



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C  
CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN  
PACIENTES POSTRASPLANTADOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.  
EXPERIENCIA EN VIDA REAL**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. ERIC KAUFFMAN ORTEGA**

**TUTORES DE TESIS**

**DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ  
DR. EDUARDO CARRILLO  
MARAVILLA**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2018**



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.

Título de tesis

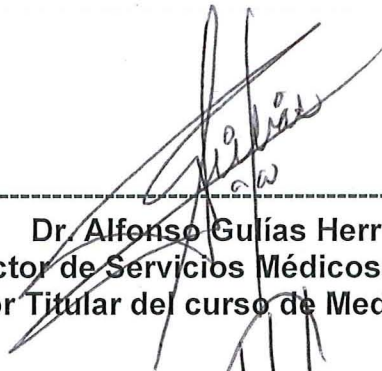
**TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C  
CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA DE SEGUNDA GENERACIÓN EN  
PACIENTES POSTRASPLANTADOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.  
EXPERIENCIA EN VIDA REAL**



-----  
**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
**Director de Enseñanza del INCMNSZ**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



-----  
**Dr. Alfonso Guías Herrero**  
**Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ**  
**Profesor Titular del curso de Medicina Interna**



-----  
**Dr. Ignacio García Juárez**  
**Médico adscrito de Gastroenterología del INCMNSZ**  
**Tutor de Tesis**



-----  
**Dr. Eduardo Carrillo Maravilla**  
**Médico Adscrito de la Dirección de Medicina del INCMNSZ**  
**Tutor de tesis**

## INDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico.....	5
3. Justificación.....	8
4. Objetivos.....	9
5. Material y métodos.....	9
6. Resultados.....	10
7. Discusión.....	13
8. Conclusiones.....	14
9. Referencias.....	15

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Previo a la era de los agentes virales de acción directa (AAD), la infección por virus de hepatitis C, llevaba a una disminución de la sobrevida en los pacientes pos-trasplantados comparado con otra causa de trasplante hepático. Actualmente con las terapias de segunda generación, los pacientes pos-trasplantados pueden alcanzar tasas de respuesta viral sostenida de casi el 100%, con un adecuado perfil de seguridad. Tratar a éste grupo de pacientes, cobra relevancia ya que la recurrencia es universal y tienen aproximadamente 30% de posibilidades de ser nuevamente cirróticos a 5 años, si no lo reciben.

**Material y Métodos:** Se analizó de forma retrospectiva la información socio-demográfica, clínica y bioquímica de los pacientes trasplantados por cirrosis hepática secundaria a infección crónica por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación, en el periodo comprendido del 1 de enero del 2014 al 1 de enero del 2018. Se incluyeron aquellos pacientes tratados que concluyeron el tratamiento y tienen registrada carga viral correspondiente a la respuesta viral sostenida. Se excluyeron a aquellos pacientes con datos incompletos, los que fallecieron durante el seguimiento post trasplante, aquellos en quienes se realizó el trasplante hepático fuera del INNSZ, aquellos sin carga viral a las 12 semanas posterior al finalizar el tratamiento y aquellos en espera del tratamiento con AAD. Los datos obtenidos se analizaron utilizando estadística descriptiva con el paquete estadístico SPSS v 21.0.

**Resultados:** Se obtuvo una muestra total de 67 pacientes, se excluyeron 9 pacientes que fallecieron durante su seguimiento, 3 pacientes que se trasplantaron fuera del INNSZ, 9 pacientes que están en espera de iniciar tratamiento con AAD, 8 que aún no finalizan el tratamiento y 1 paciente no tiene información referente al trasplante hepático. Se analizaron los datos de 37 pacientes de los cuales 67.5% son hombres, con una mediana de edad de 52 años (RIQ 32-69) y con una mediana de MELD no ponderado previo al trasplante de 17 (RIQ 6-25). El 48.6% fue genotipo 1b; 35.1% 1a y 16.2% genotipo 2. El 40.5% recibió terapias basadas en interferón previo al trasplante. Respecto al esquema AAD: 56.7% recibió Sofosbuvir/Ledipasvir, 24.3% Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir, 10.8% Sofosbuvir/Daclatasvir y 8.1% Sofosbuvir/Ribavirina. A 86.4% de los esquemas se agregó ribavirina y la duración de tratamiento fue de 12 semanas en el 62.1% y de 24 semanas en el 37.8% de los pacientes. Se alcanzó una respuesta viral sostenida en el 97.2% de los casos.

