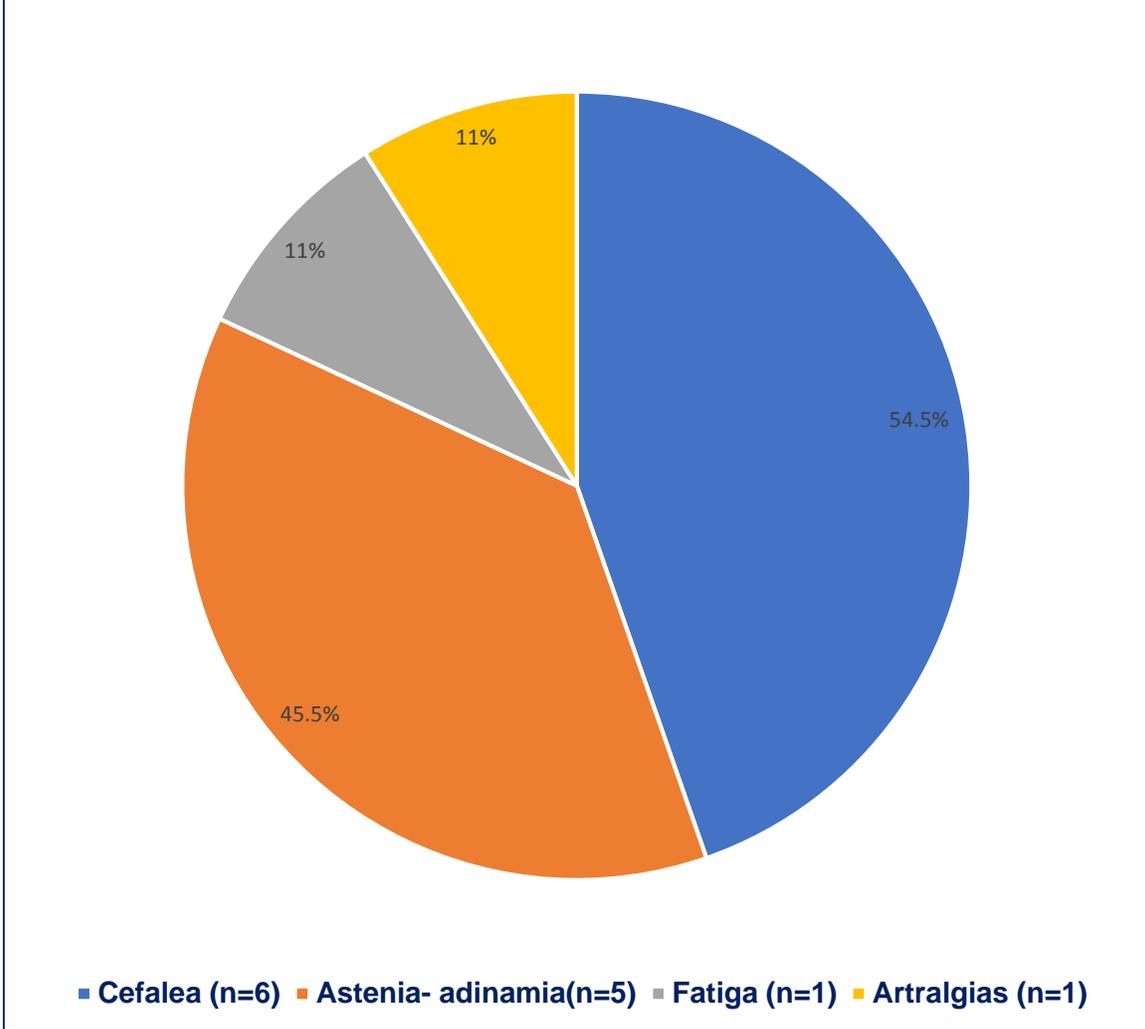


Figura 3. Tipos de eventos adversos presentados en el 28.2% de los pacientes tratados



