



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

·
·

· ·

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DELESTADO

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ANTIVIRALES DE ACCION
DIRECTA PARA HEPATITIS C EN EL HOSPITAL REGIONAL LIC.
ADOLFO LOPEZ MATEOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
HECTOR MARIO ZAPATA OLIVRES

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER

NO. DE REGISTRO DEPROTOCOLO:
107.2019

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



ISSSTE



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.

DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FELIZ ESPINAL SOLIS
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESORA TITULAR Y DIRECTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA.

A mi esposa, por el apoyo incondicional durante mi formación académica, su amor y motivación.

A mi hija, por inspirarme a ser cada día mejor persona y médico.

A MIS MAESTROS.

Por compartir su conocimiento

A MIS COMPAÑEROS.

Por su comprensión durante estos 3 años

Tabla de contenido

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
DEFINICION DEL PROBLEMA	9
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	10
HIPOTESIS	11
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS	12
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

ABREVIATURAS

AAD: Antivirales de Acción Directa

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

IFN: Interferón

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

RBV: Ribavirina

RVS: Respuesta Viral Sostenida

RNA: Ácido Ribonucleico

SUIVE: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

VHC: Virus de Hepatitis C

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La infección por virus de Hepatitis C (VHC) afecta a más de 170 millones de personas en el mundo siendo una de las principales causas de cirrosis, hepato-carcinoma y trasplante hepático, sin embargo, desde el año 2013 han aparecido nuevos fármacos llamados; antivirales de acción directa (AAD), los cuales han revolucionado el tratamiento para VHC (1-2). Describiéndose en la literatura la efectividad de estos medicamentos y su relación con efectos adversos en diversas partes del mundo, sin embargo, en nuestra institución apenas en el 2018 se comenzó a dar tratamiento para los pacientes infectados por VHC, lo que conlleva una situación económica-medica importante derivado de la vigilancia a efectos adversos y posibilidad de respuesta viral sostenida para la gran mayoría de ellos a considerar a un futuro la reducción de morbilidad – mortalidad, asociado a la seguridad de los mismos en nuestra población(3-4).

OBJETIVO:

Determinar la efectividad del tratamiento con AAD, así como los efectos secundarios más frecuentes en nuestra población

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluyeron 43 de un total de 82 pacientes con infección por VHC de la clínica de hepatitis del HR Lic. Adolfo López Mateos que cumplieran los criterios de inclusión del protocolo. Recibiendo tratamiento con antivirales de acción directa midiendo carga viral por PCR cuantitativa antes de iniciar el tratamiento y a las 12 semanas de finalizado el mismo. Realizando análisis de univariante en base a Chi-cuadrada con el programa SPSS versión 22.

RESULTADOS:

43 pacientes completaron esquema de tratamiento con AAD, de los cuales 44% se registraron con cirrosis. La efectividad evaluada fue de 93% en general requiriendo adecuación del esquema aprobado en 8 pacientes. En el análisis de subgrupos se mostró efectividad del 86% en pacientes mono infectados vs 100% en pacientes coinfectados por VIH ($p < 0.05$). En pacientes con cirrosis se reportó la efectividad del 89% vs no cirróticos del 95%. La seguridad se registró de acuerdo a los efectos adversos con el 39.5% de los pacientes registrando algún efecto adverso de los cuales ninguno ameritó la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIÓN:

Los esquemas actuales de antivirales de acción directa para el tratamiento de infección crónica por VHC es una medida efectiva y segura en la práctica clínica, demostrando en nuestros resultados un valor similar a lo establecido en la literatura internacional, aunque en necesidad de mayor apego a las guías establecidas para los esquemas de manejo según los requerimientos y disponibilidad de cada institución.

PALABRAS CLAVE:

Hepatitis C, VHC, Cirrosis, Infección por VHC, AAD, RVS, Efectos Adversos.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Hepatitis C virus (HCV) infection affects more than 170 million people in the world being one of the main causes of cirrhosis, hepato-carcinoma and liver transplantation, however, since 2013 new drugs have appeared called; direct-acting antivirals (DAA), which have revolutionized the treatment for HCV (1-2).

