



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

"Cinética viral y cambios en la elastografía de transición hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus de Hepatitis C Genotipo 1 tratados con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

**DR. JAVIER ALAN DECANINI TREVIÑO**

TUTOR DE TESIS:

**DR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ AVILA**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2017



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.

“Cinética viral y cambios en la elastografía de transición hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus de Hepatitis C Genotipo 1 tratados con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina.”

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**

Director de Enseñanza

---

**Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz**

Profesor titular del curso de Gastroenterología

---

**Dr. Luis F. Uscanga Domínguez**

Jefe del departamento de Gastroenterología

---

**Dr. Juan Francisco Sánchez Avila**

Tutor de Tesis

Agradecimientos:

A mi familia, mi esposa Karen y mi hijo Rodrigo por siempre estar a mi lado y acompañarme en todos mis sueños. Por su esfuerzo y sacrificio. Sin ustedes esto no sería posible.

A mis papas, quienes me han impulsado a salir adelante y siempre me han ayudado en esta difícil profesión.

A mi tutor, el Dr. Francisco Sánchez Ávila por el apoyo para poder realizar este proyecto.

INDICE	Pág.
I. MARCO TEÓRICO	5
1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
3. Epidemiología	9
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III. JUSTIFICACIÓN	10
IV. OBJETIVO GENERAL	10
V. METODOLOGÍA	11
1. Diseño del estudio	11
2. Pacientes	11
3. Criterios de inclusión	11
4. Criterios de exclusión	12
5. Tamaño de la muestra	12
6. Grupos de estudio	12
VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
VII. RESULTADOS	16
VIII. DISCUSIÓN	27
IX. CONCLUSIONES	30
X. REFERENCIAS	31

## I. MARCO TEÓRICO

### 1. Introducción

El virus de hepatitis C (VHC) es un RNA virus, de los principales causantes de enfermedad hepática a nivel mundial. Estimaciones recientes reportan que mas de 115 millones de personas con infección de VHC, de los cuales 75 millones tienen infección activa.<sup>1</sup> Con 350,000 muertes al año debido a esta enfermedad, y hasta un 75% de enfermos sin saber que han sido contagiados. La hepatitis crónica por VHC es una causa importante de cirrosis, carcinoma hepatocelular, hepatopatía terminal y de trasplante hepático.<sup>2</sup>

El mecanismo de transmisión del virus de hepatitis C incluye transfusiones sanguíneas previo a 1995, uso de drogas intravenosas, transmisión perinatal, múltiples parejas sexuales, homosexuales, infección por VIH, uso de sustancias ilícitas, infección por virus de hepatitis B, hemodiálisis, tatuajes y personal de la salud.<sup>3</sup> Hasta un 75% de la población infectada, se debe a una transfusión sanguínea previa a 1995.<sup>4</sup>

Existen varios genotipo del virus de hepatitis C, desde el genotipo 1 hasta el genotipo 7, siendo el genotipo 1 el más prevalente a nivel mundial y el más difícil de tratar con los esquemas basado en PegInterferon. Previamente el tratamiento de elección para el VHC era con PEGinterferon y ribavirina por 24 a 48 semanas de acuerdo a genotipo. Sin embargo, a pesar de que por muchos años, se ha utilizado este tratamiento, no representa el tratamiento ideal debido a la poca tasa de respuesta viral sostenida, siendo solo de alrededor de 60%. No solo tiene una baja tasa de éxito, sino también efectos adversos significativos que incluyen: fatiga, anemia y cefalea. Por este motivo la tendencia en la actualidad se inclina hacia el uso de agentes antivirales de acción directa.<sup>5</sup>

Desde el 2013, existen tratamientos para el genotipo 1 diferentes al PEGinterferon, como:

- Boceprevir
- Telaprevir
- Simeprevir
- sofosbuvir/ledipasvir.
- Sofosbuvir/daclatasvir.
- Elbasvir/gazoprevir.
- sofosbuvir/velpatasvir.
- Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
- Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir.<sup>6</sup>

## 2. Antecedentes

Los nuevos agentes antivirales de acción directa han cambiado de forma radical la terapia de la infección por virus de hepatitis C, con altas tasas de respuesta viral y a sus pocos efectos adversos. Desde su disponibilidad en el 2013, son el tratamiento actual para el virus de hepatitis C en todos sus genotipos.<sup>7</sup>

Los primeros agentes utilizados, fueron los inhibidores de proteasa NS3, como simprevir y boceprevir, con respuesta viral sostenida en genotipo 1 de 79% en no cirróticos y 74% en cirróticos. Posteriormente, los inhibidores NS5A (ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir), los inhibidores de nucleótido NS5B (sofosbuvir) y los inhibidores no nucleótido NS5B (dasabuvir).<sup>8</sup>

El Viekira Pak, (paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir) es el tratamiento de elección en genotipo 1. El uso de ribavirina concomitante, depende del grado de fibrosis hepática, buscando mejorar la respuesta viral sostenida.<sup>9</sup>

Se tiene experiencia con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir, en el 2013 Feld JJ et al. demostraron una respuesta viral sostenida de 95% en pacientes no cirróticos genotipo 1a y 92% en genotipo 1b posterior a un tratamiento de 12 semanas. Esto en pacientes vírgenes a tratamiento para virus de hepatitis C.<sup>10</sup>

Zeuzem S et al. utilizaron paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir en pacientes no cirróticos con falla al tratamiento previo PEGinterferon y ribavirina. Se demostró respuesta viral sostenida en un 96% en pacientes con recaída, 100% en respuesta parcial y 95% de los pacientes sin respuesta con el tratamiento previo. Por lo que no se observó diferencia en el manejo, a pesar del uso previo con PEGinterferon y ribavirina.<sup>11</sup>

En México, existe experiencia con el uso de agentes antivirales de acción directa en pacientes genotipo 1. Chrino-Sprung RA et al. trataron a 81 pacientes en un estudio multicéntrico, de los cuales 30 pacientes recibieron paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir. Se demostró una respuesta viral sostenida del 98%, incluyendo pacientes cirróticos y con tratamiento previo.<sup>12</sup>

Existe evidencia del uso de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir en pacientes cirróticos Child A sin descompensación como sangrado variceal, ascitis, encefalopatía hepática o hepatocarcinoma, así como trasplante hepático con un grado de fibrosis F2 o menor.<sup>13</sup> Su uso se encuentra contraindicado en pacientes con cirrosis avanzada ya que se han reportado casos de descompensación hepática y muerte.<sup>14</sup>

El estándar de oro para determinar la fibrosis hepática es la biopsia hepática. La biopsia tiene sus desventajas al ser un procedimiento invasivo, con complicaciones potencialmente severas. La

muestra obtenida representa solo una pequeña visualización del hígado y tiene una discrepancia interobservador de hasta un 50%.<sup>15</sup>

El método no invasivo de elección para determinar el estado de fibrosis hepática, es la elastografía de transición hepática, en donde se mide la velocidad de una sonda elástica de baja frecuencia (50Hz) que se propaga a través del hígado. Esta velocidad está directamente relacionada a la rigidez del tejido, entre más rígido sea el tejido más rápido se propaga la onda. El método se realiza con el paciente en decúbito supino, con el brazo derecho elevado para facilitar el acceso hacia el lóbulo hepático en el lado derecho. La sonda se pone en contacto con la piel en el espacio intercostal en donde a 6cm de profundidad se localiza una porción del hígado. Se toman las medidas las cuales son reportadas en kilopascales (kpa), lo cual indica el grado de fibrosis. Se determina este grado de acuerdo a una escala, en donde F0 se considera como hígado normal y F4 como fibrosis avanzada.<sup>15</sup>

Las ventajas de la elastografía de transición hepática son la duración del estudio, menos de 5 minutos, es ambulatorio y no es difícil dominar la técnica. Sin embargo el estudio cuenta con variabilidad interobservador y limitaciones en pacientes con obesidad, inflamación, colestasis e ingesta previa de alimentos.<sup>15</sup>

Existen valores de corte para determinar la rigidez hepática en el estudio de elastografía de transición hepática, con <7kpa (F0-F1), 7-11kpa (F2), 11-14 kpa (F3) y >14 (F4). Teniendo un valor predictivo positivo de 70.2% para F1, 60% para F3 y 70% para F4, y un valor predictivo negativo de 81% para F1, 96% para F3 y 100% para F4.<sup>15</sup>

La determinación del grado de fibrosis hepática es fundamental para tomar una decisión de cual agente a utilizar, el tiempo de tratamiento y el grado de respuesta viral sostenida que se obtendrá posterior al tratamiento.<sup>11</sup>

Se ha demostrado que existe una relación entre el uso de agentes antivirales de acción directa y la disminución de la fibrosis hepática en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. Elsharkawy et al. observaron disminución de la fibrosis hepática (14.1 kpa a 11.2 kpa) en 337 pacientes por medio de elastografía de transición posterior un tratamiento con sofosbuvir.<sup>16</sup> Yoshishiko et al. comprobaron disminución en la fibrosis hepática por elastografía de impulso y biopsia hepática en pacientes genotipo 1 tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir.<sup>17</sup>

En México, Betancourt-Sánchez et al. demostraron la disminución del grado de fibrosis posterior al tratamiento con agentes antivirales directos en pacientes con virus de hepatitis C. En donde 29 pacientes genotipo 1, incluyendo algunos cirróticos, tuvieron regresión de la fibrosis posterior al tratamiento.<sup>18</sup>



Kwo PY et al. observaron la eficacia del tratamiento antiviral en pacientes con antecedente de trasplante hepático en genotipo 1, en donde a 34 pacientes sin fibrosis post trasplante se les dio este medicamento, encontrando respuesta viral sostenida en 97% de los pacientes, sin la necesidad de suspender el tratamiento en ningún paciente.<sup>19,20</sup>

Existen varios factores asociados al virus, que se han asociado con resistencia al tratamiento con los agentes antivirales directos. La variabilidad genética viral, es lo que se relaciona con la respuesta al tratamiento. En el genotipo 1a, existe el polimorfismo q80k de la proteína NS3 que cuando se encuentra presente, se observa una mayor resistencia a simeprevir, un inhibidor de proteasa NS3. La respuesta viral sostenida en los pacientes con el polimorfismo es de 40%, y la prevalencia del polimorfismo en genotipo 1a es del 27%.<sup>21</sup>

Las citosinas son un mecanismo de defensa para el huésped, al producir un efecto antiinflamatorio que confiere daño tisular y protección antiviral. La síntesis de citocinas depende de varios factores genéticos, en donde pueden existir varias mutaciones. Por ejemplo, el interferon lambda tipo III se constituye de tres moléculas, IL29, IL28A e IL28B. El gen del IL28B tiene un polimorfismo que se asocia con la capacidad de respuesta inmune. Existen 3 polimorfismos CT, CC, TT, siendo el polimorfismo TT el que mas se asocia con resistencia al tratamiento con PEGinterferon y ribavirina, y el polimorfismo CC el asociado a mejor respuesta virológica. En México existe una prevalencia del 24% con polimorfismo CC en la interleucina IL28B.<sup>22</sup>

Los agentes antivirales de acción directa se asocian a altas tasas de respuesta viral sostenida y poca resistencia o falla en el tratamiento. No se han documentado marcadores o polimorfismos que se asocien a resistencia y poca respuesta durante el tratamiento.<sup>23</sup>

### **3. Epidemiología**

En Latinoamérica, existe un incremento en la prevalencia de la enfermedad en los grupos de edad de los 55 a 64 años. En 2007, se reportó que la cirrosis hepática es la 5ta causa de muerte, y aproximadamente un 50% se deben a infección por virus de hepatitis C.<sup>24</sup>

En México, el virus de hepatitis C es considerado un problema relevante de salud pública. En una revisión sistemática del 2008 se determinó la prevalencia del virus de hepatitis C en México. Con base a los estudios en sujetos donadores voluntarios de sangre, la prevalencia estimada 1-2.5% en la población general, en los profesionales de la salud se encontró un 2% de prevalencia. El genotipo más prevalente fue el genotipo 1 (30-80%), siendo el subtipo 1b el de mayor prevalencia (11-61%). Los factores de riesgo que se encontraron con mayor asociación a la infección fueron transfusión sanguínea y relaciones sexuales sin método de protección.<sup>24</sup>

Se estima que teniendo una población de 120 millones de habitantes, 1,652,000 personas están infectados con virus de hepatitis C con una incidencia de 19,300 casos por año. Dentro de este grupo, un 85% de las personas tienen hepatitis crónica, sin embargo la mitad de estas personas desconocen que tienen la infección por virus de hepatitis C.<sup>24</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cirrosis hepática por virus de hepatitis C es una enfermedad que tiene gran morbi mortalidad, por lo que disminuye sustancialmente la expectativa de vida, siendo esto un problema grave para el sistema de Salud en México. En la actualidad, existe poca experiencia en México, del uso de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir en pacientes con virus de hepatitis C genotipo 1.

## **III. JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que a nivel mundial, se han observado varios reportes de la experiencia con el tratamiento de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir, en México son pocos los estudios que demuestren la eficacia de este tratamiento en pacientes con genotipo 1. Se desconoce la asociación entre la respuesta viral y las variantes genéticas, polimorfismo q80k y mutación IL28B, en estos pacientes.

La finalidad del tratamiento, es evitar la progresión de la enfermedad hepática. Determinar la fibrosis hepática es fundamental previo al administrar el tratamiento con agentes antivirales directos. Hasta el momento, solo existe un estudio en México donde se hayan evaluado los cambios en la elastografía de transición hepática con pacientes genotipo 1 tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir.

## **IV. OBJETIVO GENERAL**

Describir la cinética viral y los cambios post tratamiento en la elastografía hepática, así como las variables genéticas y virales en un grupo de pacientes mexicanos con diagnostico de Hepatitis crónica por VHC genotipo 1 tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

## **V. METODOLOGÍA**

### **1. Diseño del estudio**

Es un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

### **2. Pacientes**

Los pacientes elegibles para este análisis fueron aquellos atendidos en la clínica de Hepatitis Viral del departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2016 y el 31 de Julio del 2017. La identificación de los pacientes se hizo en base a los que tuvieron diagnóstico de infección por virus de hepatitis C genotipo 1 y que fueron tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

### **3. Criterios de inclusión**

- a. Población mayor a 18 años de edad
- b. No fértil o utilizar método anticoncepción
- c. Pacientes con infección de Virus de Hepatitis C genotipo 1
- d. HCV RNA > 1000 UI/ml
- e. Comprender y adherirse al programa de visitas.
- f. Pacientes con expediente clínico completo.