DISCUSION

En este estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas, moleculares, bioquímicas ausencia y presencia de tratamiento previo, así como la RVS al finalizar el tratamiento. Las tasas de respuesta virológica sostenida en los 2 grupos (virgen al tratamiento y tratamiento previo) de tratamiento fueron del 95% o más, independientemente de si el régimen se administró durante 12 o 24 semanas y si incluía ribavirina. Las tasas de interrupción del tratamiento

fueron nulas en ambos grupos tratados y las tasas de efectos secundarios fueron mayores en los grupos que recibieron ribavirina en comparación a los grupos correspondientes que no lo hicieron. Este estudio mostró que un régimen de 12 semanas de ledipasvir sofosbuvir, sin ribavirina, constituye un tratamiento eficaz para los pacientes con infección por el genotipo 1 del VHC, con una tasa nula de eventos adversos respecto a los regímenes evaluados. Históricamente la respuesta virológica al utilizar a los regímenes basados en interferón para la infección por el VHC varía considerablemente según ciertas características de los pacientes (Carga viral basal, raza, genotipo del VHC, genotipo IL28B y grado de fibrosis) y la presencia o ausencia de una respuesta temprana durante el tratamiento. En este estudio, las tasas de respuesta fueron generalmente uniformes, independientemente de las características de los pacientes al inicio del estudio. Las tasas de respuesta a la terapia basada en interferón, incluidos los regímenes que contienen inhibidores de la proteasa, han sido bajas en pacientes con cirrosis. La utilidad de la ribavirina aun esta vigente al ser un fármaco que logra acortar el tiempo de duración del tratamiento y/o aumentar la tasa de RVS. En este estudio, la presencia de cirrosis no tuvo un efecto marcado sobre las tasas de respuesta o el perfil de seguridad, sin embargo, el objetivo primario no fue para comparar las tasas de respuesta entre los pacientes con cirrosis y aquellos sin cirrosis. El fracaso virológico fue raro en esta población de estudio, que se presentó en solo paciente (2.5%) de los pacientes 39 tratados. Los eventos adversos más comunes incluyeron cefalalgia, astenia-adinamia, artralgias. No se presentaron eventos adversos observados en los grupos que recibieron ledipasvir sofosbuvir sin ribavirina. Sin embargo, los grupos que recibieron esquemas con ribavirina tuvieron una mayor incidencia de eventos adversos, sin embargo, no se presentó abandono o necesidad de suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES

En nuestra población predominan pacientes previamente tratados, del género femenino con presencia de obesidad, sobrepeso y genotipo 1 pero subtipo 1^a no acorde a la epidemiología de México. Se presentó fallo a tratamiento únicamente en un paciente previamente tratado con Interferón-ribavirina y CP A (características que podrían predisponer a falla del tratamiento). El tratamiento para VHC puede ser altamente efectivo, aún en pacientes previamente tratados (incluso con más de 1 esquema), presencia de cirrosis avanzada, trasplante hepático, disfunción renal y/o otras enfermedades sistémicas. Sin embargo, se requiere una muestra de mayor tamaño para una mejor correlación de los resultados. EL perfil de seguridad de los nuevos fármacos permite simplificar el tratamiento y mejorar las tasas de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stanaway, J. D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 388, 1081–1088 (2016).
2. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C, México: Secretaría de Salud; 2009.
3. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47:1-39.
4. Manns M.P. et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Mar 2;3:17006.
5. Manns, M. P. & von Hahn, T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 595–610 (2013).
6. Younossi, Z. M. et al. Effects of sofosbuvir-based treatment, with and without interferon, on outcome and productivity of patients with chronic hepatitis C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 1349–1359.e13 (2014).
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* (2018).
8. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325–336.
9. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet*
10. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S35–46
11. Negro, F. et al. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 149, 1345–1360 (2015).