The effectiveness of these drugs and their relationship with adverse effects are described in various parts of the world, however, in our institution we began to give treatment for patients infected with HCV since 2018, which entails an economic situation important from surveillance for adverse effects and the possibility of a sustained virological response for the vast majority of them to consider the future reduction of morbidity - mortality, associated with their safety in our population (3-4).

OBJECTIVE:

To determine the effectiveness of DAA treatment, as well as the most frequent side effects in our population.

MATERIAL AND METHODS:

A total 43 of 82 patients with HCV infection from the clinic of hepatitis in the HR Lic. Adolfo López Mateos who met the protocol inclusion criteria were included. All subjects received treatment with direct-acting antivirals by measuring viral load by quantitative PCR before starting treatment and at 12 weeks after completion. Performing univariate analysis based on Chi-square with the SPSS version 22 program.

RESULTS:

43 patients were given a complete treatment with DAA, of which 44% were registered with cirrhosis. The effectiveness evaluated was 93% overall, requiring adaptation of the approved scheme in 8 patients. In the subgroup analysis, effectiveness of 86% was shown in monoinfected patients vs. 100% in patients coinfecting with HIV ($p < 0.05$). In patients with cirrhosis the effectiveness of 89% was reported vs. non-cirrhotic of 95%. Safety was recorded according to adverse effects with 39.5% of patients registering some adverse effect, none of which warranted discontinuation of treatment.

CONCLUSION:

The current direct action antiviral regimens for the treatment of chronic HCV infection is an effective and safe measure in clinical practice, demonstrating in our results a value similar to that established in the international literature, although in need of greater adherence to the established guidelines for management schemes according to the requirements and availability of each institution

KEYWORDS:

Hepatitis C, HCV, Cirrhosis, HCV infection, AAD, RVS, Adverse Effects.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Los pacientes con infección por virus de hepatitis C (VHC) tienen gastos al sistema de salud importantes asociados a complicaciones por insuficiencia hepática crónica (cirrosis, carcinoma hepatocelular, sangrado variceal), afectando a más de 170 millones de personas en el mundo. (1)

Desde que se descubrieron los antivirales de acción directa mucho se ha realizado por poder brindar tratamiento a los pacientes con ésta infección y mantenerse con respuesta viral sostenida en más del 95-98% de los casos con efectos adversos mínimos (2).

El uso de estos fármacos, sin embargo, viene asociado a un costo económico importante, considerando necesaria la vigilancia de la respuesta de estos en nuestra población, asociado a la posibilidad de que se encuentren pacientes que no respondan a estos medicamentos, lo cual pudiera conllevar a un mayor problema de salud.

En la literatura se ha reportado una tasa de respuesta viral sostenida mayor al 95% en muchos estudios, en nuestra institución, sin embargo, apenas en el año 2018 se inició el manejo de pacientes con éstas moléculas y la experiencia es limitada en nuestra institución

Se recomienda el tamizaje para VHC, debido al beneficio en reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular y mortalidad por cualquier causa, asociado a un potencial beneficio en salud pública por disminución de la transmisión a través de un tratamiento temprano, aclaramiento viral y mejoría de conductas de riesgo. (6)

El VHC es principalmente transmitido a través de exposición percutánea con sangre infectada, otras formas incluyen transmisión vertical de madre a hijo, objetos contaminados compartidos que no sean inyecciones. La transmisión sexual es insuficiente generalmente, excepto en hombres infectados por VIH que tienen sexo con hombres. (7)

En la actualidad se recomienda el manejo con AAD a todos los pacientes con infección crónica por VHC a excepción de ciertos casos. (8)

México tiene una prevalencia aproximada de infección por VHC en 1.4% con una incidencia de 19,300 casos nuevos por año (5). Siendo una carga importante para los diferentes sistemas de salud en nuestro país.

ANTECEDENTES

La Hepatitis C es una infección causada por el VHC, el cual es un virus RNA de la familia *Flaviviridae*, posterior a una infección aguda el 50-80% de los pacientes desarrollan hepatitis crónica, la cual desencadena un proceso inflamatorio crónico que puede conllevar a fibrosis hepática, carcinoma hepatocelular y muerte. (9)

Desde el descubrimiento del virus en 1989 se han realizado múltiples estrategias para el diagnóstico y el manejo de la infección. Pasando por una era de interferón, se ha llegado a la actualidad con el desarrollo de AAD, con los cuales se puede obtener la curación en la mayoría de los pacientes, además de dar tratamiento a pacientes difíciles de tratar en el pasado (Co-infectados con VIH, con insuficiencia hepática descompensada y enfermedad renal). (10) Definiendo actualmente cura para la infección con niveles indetectables de RNA del VHC a las 12 semanas después de terminado el tratamiento.

A nivel mundial el 80% de las infecciones por VHC ocurren en 31 países con 6 de éstos (China, Pakistan, Nigeria, Egipto, India y Rusia) que tienen más del 50% de todas las infecciones. (11)

En México la seroprevalencia del virus de hepatitis C se empezó a informar a partir del año 2000 en el Sistema Unico de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) con un registro del año 2000 – 2007 de 192,588 casos de hepatitis de los cuales 79% corresponden a VHA, 3.3% a VHB, 6% a VHC y 11.7% a hepatitis sin agente etiológico conocido. (12)

Anteriormente se utilizaban tratamiento con interferón (IFN) y ribavirina (RBV) para lograr una respuesta viral sostenida, muchas veces con efectos adversos importantes o pacientes que no podían ser tratados por éste régimen debido a contraindicaciones absolutas y los cuales no se tenía una alternativa viable adecuada.

Con el advenimiento de las nuevas moléculas para el tratamiento del virus de hepatitis c, se ha visto una tasa de erradicación, por RVS a las 12 semanas, muy superior al uso del manejo previo con base en IFN, además de tener muchos menos efectos adversos. Siendo que las metas del tratamiento han cambiado, así como la población candidata al tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

El uso de medicamentos de antivirales de acción directa son medicamentos de alto costo que implican la posibilidad de curación de infección por VHC, sin embargo, la respuesta favorable a los fármacos y sus efectos adversos pueden diferir según la población estudiada, considerando importante evaluar las características de nuestros pacientes y su relación con los efectos de estos fármacos, además de considerar las variables que puedan tener relación con la falta de respuesta de algún paciente.

Considerando durante su vigilancia el apego al tratamiento, además de factores de riesgo para presentar falla al tratamiento.

HIPOTESIS

Los pacientes tratados con antivirales de acción directa para la infección por virus de hepatitis C son seguros y eficaces en nuestra población

OBJETIVO GENERAL

Evaluar y analizar las tasas de respuesta viral sostenida en la población de la clínica de hepatitis del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos sometidos a tratamiento con antivirales de acción directa

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes que inician y terminan tratamiento con antivirales de acción directa

Considerar factores de riesgo que influyan para la falla terapéutica de los pacientes

Valorar necesidad de cambios de tratamiento para iniciar manejo antiviral

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, sin financiamiento externo.

Se incluyeron pacientes de ambos géneros con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C enviados a la clínica de hepatitis del servicio de gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos debido a reactividad en un estudio ELISA para VHC, realizando posteriormente una prueba confirmatoria en base a medición de carga viral por RNA Hepatitis C PCR TR (utilizando el sistema ABBOTT m2000 y ABBOTT Real Time HCV Test Kit), siendo captados desde el periodo de Marzo 2018 a Febrero 2020. Aprobado por el comité de investigación y bioética. Se excluyeron pacientes que no tuvieran vigilancia en ésta institución, pacientes con tratamientos incompletos previos con AAD, que abandonaran el tratamiento o que aún no tengan el resultado de la carga viral al final del tratamiento.

A los pacientes incluidos se les mantuvo vigilancia cada mes durante 3 meses para la entrega de receta del medicamento y evaluación de síntomas, posteriormente se entregó solicitud para realizar carga viral a las 12 semanas de terminado el tratamiento y evaluar la respuesta viral sostenida o falla al tratamiento.

Para el análisis y realización de gráficas se utilizó el programa SPSS versión 22 (IBM – EE.UU.) Realizándose un análisis descriptivo, incluyendo medias de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Análisis de univariante en base a Chi-cuadrada. El nivel de confianza fijado fue de 95% aceptándose como estadísticamente significativas las diferencias con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

La población se compuso de 43 pacientes de 82 registrados hasta febrero del 2020, todos tratados con AAD en un rango de 2 – 6 meses, de los cuales el 30.2% (13 pacientes) fueron del género masculino y 69.8% (30 pacientes) fueron del género femenino, con un rango de edad entre 34 – 76 años, reportándose entre los mismos presencia de cirrosis en un 44%. (tabla 1 – 2). En necesidad de cambio de esquema AAD autorizado en 8 pacientes una vez autorizados debido a interacciones farmacológicas y presencia o no de cirrosis y coinfección.

Destacando los genotipos de la población (Figura 2) se agruparon solo en 3 de los 6 descritos en la literatura (1A-1B-2) con mayor frecuencia fue el 1A (56%) seguido de 1B (25%) y 2 (19%). (tabla 3)

La efectividad fue evaluada en la totalidad de los pacientes con una respuesta viral sostenida del 93% (tabla 4), medida a las 12 semanas de terminar el tratamiento con algún AAD, dejando 7% de la población estudiada sin resultado favorable. En el análisis de subgrupos se mostró una efectividad del 100% en pacientes coinfectados por VIH vs. 86% de los pacientes mono infectados ($p < 0.05$), la efectividad fue de 89% en pacientes con cirrosis vs 95% en pacientes sin cirrosis ($p < 0.05$) (Figura 1).

La seguridad se evaluó en base a efectos adversos de los cuales el 39.5% presentó alguno de estos, ninguno grave y ninguno requirió suspensión del tratamiento dividiéndose en: fatiga (25%), anemia (14%), dispepsia - cefalea (11%), náusea - prurito - afección cutánea - somnolencia (7%), dolor abdominal – diarrea - estreñimiento (5%), vómito – ansiedad – trombocitopenia - insomnio (2%).

Considerándose la indicación de tratamiento fuere acorde o no con lo estipulado en revistas internacionales publicadas para esa fecha reportándose en éste estudio una concordancia del 77% al utilizar algún AAD según con la guía del consejo mexicano de gastroenterología publicado en 2018 y del 47% de concordancia al indicar algún AAD según la asociación europea para el estudio del hígado de este mismo año.

Tabla 1

GENERO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	13	30.2	30.2	30.2
	FEMENINO	30	69.8	69.8	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

Tabla 2

CIRROSIS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	19	44.2	44.2	44.2
	NO	24	55.8	55.8	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

Tabla 3

GENOTIPO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1A	24	55.8	55.8	55.8
	1B	11	25.6	25.6	81.4
	2	8	18.6	18.6	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

Tabla 4

RVS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	40	93.0	93.0	93.0
	NO	3	7.0	7.0	100.0
	Total	43	100.0	100.0	

Figura 1

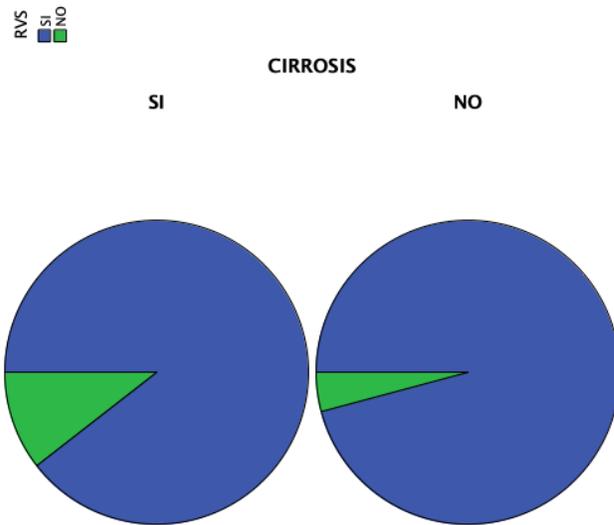
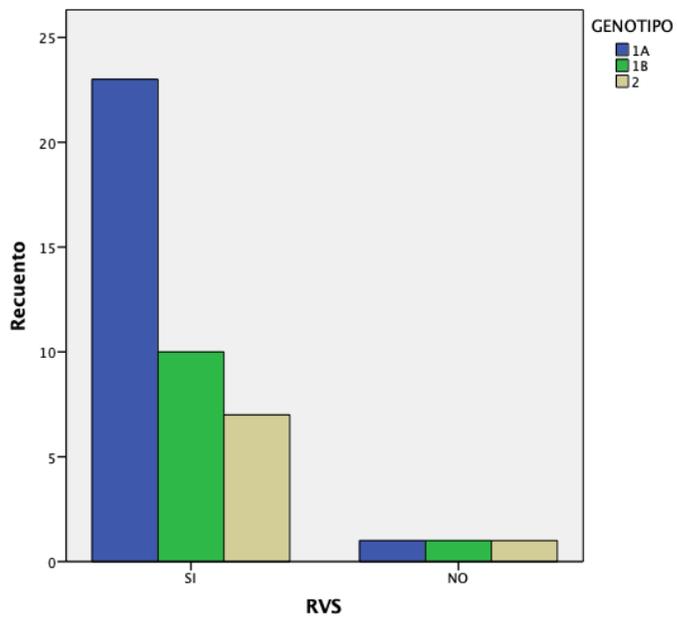


Figura 2



DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio en cuanto a efectividad, se refleja en una tasa de curación del 93%, destacando ser ésta un poco menor a lo reportado en la literatura internacional (>95%), oscilando entre 86%-100% según genotipo, presencia de cirrosis, mono infección o co-infección considerando el esquema utilizado.

Con una incidencia de efectos adversos del 39.5% siendo en la mayoría fatiga – dispepsia, sin necesidad de suspensión del tratamiento.

Encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre la efectividad (RVS) y la presencia de cirrosis ($p < 0.05$). Así como, una significancia para la variable independiente de co-infección por VIH ($p < 0.05$), aunque en nuestra población no hubo muchos pacientes co-infectados.

Los esquemas de AAD fueron analizados y autorizados en oficinas centrales del ISSSTE enviando respuesta vía electrónica para surtir la farmacia del hospital con los medicamentos aprobados, asociados a la evaluación del médico tratante a cargo del paciente, requiriendo cambio del esquema en 8 de los pacientes autorizados.

Entre las limitaciones del estudio cabe destacar el número limitado de pacientes en que se obtuvo la autorización para tratamiento y los resultados de RVS a las 12 semanas siendo el nuestro un estudio prospectivo en vigilancia continuar por parte de nuestras clínicas del hospital regional, en espera de resultados de los demás pacientes cumpliendo actualmente esquema de tratamiento y vigilancia para evaluar la RVS.

Durante el paso del tiempo del estudio los esquemas de AAD se han modificado para tener en nuestra institución medicamentos más efectivos con requerimiento de uso más cortos.

CONCLUSIONES

Con las limitaciones actuales de lo heterogéneo en nuestra serie de casos, se muestra la práctica habitual de una institución como la nuestra, siendo que los nuevos AAD presentan un perfil de seguridad y efectividad elevado, cerca de lo reportado con la literatura mundial, sin embargo, hay que tener en cuenta la necesidad del apego con los esquemas aprobados en la literatura mundial de diversas instituciones, así como de nuestro país, en vigilancia estrecha de las necesidades de nuestros pacientes, las interacciones farmacológicas, co-infecciones, cirrosis y eventos adversos.

BIBLIOGRAFIA

1. K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A.D. Flaxman, S.T. Wiersma. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.*, 57 (2013), pp. 1333-1342
2. Treatment of hepatitis C virus with direct-acting antivirals: Practical aspects and current situation. *Revista Clínica Española.* Volume 218, Issue 1, January–February 2018, Pages 29-37
3. Barrajón Pérez L, Soler Company E, Lorente Fernández L, Pérez Pons J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia (España).
4. Janus Christian Jakobsen, Emil Eik Nielsen, Ronald L Koretz, Christian Gluud. Do direct acting antivirals cure chronic hepatitis C? *BMJ* 2018; 361
5. David Kershenobich, et al. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *Salud pública Méx.* 2011
6. Moyer VA. Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):349-357.
7. Schmidt AJ, Falcato L, Zahno B, et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection?. *BMC Public Health.* 2014;14(1):3.
8. AASLD/IDSA HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;(62):932-954.
9. 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).
10. Manns, M. P. & von Hahn, T. Novel therapies for hepatitis C — one pill fits all? *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 595–610 (2013).
11. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161–76.
12. Arturo Panduro, MD, PhD; Griselda Escobedo Melendez, MD; Nora A Fierro, PhD; Bertha Ruiz Madrigal, PhD; Eloy Alfonso Zepeda-Carrillo, M Sc; Sonia Román, PhD. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública de Mex Vol. 53 supl.1 Cuernavaca Ene.2011*