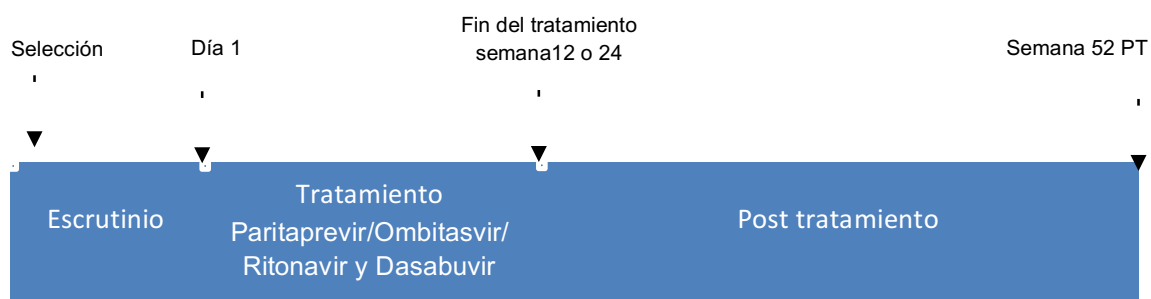
### **4. Criterios de exclusión**

- a. Embarazo
- b. Uso de medicamentos como carbamazepina, efavirenz, sildenafil, ergotamina, fenitoina, rifampicina, simvastatina o triazolam.
- c. Uso de inductores del citocromo p450
- d. Trasplante de órgano sólido
- e. Depuración de creatinina <30ml/min
- f. Albumina <2.8 g/dl
- g. Hemoglobina <10g/dl
- h. Plaquetas < 25,000 x mm<sup>3</sup>
- i. Bilirubina total > 3g/dl
- j. Child B o C
- k. Historia de decompensación hepática (sangrado variceal, ascitis, hepatocarcinoma, encefalopatía hepática)
- l. Expediente clínico incompleto
- m. Pacientes con virus de hepatitis C no genotipo 1

## 5. Tamaño de la muestra

Se incluyeron 14 pacientes en el estudio, los cuales fueron tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

## 6. Grupos de estudio



Se tomaron los pacientes bajo los criterios de inclusión con virus de hepatitis C genotipo 1 y se sometieron a tratamiento con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina.

Las citas y el seguimiento se llevo de la siguiente manera:

Actividad	Selección	Día 1	Semana 4	Semana 8	Fin de tratamiento	Semana 52 PT
Consentimiento informado	X					
Historia clínica	X	X				
Examen físico	X	X	X	X	X	X
EKG	X					
Prueba de embarazo	X					

BH, QS, PFH, Tiempos	<b>X</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>X</b>
HBsAg, Anti VHC, Anti VIH	<b>X</b>					
VHC genotipo	<b>X</b>					
Polimorfismo q80k	<b>X</b>					
IL 28B	<b>X</b>					
Elastografía de transición hepática	<b>X</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>X</b>

#### Citas y Seguimiento

1. Cita de escrutinio
2. Inicio de tratamiento
3. Semana 2 de tratamiento
4. Semana 4 de tratamiento
5. Semana 8 de tratamiento
6. Fin de tratamiento (semana 12 o semana 24)
7. Semana 52 post tratamiento

En cada cita se realizo una entrevista y exploración física y los siguientes estudios:

1. Pruebas de Funcionamiento Hepático
2. Biometría Hemática
3. Química Sanguínea
4. Perfil de hepatitis viral
5. HCV RNA
6. Elastografía de transición hepática basales.
7. Ultrasonido de hígado y vías biliares

Se explicaron las bases del estudio a los pacientes y se les entrego un consentimiento informado previamente autorizado por el comité de ética, para ser firmado por el paciente, el investigador y 2 testigos.

Se dio tratamiento de acuerdo a las guías de practicas clínicas de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para tratamiento de virus de hepatitis C, en donde se administró el tratamiento de la siguiente manera:<sup>6</sup>

<b>Paciente</b>	<b>Tratamiento</b>
Genotipo 1a	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 12 semanas
Genotipo 1b	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir por 12 semanas
Genotipo 1a con cirrosis	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 24 semanas
Genotipo 1b con cirrosis	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 12 semanas
Paciente post trasplantado (F0-F2)	Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 24 semanas

Las tomas de laboratorio durante todas las citas fueron tomadas por el mismo químico, dentro del Laboratorio de Gastroenterología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán.

La elastografía hepática se realizó siempre en todas las citas por el mismo operador, utilizando el dispositivo Fibroscan (Echosens 502 Touch, Paris, Francia) usando una sonda mediana o extra grande cuando el índice de masa corporal del paciente fue >30.

El ultrasonido de hígado y vías biliares siempre se realizó por el mismo equipo de radiología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición Salvador Zubirán.

## **VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis estadístico, se utilizó estadística descriptiva. Para las variables categóricas y binarias utilizamos frecuencias absolutas, frecuencias relativas, moda y mediana. Las variables dimensionales se describen en moda, mediana y promedio, según su distribución.

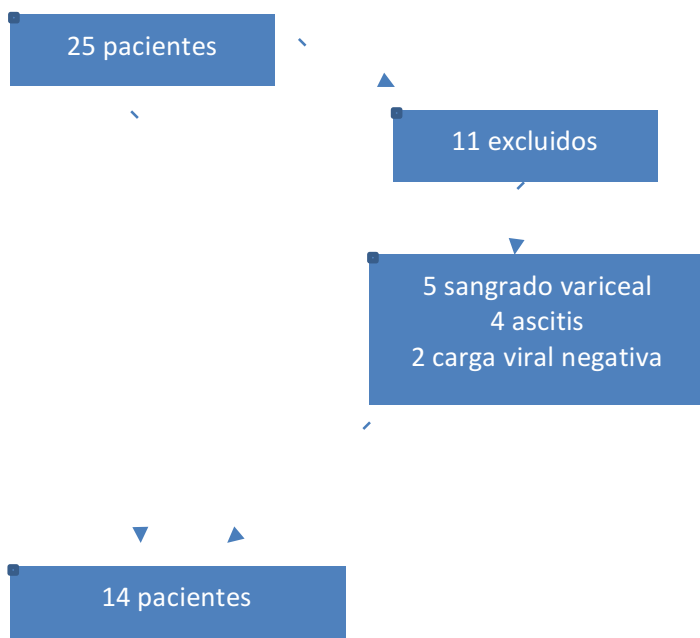
Como medidas de variación se utilizaron intervalos intercuartilares, intervalos mínimo - máximo y desviación estándar. Para las pruebas de asociación en las variables cualitativas se utilizó prueba de T student. Se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para la correlación de las variantes cuantitativas en el análisis univariado, así como la prueba de Friedman para el multivariado.

También se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), para la comparación de las variables cuantitativas. El límite de significancia para todos los análisis se definió como un valor de  $p < 0.05$ .

Los diferentes análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 22.



## VII. RESULTADOS



Se recabo un total de 25 pacientes genotipo 1, candidatos para recibir tratamiento con Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir. De estos, 11 fueron excluidos, 5 por antecedente de sangrado variceal, 4 con ascitis y 2 de ellos con carga viral negativa debido al tratamiento previo. Por lo tanto obtuvimos un total de 14 pacientes para realizar el estudio y administrar el tratamiento.

Los datos demográficos de los pacientes pueden ser observados en la Tabla 1. De los 14 pacientes, hubo un total de 8 hombres (57%) y 6 mujeres (42%), con un promedio de edad de 52.6 años  $\pm$  11.5 años. Los pacientes presentaron algunas comorbilidad, siendo la mas común hipertensión arterial en 3 pacientes (21%), Diabetes Mellitus tipo 2 en 2 de los pacientes (14%), 1 paciente con hemocromatosis (7.1%), otro con crioglobulinemia (7.1%), así como un paciente con tuberculosis latente (7.1%) y uno con glomerulonefritis (7.1%).

El genotipo mas encontrado en estos pacientes fue el genotipo 1b, que se encontró en 9 de los pacientes (65%) y 5 de los pacientes con genotipo 1a (35%). 4 de los 14 pacientes tienen antecedente de trasplante hepático previo a recibir el tratamiento (28%). 10 de los pacientes (71%), recibieron previamente tratamiento con PEGinterferon y ribavirina. Mientras que 4 pacientes

(28%) son vírgenes a tratamiento antiviral. De estos 10 pacientes con tratamiento previo, 5 de ellos fueron no respondedores, 4 tuvieron recaída posterior al tratamiento previo y 1 paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a anemia.

Tabla 1.

CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS	
Genero	Masculino 8 (57%) Femenino 6 (42%)
Edad	52.6 ± 11.5
Comorbilidades	TB latente 1 (7.1%) Hipertensión arterial 3 (21%) Diabetes Mellitus 2 (14%) Hemocromatosis 1 (7.1%) Crioglobulinemia 1 (7.1%) Glomerulonefritis 1 (7.1%)
Genotipo	1b 9 (65%) 1a 5 (35%)
Trasplante hepático	4 (28%)
Tratamiento previo	10 (71%)
Respuesta previa	No respondedor 5 (35%) Recaída 4 (28%) Reaccion adversa 1 (7.1%)
Fibrosis	F4 7 (50%) F1 6 (42%) F2-F3 1 (7.1%)
Polimorfismo q80k	4 (28%)
Polimorfismo IL28b	CC 2 (14%) CT 8 (57%) TT 4 (28%)
Carga viral inicial	898, 306

Todos los pacientes se sometieron a elastografía de transición hepática basal previo al tratamiento, en donde se encontró que 7 de los 14 pacientes (50%) tuvieron F4 con fibrosis avanzada. 1 paciente (7.1%) con F2-F3 y 6 pacientes (42%) sin fibrosis previo al tratamiento con F0-F1 como resultado en la elastografía de transición hepática.

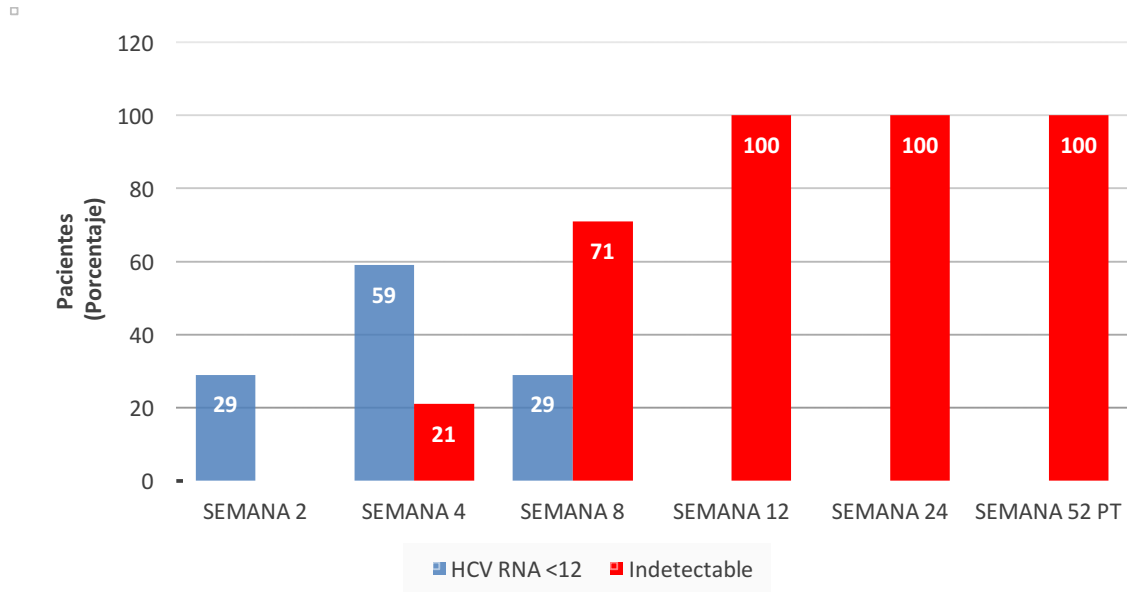
Se busco el polimorfismo q80k de la región NS3, en los pacientes con genotipo 1a y se encontró que 4 de los 5 pacientes con genotipo 1a presentaban este polimorfismo (80%). También en todos los pacientes genotipo 1, se busco el polimorfismo de la citocina IL28b, encontrando la

variante CT en 8 de 14 pacientes (57%). Las otras variantes como CC se encontró en 2 de los pacientes (14%) y la variante TT en 4 pacientes (28%).

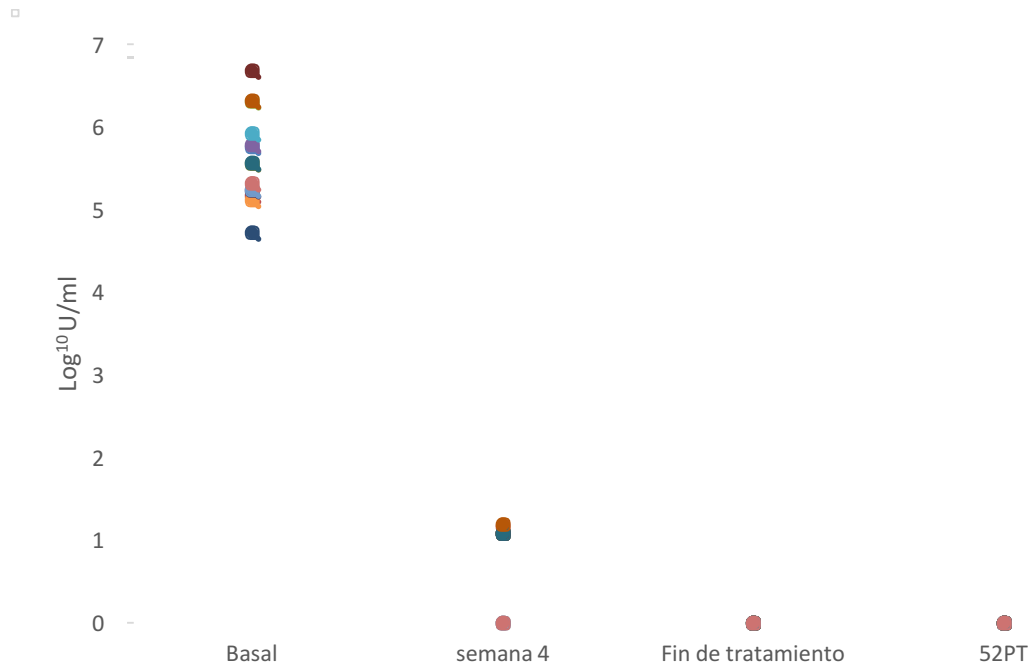
El promedio de HCV RNA inicial previo al tratamiento fue de 898, 306 copias/ml, log 5.6 UI/ml. El tratamiento administrado a los pacientes fue Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir sin ribavirina por 12 semanas en 2 de los 14 pacientes (14%). Seis pacientes recibieron Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 12 semanas (42%). Otros 6 pacientes (42%) recibieron Paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir con ribavirina por 24 semanas. El tratamiento se extendió a 24 semanas en 6 pacientes, 4 pacientes post trasplantados, 1 paciente con el antecedente de hepatocarcinoma y otro paciente genotipo 1a con cirrosis.

El HCV RNA de la semana 2 de tratamiento, fue <12 UI/ml en 3 pacientes (21%) y ninguno de los pacientes presento HCV RNA indetectable. A la semana 4 de tratamiento, 8 de los pacientes (57%) presentaron HCV RNA <12 UI/ml y 3 pacientes presentaron HCV RNA indetectable. En la semana 8 de tratamiento, 3 pacientes (21%) presentaron <12 UI/ml y 10 pacientes (71%) presentaron HCV RNA indetectable. A la semana 12 de tratamiento, 8 pacientes terminaron tratamiento, se encontró HCV RNA indetectable en todos los pacientes. HCV RNA indetectable en todos los pacientes para las semanas 24 de tratamiento, así como a la semana 52 post tratamiento. Esto se observa en la Grafica 1 y Grafica 2.

Grafica 1. Cinética del HCV-RNA durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas de seguimiento de 14 sujetos con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1.

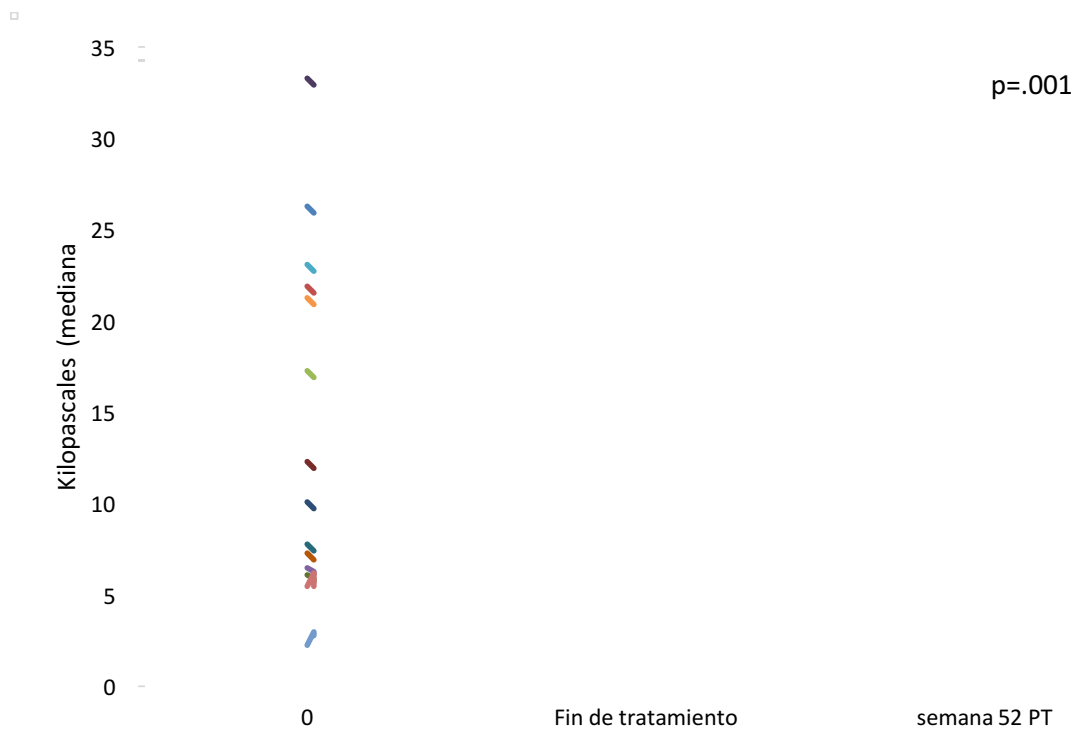


Grafica 2. Cinetica del HCV-RNA durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas de seguimiento de 14 sujetos con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C genotipo 1.



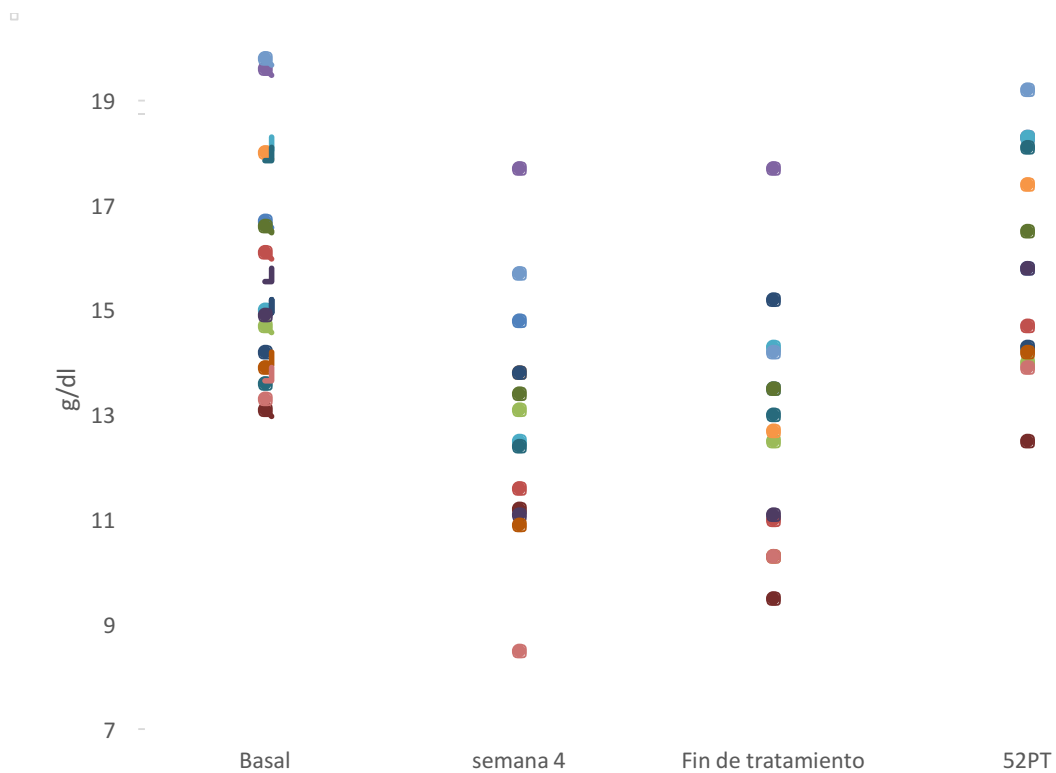
La mediana de la de elastografía en la cita previo al tratamiento fue 17.3 Kpa ± 9.3. Al termino de tratamiento, la mediana de elastografía fue 10.4 Kpa ± 5.4 (p=.01). A las 52 semanas post tratamiento, la mediana de elastografía fue 4.45 Kpa ± 4.6 (p=.03), y al comparar las 3 variables cuantitativas (p=.001). Lo siguiente se observa en la Grafica 2.

Grafica 2. Cambios en la elastografía hepática (expresada en Kilopascales) de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.



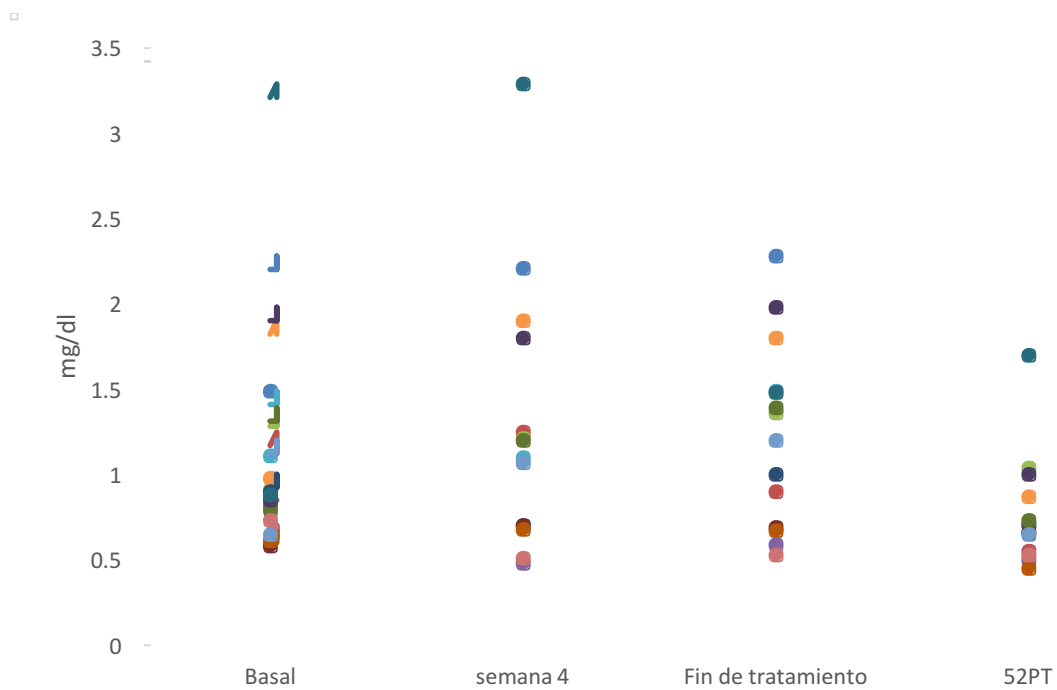
El promedio de hemoglobina al inicio del tratamiento fue de 15.6 g/dl, al termino del tratamiento fue de 12.77 y a la semana 52 post tratamiento con 15.92 g/dl ( $p < .001$ ). El valor mas bajo de hemoglobina que se registro fue de 8.5 g/dl, durante el tratamiento. El valor mas bajo ya 52 semanas posterior al tratamiento fue de 12.5 g/dl. Lo siguiente se observa en la Grafica 3.

Grafica 3. Cambios en la hemoglobina de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.



El promedio de bilirubina total previo al tratamiento en los 14 pacientes fue de 0.8 mg/dl, al terminar el tratamiento fue de 1.24 mg/dl y a las 52 semanas post tratamiento fue de .76 mg/dl ( $p < .001$ ). El valor mas alto de bilirubina fue de 3.29 mg/dl en un paciente durante la semana 4 del tratamiento. Lo siguiente es mostrado en la grafica 4.

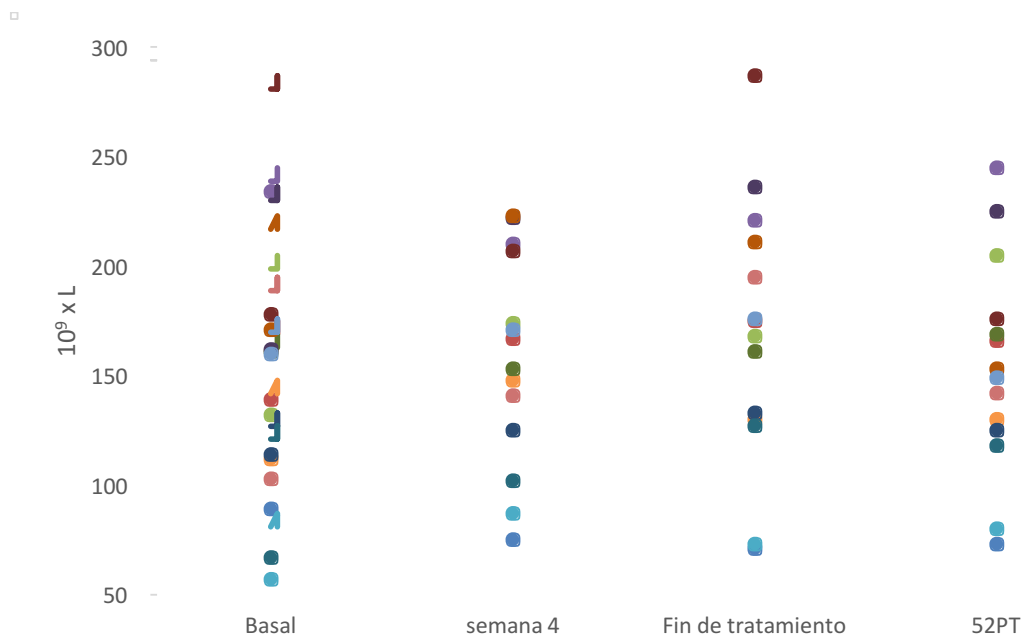
Grafica 4. Cambios en la bilirubina de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.





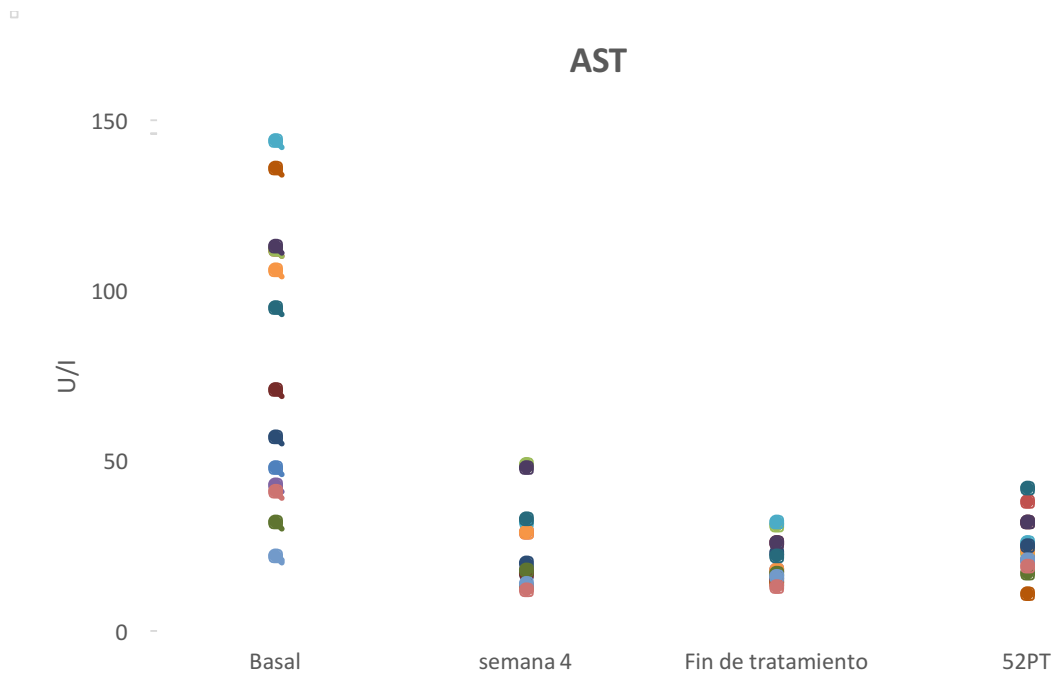
El promedio de plaquetas en la primera cita previo al tratamiento fue de 134,000 plaquetas/mcl. Al terminar el tratamiento el promedio plaquetas fue de 162,000 plaquetas/mcl y el promedio 52 semanas post tratamiento fue de 154,000 plaquetas/mcl ( $p < .001$ ). El valor mas bajo de plaquetas fue de 57,000 en un paciente con cirrosis previo a iniciar el tratamiento. Como se puede observar en la grafica 5.

Grafica 5. Cambios en las plaquetas de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.

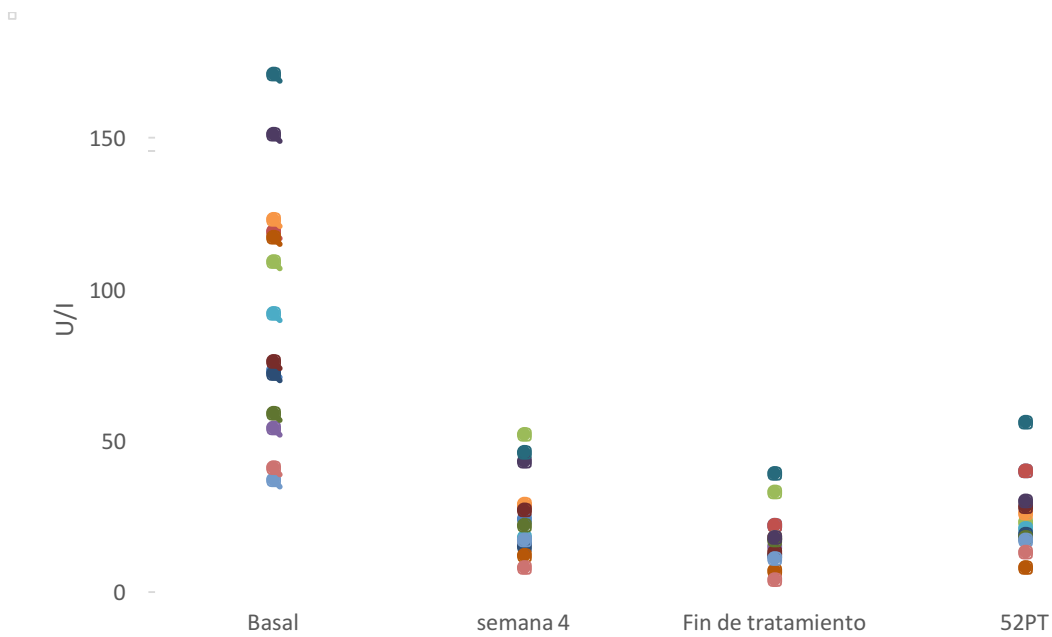


El promedio de alanin aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) basal previo al tratamiento fue de 92.42 UI/ml y 80.85 Ui/ml, respectivamente. Al terminar el tratamiento el promedio de ALT fue de 17.78 UI/ml y el de AST fue de 20.5 UI/ml ( $p < .001$ ). A la semana 52 post tratamiento el promedio fue de 25.5 UI/ml para ALT y 25.4 UI/ml para AST ( $p < .001$ ). El valor mas alto de ALT fue de 171 UI/ml y de AST 144 UI/ml, los dos valores por el mismo paciente al inicio de tratamiento. Lo siguiente se puede observar en la Tabla 6 y 7.

Grafica 6. Cambios en la AST de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.



Grafica 7. Cambios en la ALT de 14 sujetos durante el tratamiento con Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir y Dasabuvir +/- Ribavirina y a las 52 semanas post tratamiento.



Los efectos adversos reportados fueron 16, el mismo paciente podría tener mas de un evento reportado. Se reporto prurito en 7 pacientes (50%) durante el tratamiento, anemia en 3 pacientes (21%) e ictericia en 3 pacientes (21%). Neumonía, gastroenteritis y rinosinusitis en una sola ocasión (7.1%).

Tabla 2.

Efectos adversos	Pacientes
Anemia	3 (21%)
Ictericia	3 (21%)
Prurito	7 (50%)
Neumonía	1 (7.1%)
Gastroenteritis	1 (7.1%)
Rinosinusitis	1 (7.1%)

## VIII. DISCUSIÓN

Debido al reciente uso del tratamiento con agentes antivirales de acción directa, existen pocos estudios del seguimiento con este tratamiento a 52 semanas post tratamiento.

Se observó, pese a ser pocos pacientes, que los 14 pacientes tuvieron respuesta viral sostenida y mantuvieron esta respuesta a 52 semanas post tratamiento. El porcentaje de respuesta viral rápida, a las 4 semanas de tratamiento, fue de 78%, obteniendo la respuesta en 11 de los 14 pacientes tratados. En la semana 12 de tratamiento todos los pacientes se encontraban con HCV RNA indetectable.

La respuesta al tratamiento es semejante a los diferentes reportes en donde se ha utilizado paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir en pacientes con genotipo 1. En nuestro estudio la respuesta viral sostenida fue de 100% probablemente debido a ser solo 14 pacientes., Field JJ et al. encontraron una respuesta viral sostenida de 92% en pacientes con genotipo 1b y 95% en pacientes con genotipo 1a en pacientes vírgenes a tratamiento.<sup>12</sup> Zeuzen F et al. demostró en pacientes genotipo 1 con tratamiento previo PEGinterferon y ribavirina, una respuesta de 95%.<sup>11</sup>

Un alto grado de fibrosis y tener falla al tratamiento previo son factores de mal pronóstico para la respuesta a tratamiento.<sup>10</sup> Los pacientes tratados, contaban con factores asociados a falla al tratamiento. Diez pacientes, con antecedente de tratamiento con PEGinterferon y ribavirina sin respuesta y 7 pacientes cirróticos Child A. Estos antecedentes no impactaron en el desenlace post tratamiento de los pacientes.

Poordad F et al. demostraron una respuesta de 95% en pacientes con cirrosis Child A tratados con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir a pacientes con cirrosis Child A.<sup>12</sup> Field JJ et al. administraron el mismo tratamiento a pacientes cirróticos genotipo 1b, obteniendo respuesta viral sostenida fue de 100%.<sup>25</sup>

Se demuestra como el grado de fibrosis disminuye posterior al tratamiento antiviral. La fibrosis disminuyó desde un nivel de 17 Kpa hasta 4 Kpa, respectivamente. Los pacientes con F4 en la elastografía de transición también disminuyeron su grado de fibrosis posterior al tratamiento.

La disminución en los valores de Kpa en los pacientes con F4 previo al tratamiento, puede relacionarse a inflamación que sobrestime las medidas de la elastografía. En los ultrasonidos de seguimiento de estos pacientes, persisten los cambios en la morfología del hígado compatibles con cirrosis hepática. La disminución en el grado de fibrosis por elastografía, no cambia el estado cirrótico del paciente. Se demuestra que los pacientes cirróticos pueden disminuir los valores de la elastografía debido a la inflamación hepática.

Se han descrito polimorfismos asociados a pobre respuesta al tratamiento con PEGinterferon y ribavirina, como lo son el polimorfismo q80k y el polimorfismo IL28B.<sup>21,22</sup> No se ha demostrado si los polimorfismos disminuyen la respuesta con los nuevos antivirales de acción directa.

Se encontró una prevalencia de 80% del polimorfismo q80k en pacientes con genotipo 1a, no se encontró resistencia al tratamiento en ninguno de estos pacientes. El polimorfismo q80k, de la proteína NS3 se relaciona con resistencia a tratamientos con simprevir y el boceprevir. No se asocian a falla al tratamiento con el uso de paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir, en donde hubo una respuesta viral sostenida de 100%.

La mutación IL28B se encuentra en el interferón gamma de la respuesta inmune del huésped, tiene 3 variantes, CC, CT y TT. La variante CC, predice mejor respuesta inmune y una respuesta viral sostenida con PEGinterferon y ribavirina.<sup>22</sup> Solo se observó la variante CC en 2 pacientes, la respuesta viral sostenida fue 100%. En los nuevos tratamientos con agentes antivirales de acción directa, la mutación IL28B no será un factor que se asocie a respuesta al tratamiento.

Welzel TM et al. administraron paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir sin ribavirina por solo 8 semanas a pacientes con genotipo 1b sin cirrosis y sin tratamiento previo, obteniendo una respuesta viral sostenida en 98%.<sup>26</sup> Existe evidencia que demuestra un éxito similar en la respuesta viral sostenida con la administración del tratamiento por 8 semanas. Al iniciar nuestra

intervención, la recomendación de duración del tratamiento era de 12 semanas,<sup>6</sup> por lo tanto en los pacientes no se ha podido replicar los resultados con solo 8 semanas de tratamiento.

Se observaron resultados favorables con el tratamiento en los pacientes post trasplantados. Los 4 pacientes tuvieron tolerancia al tratamiento y respuesta viral sostenida. Los pacientes con trasplante hepático presentan un reto de tratamiento debido al uso concomitante de inmunosupresores, que afectan los niveles séricos de los antivirales.. Kwo PY et al. administro tratamiento por 24 semanas a pacientes post trasplantados obteniendo una respuesta viral sostenida de 97%.<sup>19</sup> El paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir demuestra ser efectivo y tolerable en los pacientes con antecedente de trasplante hepático.

El efecto secundario mas común encontrado fue prurito, presentándose hasta en la mitad de los pacientes. Posteriormente anemia e ictericia, la anemia se presento en los pacientes que fueron tratados con ribavirina. Tres pacientes requirieron de ajuste en la dosis de ribavirina. Ningún paciente suspendió el tratamiento. Se presento un evento adverso de seriedad en un paciente post trasplantado, neumonía por criptococo, que requirió hospitalización. La neumonía en este paciente se debió al estado de inmunosupresión del paciente post trasplantado y no al tratamiento antiviral. Se concluye que el paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir es seguro y tiene pocos eventos adversos serios.<sup>27</sup>

Las principal ventaja del estudio es utilizar la elastografía de transición hepática y valorar la disminución de la fibrosis en los pacientes bajo tratamiento. Se obtuvo un seguimiento importante al 52 semanas post tratamiento, manteniendo un HCV RNA indetectable. Se valoro la influencia en el tratamiento de los marcadores de resistencia como el polimorfismo q80k y la mutación IL28B.

El tamaño de la muestra es una desventaja, con solo 14 pacientes. Es una muestra pequeña que dificulta crear una relevancia estadística. A consecuencia de tener pocos pacientes, se obtuvo el 100% de respuesta viral sostenida y solo un efecto adverso de seriedad. Es necesario replicar estos resultados en un mayor numero de pacientes.

## **IX. CONCLUSIONES**

El esquema con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir se asoció con una cinética viral favorable y una carga viral indetectable a la semana 52 PT en todos los sujetos incluidos.

Obteniendo una mejoría en los parámetros de la elastografía de transición hepática, sobretodo al año posterior al tratamiento. No se observó ningún efecto del polimorfismo de I128B o de la mutación Q80K sobre el tipo de respuesta viral.

En nuestra población, el paritaprevir/ombitasvir/ritonavir y dasabuvir es un medicamento con alta efectividad, pocos efectos secundarios y eventos adversos. Los pacientes cirróticos, antecedente post trasplantados y manifestaciones extrahepáticas pueden ser tratados, teniendo buenos resultados.

## X. REFERENCIAS

1. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17006.
2. Raedler, L. *Viekira Pak (Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir Tablets; Dasabuvir Tablets): All-Oral Fixed Combination Approved for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection*. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8:142-7.
3. Klibanov, O, Gale, SE, Santevechi, B, et al. *Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Tablets for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection*. *Ann Pharmacother*. 2015; 49:566-81.
4. Sanchez-Avila JF, Dehesa-Violante M, Mendez-Sanchez M et al. *Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection*. *Ann Hepatol*. 2015; 14: 5-48.
5. Thompson AJ, Holmes JA, Ferenci P, et al. *Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir*. *Aust Presc*. 2016; 39: 141-143.
6. *EASL Recommendations for treatment of the liver*. *J Hepatol*. 2015; 63:199-236.
7. Levanter Roberts M, Hammerman A, Brufman A et al. *Effectiveness of dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus in clinical practice: A population-based observational study*. *PLoS one*. 2017; 12: e0176858.
8. Deeks, ED. *Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir Plus Dasabuvir: A Review in Chronic HCV Genotype 1 Infection*. *Drugs*. 2015; 75: 1027-38.
9. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J et al. *ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with or without Ribavirin for HCV*. *N Eng J Med* 2014; 370:1983-92.
10. Field JJ, Kowdley KV, Coakley E et al. *Treatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin*. *N Eng J Med*. 2014; 370: 1594-603.
11. Zeuzem S, Jacobson JM, Baykal T et al. *Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin*. *N Eng J Med*. 2014; 370: 1604-13.
12. Poordad F, Hezode C, Trinh C et al. *ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis*. *N Eng J Med*. 2014; 370: 1973-82.
13. Chirino-Sprung RA, Dehesa M, Wolpert E et al. *Chronic Hepatitis C Treatment with Direct Acting Antiviral Agents in a Real Life Setting*. *Rev Inves Clin*. 2017; 68: 201-9.
14. *FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie*. [online] Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm> [Accessed 16 Aug. 2017].
15. Geng XX, Huang RG, Lin JM et al. *Transient elastography in clinical detection of liver cirrhosis. A systematic review and metanalysis*. *Saudi J of Gastroenterol*. 2017; 22: 294-303.
16. Elsharkawy A, Abdel Alem S, Fouad R et al. *Changes in Liver stiffness measurements and Fibrosis scores following Sofosbuvir based treatment regimens without Interferon*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017.



17. Tashi Y, Hirai T, Kojima J et al. Liver stiffness reduction correlates with histological characteristics of Hepatitis C patients with sustained virological response. Liver Int. 2017.
18. Betancourt-Sanchez, F. Alfaro-Rivera CH, Corona-Melendez JC et al. Regression of cirrhosis and hepatic fibrosis in patients with Hepatitis C chronic infection in sustained viral response evaluated with transient elastography. Ann Hepatol. 2017; 16: 666.
19. Kwo P, Mantry PS, Coakley E et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. N Eng J Med. 2014; 371: 2375-82.
20. Lung Y, Chen YL, Huang CL et al. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir with ribavirin for treatment of recurrent chronic hepatitis C genotype 1infection after liver transplantation: Realworld experience. J Formos Med Assoc. 2017.
21. Ruggero T, Proietti A, Bogloine L et al. Predominance of hepatitis C virus Q80K among NS3 baselineresistance-associated amino acid variants in direct antiviralagent-naive patients with chronic hepatitis: single-centre experience. Arch Virol. 2015; 160: 2881-5.
22. Daneshbar M, Nikbin M, Talebi S et al. Role of IL28-B Polymorphism (rs12979860) on Sustained Virological Response to Pegylated Interferon/Ribavirin in Iranian Patients With Chronic Hepatitis C. Iran Red Crescent Med Jour. 2016; 18: e28566
23. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV et al. ABT-450, Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Achieves 97% and100% Sustained Virologic Response With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Patients With HCV Genotype 1b Infection. Gastroenterology. 2014; 147: 359-365.
24. Santos-Lopez G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V et al. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: A systematic review. J Infect. 2008; 56: 281-90.
25. Field JJ, Moreno C, Trihn R et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/rand dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol 2016; 64: 301-7.
26. Welzel, TM, Asselah T, Dumas EO et al. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017; 2: 494-500.
27. Wu SY, Faire B, Gane E et al. Drug Induced Pneumonitis Secondary to Treatment with Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir (VIEKIRA PAK) for Chronic Hepatitis C: Case Report of an Unexpected Life-Threatening Adverse Reaction. Case rep med. 2017; 2017: 4895736.