**Discusiones y Conclusiones:** El uso de antivirales de AAD de segunda generación en pacientes trasplantados mostró una eficacia similar a lo reportado en los estudios a nivel internacional (97.2%), no se presentaron interacciones, ni efectos adversos relevantes. La principal limitante al acceso de estos medicamentos es el costo de los mismos.

## 2. MARCO TEÓRICO

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis C (VHC), un virus RNA miembro de la familiar *Flaviviridae*, genero *Hepacivirus* <sup>1</sup>. La hepatitis C aguda suele ser asintomática en la mayoría de los casos, sin embargo el 55-85% de los casos progresa a una infección crónica, con el desarrollo de cirrosis hepática en el 10-40% de los pacientes en un lapso de 20-30 años <sup>2</sup>. La infección crónica por VHC continua siendo la principal causa de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, así como la principal indicación de trasplante hepático en el mundo occidental, representando el 30% de las indicaciones de trasplante hepático en Estados Unidos de América (EUA) <sup>3</sup>. Se estima que en México hay 1,400,000 personas infectadas (anti-VHC positivos) y de éstos, 200,000 a 700,000 presentan viremia activa y, por lo tanto, requieren tratamiento antiviral, siendo el genotipo 1a y 1b los más frecuentes <sup>4</sup>. Todo paciente con infección crónica por VHC debe de ser considerado para tratamiento, especialmente aquellos con fibrosis significativa (METAVIR F2-F3), cirróticos (METAVIR F4) incluyendo pacientes descompensados; aquellos con manifestaciones extra-hepáticas clínicamente significativas (crioglobulinemia, nefropatía, linfoma no Hodgkin), riesgo de progresión rápida por comorbilidades, alto riesgo de transmisión y en aquellos con recurrencia posterior al trasplante hepático, ya que, el alcanzar una respuesta virológica sostenida posterior al tratamiento, se asocia a menores tasas de cirrosis, descompensación, carcinoma hepatocelular y mortalidad. El objetivo del tratamiento es alcanzar la respuesta virológica sostenida, la cual se define como una carga viral (RNA-VHC) negativa en suero o plasma, 12 (RVS12) o 24 (RVS24) semanas posteriores a finalizar el tratamiento, valorado con un método molecular sensible con un límite inferior de detección  $\leq 15$  IU/ml <sup>5</sup>. El genoma del VHC codifica 3 proteínas estructurales en la porción N-terminal y 7 proteínas no estructurales (NS) en la porción C-terminal. Las proteínas estructurales NS3/4A, NS5A y NS5B son importantes para la replicación del virus, por lo que se han convertido en blancos terapéuticos de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) <sup>6</sup>.

Desde el año 1991, la terapia basada en interferón (interferón pegilado y ribavirina) se convirtió en el tratamiento estándar de la infección crónica por VHC, sin embargo, de uso limitado, debido a la pobre tolerancia, altas tasas de efectos adversos, incapacidad para tratar pacientes descompensados y baja efectividad, alcanzando respuestas virológicas sostenidas en menos del 50% de los pacientes. En el año 2011, se aprobaron los AAD, los cuales ejercen su efecto al inhibir proteínas no estructurales específicas del genoma del VHC (NS3/4A, NS5A, NS5B), siendo en la actualidad, los AAD de segunda y tercera generación, en particular las terapias combinadas con sofosbuvir, el tratamiento de elección en estos pacientes, alcanzando

respuestas virológicas sostenidas en más del 90% de los pacientes <sup>6</sup>. Polimorfismos naturales presentes en los blancos terapéuticos de los AAD (NS3/4A, NS5A, NS5B) pueden disminuir la actividad del fármaco, generando resistencia viral. Las poblaciones virales sensibles se eliminan rápidamente, mientras las variantes resistentes se seleccionan, sin embargo la principal causa de falla al tratamiento es la recaída. Posterior a la falla al tratamiento, las variantes que son resistentes a inhibidores de proteasa NS3/4A desaparecen en un lapso de semanas o meses posterior a la finalización del tratamiento, mientras que las variantes resistentes a inhibidores de NS5A persisten por años <sup>1</sup>.

Sofosbuvir y ledipasvir en combinación, tienen actividad contra los genotipos 1a, 1b, 4, 5 y 6. El sofosbuvir se excreta por vía renal principalmente y por lo tanto no ha sido valorado en pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y en aquellos en terapia renal sustitutiva, por lo que no se sugiere su uso en dicha población. Tiene un adecuado perfil de seguridad, siendo los principales efectos adversos fatiga y cefalea. Elbasvir y grazoprevir no requieren ajuste de dosis en pacientes con deterioro en la función renal, sin embargo solo son activos contra los genotipos 1 y 4. Sofosbuvir y velpatasvir en combinación tienen actividad contra todos los genotipos (1-6) y de igual manera, sus principales efectos adversos son cefalea, náusea y fatiga. El uso de inhibidores de proteasa, como la combinación de Paritaprevir-ritonavir, Ombitasvir y Dasabuvir, está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B-C) <sup>6</sup>.

En pacientes con infección por VHC y carga viral detectable previo al trasplante hepático, la recurrencia de la infección en el injerto es universal, presentando un curso más agresivo, con desarrollo de hepatitis crónica y cirrosis a 5 años, en el 80-95% y 10-28% de los pacientes, respectivamente <sup>7,8</sup>. Previo a la introducción de los antivirales de acción directa (AAD), los pacientes trasplantados por infección crónica por VHC tenían peores desenlaces al compararlos con aquellos que se trasplantaban por alguna otra causa, con mayores tasas de muerte (RR 1.23, IC 95% 1.12-1.35) y falla del injerto (RR 1.30, IC 95% 1.21-1.39) debido a la recurrencia universal, con fibrosis acelerada del injerto, siendo esta la causante del 27-41% de los retrasplantes <sup>9</sup>. La recurrencia de la infección suele manifestarse como una elevación leve a moderada de las transaminasas (50%) asociado a cambios histopatológicos sugestivos como hepatitis de interface, actividad lobular e infiltrado linfocitario. En la minoría de los casos (10-12%) puede presentarse como una hepatitis colestásica fibrosante, caracterizada por hiperbilirrubinemia > 6 mg/dl, fosfatasa alcalina y gama glutamiltransferasa > 5 veces el límite superior de lo normal, hallazgos histopatológicos compatibles (balonización de hepatocitos, ausencia de

inflamación, proliferación colangiolar sin ductopenia), carga viral elevada, y ausencia de complicaciones biliares y vasculares <sup>8,10</sup>.

El advenimiento de AAD se ha asociado a una disminución en la proporción de pacientes con VHC en la lista de espera de trasplante hepático, disminuyendo de un 47% en el 2008-2013, a 35% en el 2014-2016 ( $p < 0.001$ ), así como a un incremento en la supervivencia de los pacientes a 3 años posterior al trasplante hepático, siendo del 76% en el periodo 2008-2013 y 91% en el periodo 2014-2016 ( $p = 0.001$ ) <sup>11</sup>.

El tratamiento del VHC previo al trasplante hepático, tiene como objetivo estabilizar o mejorar la función hepática y prevenir la infección del injerto posterior al trasplante, siendo recomendado en aquellos pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B-C) sin carcinoma hepatocelular, con un MELD  $< 18-20$  <sup>5,12</sup>. El tratamiento de elección es la combinación de sofosbuvir y un inhibidor de NS5A, en particular ledipasvir (genotipos 1, 4, 5 y 6) o velpatasvir (pan genotipo). El uso de sofosbuvir/ledipasvir y ribavirina durante 12-24 semanas en pacientes cirróticos descompensados (Child-Pugh B-C) con genotipo 1a, 1b y 4, se asoció a una respuesta virológica sostenida en el 87-96% de los pacientes Child-Pugh B y en 78-86% de los pacientes Child-Pugh C, asociado a una disminución en el puntaje de MELD  $\geq 3$  puntos en el 24% y en el 38% de los pacientes, respectivamente <sup>13,14</sup>. Así mismo, el uso de sofosbuvir y velpatasvir con o sin ribavirina durante 12 semanas en pacientes con genotipo 1, 2, 4, 5 y 6, incluyendo cirróticos descompensados, se asoció a una respuesta virológicas sostenidas del 99% <sup>15</sup>. Un análisis de los principales ensayos con antivirales de acción directa en pacientes cirróticos descompensados demostró una respuesta virológica sostenida del 83.5%, estabilización y/o mejoría en la función hepática en el 60% y adecuado perfil de seguridad.

Todos los pacientes con recurrencia post trasplante hepático deben de ser considerados para iniciar tratamiento de manera temprana, ya que las tasas de respuesta virológica sostenida disminuyen en aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada. El sofosbuvir/ledipasvir y ribavirina en genotipo 1 y 4, por 12 semanas demostró una respuesta virológica sostenida mayor al 85%, la cual disminuyó en pacientes Child-C hasta 50-60%. El uso de sofosbuvir/velpatasvir sin ribavirina se asoció a una respuesta virológica sostenida del 96%, por lo que el uso obligado de ribavirina en estos pacientes aun es controversial. Se han incluido pacientes con hepatitis colestásica fibrosante, tratados con sofosbuvir/ledipasvir y ribavirina con respuesta virológica sostenida en el 100% de los casos <sup>13,14</sup>.



### 3. JUSTIFICACIÓN

En México, la cirrosis hepática es considerada la quinta causa de muerte, situándose por debajo de la Diabetes Mellitus y enfermedades cardiovasculares. De acuerdo al Consejo Nacional de Población (CONAPO), la infección por VHC afecta al 1.5% de la población mexicana, aproximadamente 1, 785,000 personas, y se estima que para el año 2030 habrá más de 1,200,000 personas infectadas. Al año se diagnostican 14,700 casos y sólo se trata 3,100 aproximadamente. Al VHC se le atribuyen 36.6% de los casos de cirrosis hepática, 45% de los carcinomas hepatocelulares y 31.8% de los trasplantes hepáticos <sup>16,17</sup>.

En el año 1985, se inició el programa de trasplante hepático en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), siendo la hepatopatía autoinmune (colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune) la etiología más frecuente en aquellos pacientes que recibían un trasplante hepático, representando el 37% de los casos. A partir del año 2008, la infección crónica por VHC se ha convertido en la etiología más frecuente, representando el 41% de los pacientes, en el periodo comprendido del año 2008 al 2012 <sup>18</sup>. Actualmente, el INCMNSZ realiza 50 trasplantes hepáticos al año, situándose en el primer lugar a nivel nacional, siendo este un centro de referencia importante para esta población de pacientes.

Desde el año 1991, con las terapias basadas en interferón, hasta el año 2014, con el descubrimiento de los antivirales de acción directa, en especial aquellos con actividad pan-genotípica, ha existido un incremento en las tasas de curación, asociado a un mejor perfil de seguridad, lo cual ha permitido el tratamiento de los pacientes independientemente del genotipo, grado de fibrosis y/o descompensación hepática, obteniendo tasas de respuesta virológica sostenida mayores al 90%. A partir del año 2015, el Seguro Popular y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) desarrollaron un programa capaz de proporcionar sofosbuvir/ledipasvir (Jarvoni®) y la combinación de Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasavubir (Viekira Pak®) con o sin ribavirina durante 12-24 semanas, obteniendo una mayor accesibilidad a este grupo de fármacos, siendo el INCMNSZ un hospital de tercer nivel de referencia para el tratamiento de estos pacientes. Se desconoce la efectividad de los AAD de segunda generación, así como su perfil de seguridad, en pacientes post trasplantados del INCMNSZ.

#### 4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

##### Objetivo primario:

- Determinar la efectividad de los AAD de segunda generación en pacientes post trasplantados de hígado del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)

##### Objetivos secundarios:

- Describir las características socio-demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes post trasplantados que recibieron tratamiento con AAD.
- Determinar el genotipo de VHC más frecuente de aquellos pacientes post trasplantados que recibieron tratamiento con AAD.
- Determinar la prevalencia de falla al tratamiento con los AAD.

#### 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó de forma retrospectiva la información socio-demográfica, clínica y bioquímica de los pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), por cirrosis hepática secundaria a infección crónica por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa de segunda generación. Dicho tratamiento se encuentra disponible en el INCMNSZ desde el año 2014, por lo que se incluyó el periodo comprendido del 1 de enero del 2014 al 1 de enero del 2018. Se incluyeron aquellos pacientes tratados que concluyeron el tratamiento y tienen registrada carga viral correspondiente a la respuesta viral sostenida (carga viral a las 12 semanas posteriores al finalizar el tratamiento). Se excluyeron a aquellos pacientes con datos incompletos, los que fallecieron durante el seguimiento post trasplante, aquellos en quienes se realizó el trasplante hepático fuera del INNSZ, aquellos sin carga viral a las 12 semanas posterior al finalizar el tratamiento y aquellos en espera de tratamiento con AAD. Los datos obtenidos se analizaron utilizando estadística descriptiva con el paquete estadístico SPSS v 21.0.

## 6. RESULTADOS:

Se analizaron 67 expedientes, de los cuales se excluyeron 30 pacientes (9 pacientes fallecieron durante su seguimiento, 3 pacientes se trasplantaron fuera del INNSZ, 9 pacientes están en espera de iniciar tratamiento con AAD, 8 están en tratamiento y 1 paciente no tiene información referente al trasplante hepático), dándonos una muestra final de 37 pacientes (N=37).

El 67.5% fueron del sexo masculino, con una mediana de edad al trasplante hepático de 52 años (32-69). El genotipo más frecuente fue el 1b (48.6%), seguido del genotipo 1a (35.1%) y 2 (16.2%). En el 43.2% de los pacientes se hizo diagnóstico de carcinoma hepatocelular previo al trasplante, con una mediana de MELD no ponderado de 12 (6-25). En el resto de los pacientes sin carcinoma hepatocelular, la mediana de MELD no ponderado previo al trasplante fue de 22 (9-25). En cuanto al grado de descompensación hepática, la mayoría se catalogaron como cirrosis hepática Child-Pugh B (51.3%), seguido de Child-Pugh C (32.4%) y en menor proporción Child-Pugh A (13.5%). Cuatro (10.8%) de los pacientes recibieron tratamiento con AAD previo al trasplante hepático (2 Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir, 1 Sofosbuvir/Ribavirina y 1 Sofosbuvir/Ledipasvir), de los cuales el 100% alcanzó respuesta virológica sostenida previo al trasplante hepático. El 40.5% de los pacientes recibieron esquemas basados en interferón previamente, con falla al tratamiento o intolerancia al mismo. Respecto al esquema de AAD, el 56.7% recibió Sofosbuvir/Ledipasvir, 24.3% Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir, 10.8% Sofosbuvir/Daclatasvir y 8.1% Sofosbuvir/Ribavirina.

Al 86.4% de los esquemas se agregó ribavirina y la duración del tratamiento fue de 12 semanas en el 62.1% de los pacientes y de 24 semanas en el 37.8% de los pacientes. Se obtuvo una respuesta virológica sostenida (SVR12) en el 94.5% de los pacientes. De los 2 pacientes que presentaron falla al tratamiento, uno se rescató de manera satisfactoria con Sofosbuvir/Velpatasvir, lo cual incrementó el porcentaje de pacientes con RVS12 a un 97.2%. En dicho paciente se documentó resistencia a inhibidores de proteasa e inhibidores de NS5B. El otro paciente está en espera de recibir terapia de rescate con Glecaprevir/Pibrentasvir. No se encontraron efectos adversos graves que ameritaran la suspensión del tratamiento en los pacientes.

En la Tabla 1 se presenta la información socio-demográfica, clínica y bioquímica de los pacientes, en base al genotipo. Debido al número de pacientes no fue posible realizar una comparación entre los distintos grupos para ver diferencias entre los mismos.

<b>Tabla 1. Características generales (N = 37)</b>			
	Genotipo 1a (N=13)	Genotipo 1b (N=18)	Genotipo 2 (N=6)
<b>Previo al Trasplante Hepático</b>			
Edad (años)	52, (32 – 67)	48.5, (40-63)	58, (33-66)
Género masculino (%)	9 (69.2)	10 (55.5)	6 (100)
MELD	14, (9-22)	17, (6-25)	14, (8-20)
Child-Pugh			
A (%)	1 (7.6)	2 (11.1)	2 (33.3)
B (%)	7 (53.8)	10 (55.5)	3 (50)
C (%)	5 (38.4)	6 (33.3)	1 (16.6)
Ascitis (%)	11 (84.6)	14 (77.7)	2 (33.3)
Encefalopatía hepática (%)	8 (61.5)	11 (61.1)	5 (83.3)
Hipertensión portal hemorrágica (%)	5 (38.4)	7 (38.8)	2 (33.3)
Síndrome hepatopulmonar (%)	6 (46.1)	3 (16.6)	0 (0)
Carcinoma hepatocelular (%)	5 (38.4)	7 (38.8)	4 (66.6)
Inmunosupresión			
T <sup>1</sup> + M <sup>2</sup> + P <sup>3</sup> (%)	10 (76.9)	15 (83.3)	6 (100)
CsA <sup>4</sup> + M + P (%)	3 (23)	2 (11.1) *1 (5.5)	0 (0)
Interferón previo al THO <sup>5</sup> (%)	3 (23)	9 (50)	3 (50)
Tratamiento con AAD previo al THO <sup>5</sup> (%)	1 (7.6)	2 (11.1)	1 (16.6)
<b>Posterior al Trasplante Hepático</b>			
AAD <sup>6</sup>			
Sofosbuvir/Ledipasvir (%)	9 (69.2)	12 (66.6)	0 (0)
3D <sup>7</sup> (%)	3 (23)	6 (33.3)	0 (0)
Sofosbuvir/Daclatasvir (%)	1 (7.6)	0 (0)	2 (33.3)
Sofosbuvir/Ribavirina (%)	0 (0)	0 (0)	4 (66.6) ***
Sofosbuvir/Velpatasvir (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6) ****
Uso de Ribavirina (%)	11 (84.6)	17 (94.4)	4 (66.6)
Duración de tratamiento			
12 semanas (%)	9 (69.2)	11 (61.1)	3 (50)
24 semanas (%)	4 (30.7)	6 (33.3) **1 (5.5)	3 (50)

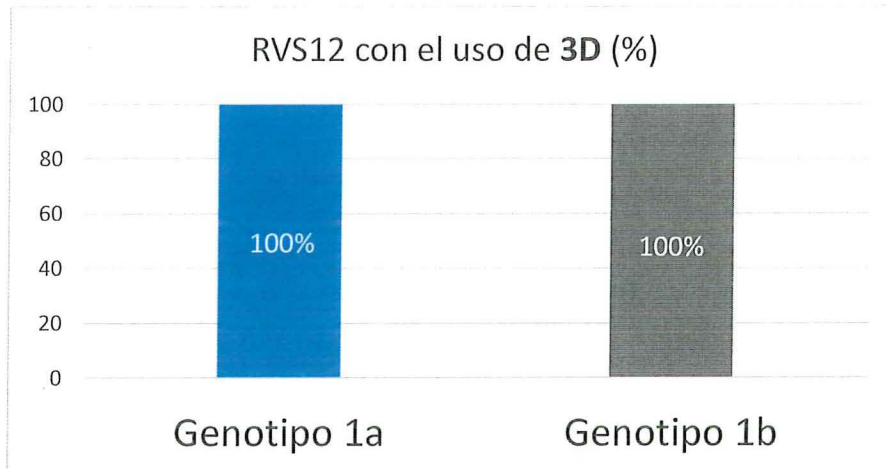
<sup>1</sup>Tacrolimus, <sup>2</sup>Mofetil Micofenolato, <sup>3</sup>Prednisona, <sup>4</sup>Ciclosporina A, <sup>5</sup>Trasplante hepático ortotópico, <sup>6</sup>Antivirales de acción directa, <sup>7</sup>Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir,

\*Desarrolló toxicidad renal por inhibidores de calcineurina, solamente en tratamiento con prednisona.

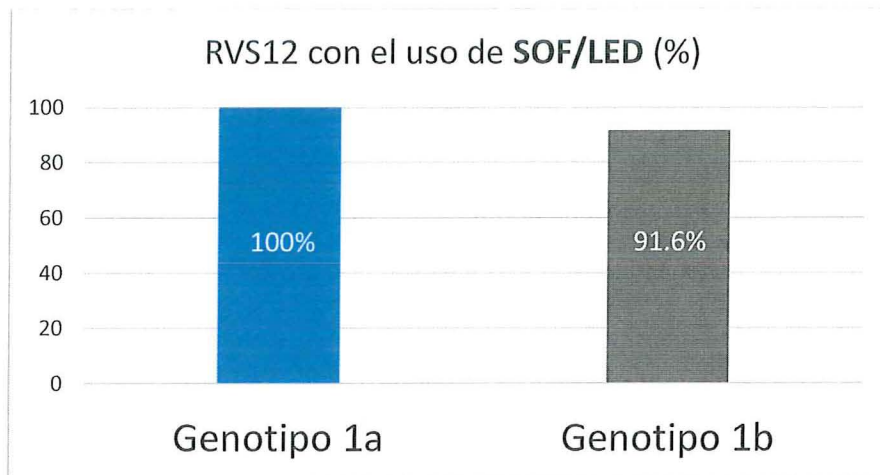
\*\*Uso 3D 1 semana y suspendió por efectos adversos.

\*\*\* 2 (50%) de los pacientes que usaron Sofosbuvir/Ribavirina no obtuvieron respuesta, por lo que requirieron terapia de rescate con otro DAA.

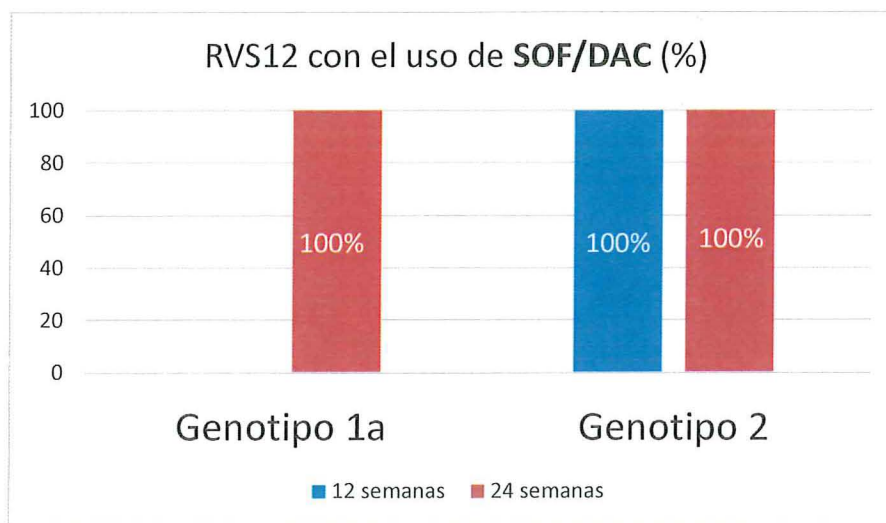
\*\*\*\* Falló al tratamiento previo con Sofosbuvir/Ribavirina. Posteriormente recibió tratamiento con Sofosbuvir/Velpatasvir.



3D: Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir durante 24 semanas



SOF/LED: Sofosvubir/Ledipasvir durante 12 semanas



SOF/DAC: Sofosvubir/Daclatasvir

## 7. DISCUSIÓN:

Previo a descubrimiento de los AAD, los pacientes trasplantados por infección crónica por VHC tenían peores desenlaces al compararlos con aquellos que se trasplantaban por alguna otra causa, con mayores tasas de muerte y falla del injerto debido a la recurrencia universal y la fibrosis acelerada del injerto. En los últimos años se ha visto un incremento en la supervivencia de los pacientes a 3 años, posterior al trasplante hepático, en relación al uso de los AAD, al compararlo con los esquemas basados en interferón (91% vs 76%). En nuestra población de pacientes post trasplantados de hígado por infección crónica por VHC, la mayoría tratados al presentar recurrencia de la infección en el injerto (89.2%), el uso de AAD de segunda generación se asoció a una RVS12 del 94.5%, de los cuales, uno de ellos alcanzó RVS12 con un segundo esquema de AAD, lo cual incrementa el porcentaje de pacientes con RVS12 a un 97.2%, con un adecuado perfil de seguridad. Dichos resultados se asemejan a aquellos reportados en estudios internacionales. El 86% de los pacientes usó ribavirina, con adecuada tolerancia, destacando como efectos adversos la hemólisis (8.1%) y la anemia con requerimientos transfusionales y/o eritropoyetina en el 2.1%, sin embargo, en ningún paciente se suspendió la ribavirina por efectos adversos.

Actualmente en el instituto contamos con 3 esquemas de tratamiento, siendo el Jarvoni® (Sofosbuvir/Ledipasvir) y Viekira Pak® (Paritaprevir/Ombitasvir/Dasabuvir/Ritonavir) los más empleados, la mayoría administrados por 12 semanas con adecuada respuesta y un excelente perfil de seguridad. El uso de AAD pangenotípicos, como el Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) y el Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®) tienen la ventaja de ser efectivos frente a todos los genotipos, lo que simplifica el esquema de tratamiento de los pacientes infectados por VHC, siendo estos de 8 a 16 semanas de duración, alcanzando respuestas virológicas sostenidas en más del 98% de los pacientes, con un adecuado perfil de seguridad. El Sofosbuvir/Velpatasvir (Epclusa®) tiene la ventaja de ser panfibrótico, haciéndolo el tratamiento ideal en aquellos pacientes en quienes se desconoce el genotipo, grado de fibrosis y/o descompensación del paciente. Cabe destacar que dicho tratamiento ya se encuentra disponible en nuestra institución.

En nuestra institución, la cirrosis hepática por VHC continúa siendo la principal indicación de trasplante hepático ortotópico. La recurrencia de la infección es universal en aquellos pacientes con carga viral detectable previo al trasplante, por lo que es importante conocer la eficacia de los nuevos antivirales de acción directa y su adecuado perfil de seguridad, lo que nos permitirá un mayor uso del mismo y lograr conseguir mejores

desenlaces en estos pacientes, tomando en cuenta la disponibilidad limitada que tenemos de dichos medicamentos.

Una limitante importante de nuestro estudio es el tamaño pequeño de la muestra (N=37), con una proporción baja de pacientes con genotipo distinto al 1a/1b (16%), lo cual no nos permite detectar diferencias socio-demográficas, clínicas o bioquímicas entre los distintos genotipos, sin embargo, con el advenimiento de los AAD con actividad pan-genotípica, se alcanzan respuestas virológicas sostenidas en más del 95% de los pacientes en la literatura internacional, lo cual cuestiona la utilidad de la determinación del genotipo en estos pacientes.

#### **8. CONCLUSIONES:**

El uso de antivirales de AAD de segunda generación en pacientes trasplantados mostró una eficacia similar a lo reportado en los estudios a nivel internacional (97.2%), no se presentaron interacciones, ni efectos adversos relevantes. La principal limitante al acceso de estos medicamentos es el costo de los mismos.

## 9. REFERENCIAS:

1. Michael P. Manns et.al, Hepatitis C virus infection; Nature Reviews Disease Primers 2017, volume 3, 17006.
2. Lingala S, et. al, Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am 2015;44:717–734.
3. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2013;159:349–357.
4. Arturo Panduro et.al, Epidemiología de las hepatitis virales en México; Salud Pública Mex 2011; 53 supl I:S37-S45.
5. European Association for the Study of the Liver, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018; Journal of Hepatology 2018.
6. Ayman Geddawy et.al, Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: Clinical pharmacology and future direction; Journal of translational internal medicine, 2017, Vol 5, issue 1.
7. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. Liver Transpl 2003;9:S28–S34.
8. Mitchell O, et.al, Management of Hepatitis C Post-liver Transplantation: a Comprehensive Review, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2015 vol. 3,m 140-148.
9. Charlton M, et.al, Long-results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database, Liver Transpl 2004; 10:1120.
10. Wiesner RH, et. al, International Liver Transplantation Society Expert, Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. Liver Transpl 2003;9:S1–S9.
11. Gonzalo Crespo et.al, The efficacy of direct anti-HCV drugs improve early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition; Journal of Hepatology 2018 vol. 69, 11-17.
12. Paolo A. Cortesi et.al, The optimal timing of Hepatitis C therapy in liver transplant eligible patients: cost-effectiveness analysis of new oportunities, J Viral Hepat. 2018, 791-801
13. Charlton M et.al, Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease (SOLAR-1), Gastroenterology 2015; 149:649–659
14. Michael Manns et.al, Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis



C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial (SOLAR-2); Lancet Infect Dis 2016; 12: 685-97

15. Feld J. et. al, Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV Genotype 1,2,4,5 and 6 infection, N Engl J Med 2015; 373:2599-2607.
16. Sarasvat V. et.al, Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries – volumen 2. J Viral Hepat 2015;22:6-25
17. Kershenovich D. et.al, Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver Int 2011;31:18-29
18. Mario Vilatobá et.al, Liver Transplant center in Mexico with low-volume and excellent results, Gac Med Mex. 2017;153:405-412