12. van der Meer, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308, 2584–2593 (2012).
13. Sánchez-Ávila JF, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Annals of Hepatology* 2015;14 Suppl 1:5-48.
14. Rivera-Lopez MR, Zavala-Mendez C y Arenas-Esqueda A. Prevalence for Seropositivity for HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C in Blood Donors. *Gac. Méd. Méx.* 2004, vol.140, n.6, pp.657-660.
15. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65(1 Suppl):S2–s21
16. Penin, F., Dubuisson, J., Rey, F. A., Moradpour, D. & Pawlotsky, J. M. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology* 39, 5–19 (2004).
17. Rosen HR, Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38
18. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009; 138:30-50.
19. McMahan RH, Golden-Mason L, Nishimura MI, et al. Tim-3 expression on PD-1+ HCV-specific human CTLs is associated with viral persistence, and its blockade restores hepatocyte-directed in vitro cytotoxicity. *J Clin Invest* 2010;120:4546-57.
20. AASLD-IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2016.
21. Gomez J, Martell M, Quer J, Cabot B, Esteban JI. Hepatitis C viral quasispecies. *J Viral Hepat.* 1999;6(1):3–16.
22. Boyer, T. D., Manns, M. P. & Sanyal, A. J. (eds) Zakim and Boyer's Hepatology, A Textbook of Liver Disease (Elsevier Saunders Philadelphia, 2012).

23. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis.* 2012;206(4):469–77
24. Terrault NA, Pawlotsky JM, McHutchison J, Anderson F, Kraiden M, Gordon S, et al. Clinical utility of viral load measurements in individuals with chronic hepatitis C infection on antiviral therapy. *J Viral Hepat* 2005;12:465–472
25. Ball, J. K., Tarr, A. W. & McKeating, J. A. The past, present and future of neutralizing antibodies for hepatitis C virus. *Antiviral Res.* 105, 100–111 (2014).
26. Chapman, L. E. et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events — United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 57, 1–21 (2008).
27. Corey, K. E. et al. Pilot study of postexposure prophylaxis for hepatitis C virus in healthcare workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30, 1000–1005 (2009).
28. Grebely, J. et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 12, 408–414 (2012).
29. Millman AJ, Nelson NP, Vellozzi C. Hepatitis C: Review of the Epidemiology, Clinical Care, and Continued Challenges in the Direct Acting Antiviral Era. *Curr Epidemiol Rep.* 2017;4(2):174–185. doi:10.1007/s40471-017-0108-x
30. Drummer HE. Challenges to the development of vaccines to hepatitis C virus that elicit neutralizing antibodies. *Front Microbiol.* 2014; 5:329.
31. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained

- virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;51:1122–1126.
32. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018;83(3):275---324
 33. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343---50.
 34. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection
 35. Feld, J. J. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2599–2607 (2015).
 36. Foster, G. R. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N. Engl. J. Med.* 373, 2608–2617 (2015).
 37. Curry, M. P. et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 373, 2618–2628 (2015).
 38. Feld JJ, Jacobson IM, Sulkowski MS, Poordad F, Tatsch F, Pawlotsky JM. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2017 Jan;37(1):5-18.

ANEXOS

Carta de Confidencialidad

Metepec, Estado de México a 9 de Mayo de 2019

Por medio de la presente manifiesto mi compromiso a mantener la confidencialidad en relación con los datos de los expedientes que se utilizarán para la realización del presente protocolo y declaro que la información de los pacientes no será divulgada con fines de lucro, ya que la información obtenida tiene mera finalidad académica.

En caso de la posible publicación de resultados con fines académicos, esta se llevará a cabo una vez el presente protocolo sea aprobado por el comité de ética del Centro Médico ISSEMyM Toluca.

Asimismo, asumo la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el presente protocolo, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Atentamente

Dr. Jesús Filiberto Armenta Beltrán.

Residente de 3er año de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM

Dra. María Saraí González Huevo

Jefa del Servicio de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM