



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EVALUACIÓN DE MEJORA EN LAS ESCALAS DE CHILD PUGH Y MELD EN  
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC TRATADOS CON ANTIVIRALES DE  
ACCIÓN DIRECTA"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**GASTROENTEROLOGÍA**

P R E S E N T A:

**DRA. LIZETH CAROLINA RAMÍREZ ZAMUDIO**

ASESORES DE TESIS:

**DRA. MARÍA TERESA RIZO ROBLES**

**DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS**

**CIUDAD DE MÉXICO 2020**



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.

**HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

Jefe de División de Educación en Salud

---

**Dr. Mauricio Castillo Barradas**

Profesor Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología

---

**Dra. Lizeth Carolina Ramírez Zamudio**

Médico Residente de Gastroenterología

**NÚMERO DE REGISTRO: R - 2019 – 3501 - 060**

## ÍNDICE:

RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	18
CONCLUSIONES .....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS.....	22

## RESUMEN

**TÍTULO:** “Evaluación de mejoría en las escalas de Child Pugh y MELD en pacientes con cirrosis hepática por VHC (Virus de Hepatitis C) tratados con antivirales de acción directa (ADD)”.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, longitudinal, descriptivo y ambidireccional realizado de Junio 2017 a Septiembre 2018, donde se calcularon escalas de Child Pugh (CP) y puntaje MELD en pacientes con cirrosis por VHC de manera basal y con respuesta viral sostenida (RVS), comparando la función hepática. Se analizó con una estadística descriptiva.

**RESULTADO:** Se incluyeron 198 pacientes, observándose que de manera basal y al alcanzar la RVS, 155 pacientes (80.72%) se mantuvieron en CPA y 24 (66%) mostraron mejoría del CP, reclasificándose de un CPB a CPA con un resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), en la escala de MELD hubo cambio de 9.66 ( $\pm 2.65$ ) a 10.16 ( $\pm 2.76$ ) puntos con la RVS. Secundariamente se analizaron de manera basal y con RVS: plaquetas  $119.44 \pm 62.38$  vs  $126.09 \pm 62.70$  ( $p < 0.001$ ), albúmina  $3.67 \pm 0.57$  vs  $3.97 \pm 0.49$  ( $p < 0.001$ ), Tiempo de Protrombina (TP)  $15.91 \pm 1.81$  vs  $17.62 \pm 0.63$  ( $p < 0.001$ ), Bilirrubina tota (BT)  $1.39 \pm 0.71$  vs  $1.22 \pm 0.65$  ( $p < 0.001$ ), TFG  $92.29 \pm 17.47$  vs  $90.75 \pm 17.19$  ( $p = 0.093$ ), APRI  $2.26 \pm 1.91$  vs  $0.84 \pm 0.73$  ( $p < 0.001$ ) y FIB4  $5.55 \pm 3.66$  vs  $3.19 \pm 2.09$  ( $p < 0.001$ ).

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes con cirrosis hepática tratados con ADD y con RVS mejoraron significativamente la función hepática por las escalas de CP, sin embargo, el puntaje MELD permaneció estable. Así mismo se observó mejoría significativa en BT, albúmina, plaquetas y en los biomarcadores no invasivos de fibrosis, no así en el TP y función renal.

**PALABRAS CLAVE:** Cirrosis, VHC, Antivirales de acción directa.

## SUMMARY

**TITLE:** “Evaluation of the improvement in the Child Pugh and MELD scales in patients with HCV(hepatitis C virus) cirrhosis treated with direct-acting antivirals(DAA)”.

**MATERIAL AND METHODS:** An observational, longitudinal, descriptive and ambidirectional study was conducted, from June 2017 to September 2018, evaluating the liver function by calculating Child-Pugh(CP) and MELD score in patients with HCV cirrhosis at baseline and sustained viral response(SVR), comparing the liver function. It was analyzed with descriptive statistics.

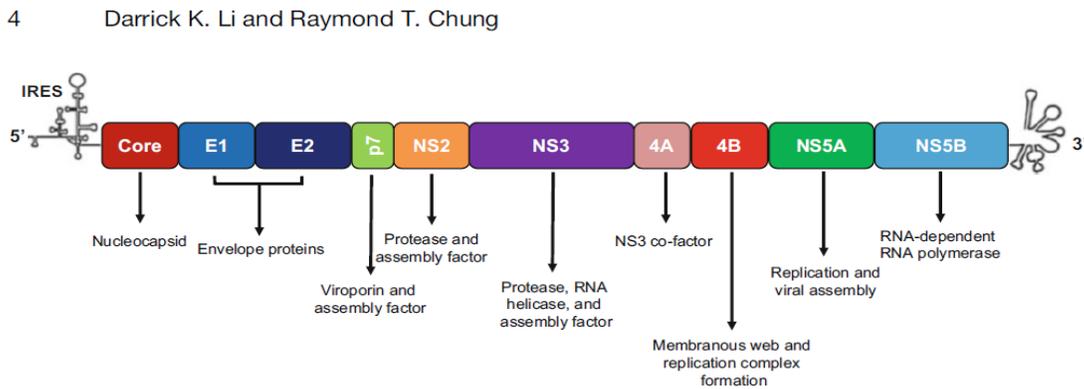
**RESULT:** 198 patients were included , it was observed that baseline and when reaching the SVR 155 patients(80.72%) were maintained in CPA and 24(66%) showed CP improvement and were reclassified from a CPB to CPA with a statistically significant result( $p = <0.001$ ), observed modification in the MELD score from  $9.66(\pm 2.65)$  to  $10.16(\pm 2.76)$  points with the SVR. Secondly, other biochemical parameters were analyzed at baseline and SVR: platelets  $119.44 \pm 62.38$  vs  $126.09 \pm 62.70$ ( $p = <0.001$ ), albumin  $3.67 \pm 0.57$  vs  $3.97 \pm 0.49$ ( $p = <0.001$ ), Protombine Time(PT)  $15.91 \pm 1.81$  vs  $17.62 \pm 0.63$ ( $p = <0.001$ ), Total Bilirubin(TB)  $1.39 \pm 0.71$  vs  $1.22 \pm 0.65$ ( $p = <0.001$ ), TFG  $92.29 \pm 17.47$  vs  $90.75 \pm 17.19$  ( $p = .093$ ), APRI  $2.26 \pm 1.91$  vs  $0.84 \pm 0.73$ ( $p = <0.001$  ) and FIB4  $5.55 \pm 3.66$  vs  $3.19 \pm 2.09$ ( $p = <0.001$ ).

**CONCLUSION:** The patients with HCV cirrhosis treated with DAA and reaching the SVR showed improvement statistically significant in the liver function by CP, however, MELD score remained stable. Likewise, significant improvement was observed in TB, albumin, platelets and non-invasive biomarkers of fibrosis, but not in PT and renal function.

**KEY WORDS:** Cirrhosis, HCV, direct-acting antivirals.

## ANTECEDENTES

La infección crónica por el Virus de Hepatitis C (VHC) es un problema grave de salud pública, ya que se han reportado 71 millones de personas infectadas y es responsable de 399 mil muertes anuales según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud, representa una de las infecciones víricas más prevalentes y es la principal causa de hepatopatía crónica en países industrializados.<sup>1</sup> El VHC fue descubierto en 1989, pertenece al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae, es un virus de doble cadena ARN, con tropismo hepático, que se replica en el citoplasma del hepatocito, conociéndose 7 genotipos, su genoma codifica tres proteínas estructurales: la nucleocápside (core) y dos proteínas de envoltura (E1 E2) así como siete proteínas no estructurales: p7 y NS2 necesarias para la producción del virión y 5 del complejo replicativo del citoplasma (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A Y NS5B)(Figura 1).<sup>1,2</sup>



**FIGURA 1** Organización genómica del virus de hepatitis C. IRES, sitio de entrada del ribosoma interno, NS, proteína no estructural.

Los viriones del VHC entran al hepatocito al interactuar con varios correceptores como el CD8, claudina-1, ocludina y SR-B1, posterior a su entrada a los endosomas, éstos se acidifican, lo que cambia la conformación de la envoltura de las proteínas liberando la doble cadena de ARN al citoplasma asociándose al retículo endoplásmico (RE), iniciando la producción de proteínas virales, las proteínas de la envoltura se mantienen en el lumen del RE, mientras la proteína core se mantiene en el citoplasma, el complejo de replicación forma una red membranosa iniciando la producción de genoma viral, posteriormente son empaquetadas y liberadas al exterior de la célula.<sup>1,2</sup>

Desde el inicio de la infección por VHC la respuesta inmune inicia en los hepatocitos, células de Kupffer, células estelares y células del sistema inmunológico (macrófagos, mastocitos, células dendríticas y células asesinas naturales) responsables de la eliminación en la infección aguda

causando una respuesta inmune adaptativa tardía de hasta 8-12 semanas posterior a la infección. En el 70-80% de los casos, la respuesta inmune falla y la infección se vuelve crónica, persistiendo la replicación viral en los hepatocitos, perpetuando la inflamación y liberación de quimiocinas, resultando en progresión del daño hepático. <sup>1</sup>

Los pacientes infectados con VHC tienen diversas hepatopatías que varían desde grados variables de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) así como desórdenes del metabolismo como anomalías de los lípidos, esteatosis, resistencia a la insulina y desequilibrio de los niveles de hierro. <sup>1,2</sup>

La transición entre la fase aguda y crónica de la infección es subclínica, la resolución espontánea de la infección se ha encontrado del 18-34% y está asociada a varios factores genéticos como IL28b, DQB1\*0301 y el complejo mayor de histocompatibilidad IL2. <sup>3</sup>

La historia natural de la enfermedad es progresiva y se caracteriza por una inflamación hepática persistente, después de seis meses de persistencia del ARN viral en la sangre se define como infección crónica, con desarrollo de cirrosis en un 12-20% de los pacientes en un periodo de 20-30 años y una vez que se establece la cirrosis el riesgo anual de CHC es de 1-5% y de descompensación hepática del 3-6%, posterior al primer episodio de descompensación el riesgo de muerte al siguiente año es del 15-20% (Figura 2). <sup>3,4</sup>

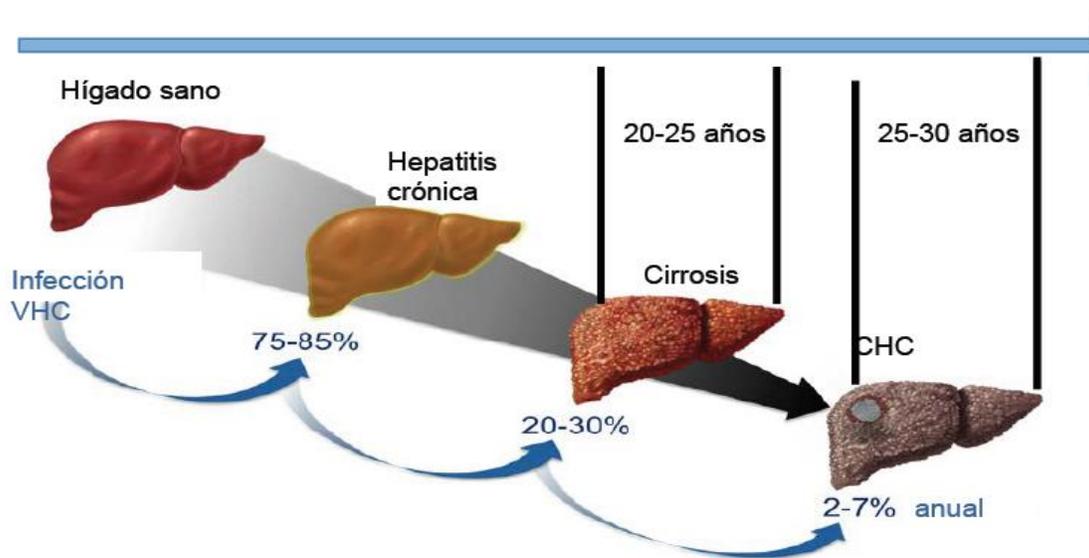


FIGURA 2. Historia natural de la infección crónica por hepatitis C. Adaptado de Hepatitis C Online.

Las principales vías de transmisión son las transfusiones sanguíneas y productos derivados de la sangre antes de 1990, el uso de drogas intravenosas o intranasales, portadores de tatuajes o perforaciones, trabajadores de la salud, pacientes en hemodiálisis o por transmisión sexual. <sup>3</sup>

Los factores que predisponen a la progresión de la fibrosis incluyen edad, género masculino, consumo de > 50 gr de alcohol al día, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, coinfección con VHB y VIH, terapia inmunosupresora y factores genéticos del huésped. <sup>3,4</sup>

En México la prevalencia reportada de VHC era del 1.4% y el genotipo 1b el más común según la encuesta nacional de salud (ENSA) del 2000, la vía de infección más común fueron los receptores de sangre y hemoderivados antes de 1996, otros factores identificados fueron el antecedente de consumo de heroína y uso de drogas intravenosas, actualmente la prevalencia en nuestro país es de 0.4% que equivalen a 532 mil casos y ahora el genotipo 1a es el más común (45.4%), seguido del genotipo 1b (24.9%) y genotipo 2 (21.8%). <sup>5</sup>

El 30% de los pacientes infectados por VHC fallecen por complicaciones secundarias, principalmente cirrosis hepática y CHC.

Entre los pacientes coinfectados con VIH, la prevalencia de VHC en usuarios de drogas intravenosas es de 72-92%, en hombres que tienen sexo con hombres 1-12% y en heterosexuales 9-27%.

La prevalencia estimada de coinfección con VHB es del 5-20% en los pacientes con AgsVHB positivo. <sup>3</sup>

En individuos no cirróticos es indispensable medir el grado de fibrosis hepática por métodos no invasivos, como medición de elastografía hepática transitoria o uso de biomarcadores de fibrosis como el índice APRI (índice de AST/plaquetas) y FIB4 que proporcionan información sensible y específica, reservándose la biopsia hepática para situaciones en donde se sospecha de etiologías mixtas o incertidumbre con los métodos no invasivos <sup>6,7</sup>

De 1989 al 2015 las opciones de tratamiento para la infección crónica por el VHC fueron las terapias a base de Interferón , con bajas tasas de respuesta virológica y con amplios efectos secundarios, posterior al descubrimiento de las proteínas no estructurales y al entendimiento del ciclo de replicación del VHC, en septiembre del 2016 se aprobaron tres grupos de fármacos antivirales llamados en conjunto antivirales de acción directa (AAD) con altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS) en los individuos que nunca han recibido tratamiento contra VHC: “naive” y en aquellos con falla a tratamiento previo con peginterferon y ribavirina. Los grupos de antivirales de acción directa son los siguientes:

- Inhibidores de proteasa NS3/NS4A o inhibición temprana, bloquean la transducción del ARN viral, su designación conlleva un “-previr” al final: simeprevir, paritaprevir, grazoprevir, glecaprevir y voxilaprevir.
- Inhibidores de polimerasa NS5B o inhibición intermedia, interfieren en la síntesis de ARN viral, se subdivide en inhibidor de nucleótidos y no nucleótidos, su designación conlleva un “-buvir” al final: sofosbuvir.
- Inhibidores del complejo NS5A o inhibición tardía, esencial para la formación de la membrana, replicación del ARN, el ensamblaje y expulsión del virión, su designación conlleva un “-asvir” al final: velpatasvir, pibrentasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir.

El objetivo de la terapia antiviral es la RVS, que es la ausencia de carga viral con una reacción en cadena de polimerasa (PCR) sensible ( $\leq 15$  UI/ml) posterior a las 12 semanas de terminado el tratamiento, el riesgo de recurrencia es menor a 1% aumentando el mismo si hay una infección de novo, posterior a la eliminación del virus no existe una inmunidad protectora. La RVS se alcanza en más del 90% de los pacientes con el uso del régimen óptimo de AAD, la cual es determinada por el genotipo, la presencia o no de cirrosis, falla a tratamiento previo con peginterferón, comorbilidades y el uso de otros medicamentos. <sup>4, 8</sup>

La evidencia preliminar sugiere que posterior a la RVS hay una mejoría general y a nivel hepático, reduciendo las complicaciones de la cirrosis y las manifestaciones extrahepáticas asociadas a VHC.<sup>4,8</sup>

Sin embargo, el riesgo de CHC se mantiene, aún más en aquellos con cirrosis, requiriendo nuevas guías para el manejo de pacientes que alcanzan la cura del VHC. <sup>4,9</sup>

En su última revisión el Consenso Mexicano para el tratamiento del VHC, American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) y la European Association for the Study of the Liver (EASL)

consideran otorgar tratamiento a todo paciente con infección crónica por VHC, siendo prioritario en aquellos pacientes con alguna de las siguientes condiciones: fibrosis hepática significativa (F2, F3, F4), cirróticos compensados y descompensados con MELD  $\geq$  18-20 ( si el tiempo de espera para trasplante hepático es  $>$  6 meses), coinfección con VIH o VHB, pacientes en el contexto de un estado pre y postrasplante hepático, pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (vasculitis sintomática asociada con crioglobulinemia mixta, nefropatía por complejos inmunes y linfoma no Hodgkin de células B relacionada a VHC) y pacientes con fatiga debilitante.

Demostrándose que en aquellos con RVS se disminuyen los episodios de descompensación hepática, la necesidad de trasplante hepático y la tasa de mortalidad.<sup>10</sup>

El Instituto Mexicano del Seguro Social el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades, “ Dr. Antonio Fraga Mouret” cuenta con dos AAD desde Junio del 2017:

- Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV)  $\pm$  Ribavirina (RBV)
- Sofosbuvir/ Ledipasvir (SOF/LDV)  $\pm$  Ribavirina (RBV)

El OBV/PTV/r/DSV está indicado en el tratamiento de VHC Genotipo 1; en los pacientes naive y sin cirrosis hepática se realizaron los siguientes estudios:

- SAPPHIRE I, genotipo 1, 1a y 1b a la semana 12 de tratamiento más RBV reportó una RVS de 96.2%, 95.3% y 98% respectivamente.<sup>11</sup>
- PEARL III genotipo 1b, sin RBV obtuvieron una RVS a las 12 semanas de tratamiento del 100%.<sup>12</sup>
- PEARL IV genotipo 1a, con RBV obtuvieron una RBV a las 12 semanas de tratamiento de 97%.<sup>12</sup>

En los pacientes con falla a tratamiento a previo (peginterferón más RBV) y sin cirrosis hepática se realizaron los siguientes estudios:

- SAPPHIRE II, genotipo 1 más RBV obtuvieron una RVS de 96.3% a las 12 semanas de tratamiento independientemente del subtipo.<sup>13</sup>
- PEARL II, genotipo 1b sin RBV obtuvieron una RVS del 100% a las 12 semanas de tratamiento.<sup>14</sup>

En los pacientes con genotipo 1, naive o con falla a tratamiento previo (Interferón y RVB), con cirrosis hepática compensada se realizaron los siguientes estudios:

- TURQUOISE II, genotipo 1b más RVB mostraron una RVS a las 12 semanas de tratamiento del 98%.<sup>15</sup>
- TURQUOISE III, genotipo 1b sin RVB mostraron que el 100% de los pacientes alcanzaron RVS a las 12 semanas de tratamiento.<sup>16</sup>

El OBV/PTV/r/DSV por contar con inhibidores de proteasas en su composición, está contraindicado en cirrosis descompensada, por su metabolismo reducido a nivel hepático puede resultar tóxico.<sup>4,10</sup>

La combinación SOF/LDV está indicada en el tratamiento de VHC Genotipo 1. En los pacientes naive y sin cirrosis hepática se realizaron los siguientes estudios:

- ION 1, sin y con RVB mostró que el 100% de los pacientes alcanzaron RVS a las 12 y 24 semanas de tratamiento, por lo tanto, no existía un beneficio al extender el tratamiento a 24 semanas.<sup>17</sup>
- ION 3, sin y con RVB mostró que el 97% de los pacientes alcanzaron RVS a las 8 y 12 semanas de tratamiento, por lo tanto, se puede acortar el esquema de tratamiento a 8 semanas en este grupo de pacientes.<sup>18</sup>

En los pacientes con falla a tratamiento previo (peginterferón y RVB) y con cirrosis hepática compensada se realizaron los siguientes estudios:

- ION 2, sin o con RVB mostró que el 86% y el 100% de los pacientes alcanzaron RVS a las 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente, por lo tanto, en pacientes con cirrosis hepática el tratamiento se debe dar por 24 semanas.<sup>19</sup>
- SIRIUS, con RVB mostró que el 96% y sin RVB el 97% de los pacientes alcanzaron RVS a las 12 y 24 semanas de tratamiento respectivamente, por lo tanto, se recomienda dar un esquema de 12 semanas con RVB o de no tolerar la RVB un esquema de 24 semanas.<sup>20</sup>

El sofosbuvir está contraindicado en pacientes con TFG menor a 30 ml/min, siendo en los pacientes con falla renal avanzada la opción el uso OBV/PTV/r/DSV.<sup>4,10</sup>

El papel de la RBV en los esquemas de AAD aún no está bien definido, sin embargo, ayuda a disminuir la duración de tratamiento, mejorando los resultados en aquellos pacientes en hepatopatías crónicas complicadas.<sup>4</sup>

Los AAD son usualmente bien tolerados, los efectos secundarios del sofosbuvir son insomnio, cefalea y náusea, observándose elevaciones leves de CPK, amilasa y lipasa sin impacto clínico, los

inhibidores de proteasa pueden causar cefalea, náusea, fatiga y fotosensibilidad causando en ocasiones elevaciones leves de bilirrubinas, sin embargo, existen varias interacciones farmacológicas que deben evitarse durante el tratamiento. La RVB causa anemia hemolítica a dosis dependiente y también puede causar disnea, faringitis, rash y disminución de la tolerancia al ejercicio.<sup>4,10</sup>

Los pacientes con RVS evolucionan con una mejor respuesta clínica, disminuyendo significativamente la fatiga, mejoran su actividad física y obtienen una respuesta bioquímica con normalización de los niveles de aminotransferasas así como una disminución en la progresión de la fibrosis.

Los pacientes que se curan de la infección por VHC experimentan beneficios en su estado general de salud, incluyendo una disminución en la inflamación hepática y una reducción en la tasa de progresión de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal. La RVS se asocia con una reducción > 70% en el riesgo de CHC y una reducción del 90% en el riesgo de muerte relacionada a la hepatopatía y a la necesidad de trasplante hepático. La curación de la infección por VHC también reduce los síntomas y la mortalidad derivada de las manifestaciones extrahepáticas graves relacionadas a la infección crónica por VHC.<sup>10</sup>

En el estudio HALT-C los pacientes con fibrosis avanzada que alcanzaron una RVS, comparados con pacientes con grados similares de fibrosis que no alcanzaron la RVS, tuvieron una menor necesidad de trasplante hepático, una menor morbimortalidad relacionada a hepatopatía y una menor frecuencia de CHC.<sup>10,21.</sup>

En el estudio SOLAR 2 se describe la mejoría en las escalas de Child Pugh y MELD basal y al alcanzar la RVS con el uso de ADD, el 28% de los pacientes mejoraron de un Child Pugh B a un A y el 68% de un Child Pugh C a un B, así mismo este grupo de pacientes se mantuvo con un MELD por debajo de 15 puntos previo y posterior a la RVS con una mortalidad estimada a los 3 meses del 6%.<sup>22</sup>

Es importante señalar que las personas con una enfermedad hepática avanzada requerirán un seguimiento a largo plazo y la vigilancia continua ante la posible aparición de un CHC, independientemente del resultado del tratamiento.<sup>10</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de establecer la proporción de mejoría en las escalas de Child Pugh y MELD de manera basal y posterior a alcanzar la RVS con el uso de ADD en pacientes con cirrosis hepática por VHC, se realizó un estudio observacional, longitudinal, descriptivo y ambidireccional, se recabó información de los expedientes clínicos de pacientes con cirrosis hepática secundaria a infección por VHC genotipo 1a o 1b, mayores de 18 años, con antígeno de superficie del Virus de Hepatitis B (VHB) no reactivo, que completaron 12 semanas con Ledipasvir/Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir/Ribavirina, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabivir o Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabivir/Ribavirina y que obtuvieron Respuesta Viral Sostenida, a quienes les dio atención médica en la Clínica de Hepatitis C del departamento de Gastroenterología del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de junio del 2017 a la septiembre del 2018, excluyéndose aquellos expedientes clínicos incompletos, pacientes con genotipo 2, 3, 4, 5 o 6, pérdida de seguimiento y neoplasias malignas.

De los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio se recabaron datos de la historia clínica, de estudios de laboratorio y gabinete, se calcularon escalas CP y MELD de manera basal y al obtener la RVS, se compararon y se determinó si existía mejoría en las escalas y puntajes de la función hepática. Así mismo se analizaron otros parámetros bioquímicos como niveles de plaquetas, albúmina, tiempo de protrombina (TP), bilirrubina total (BT), la función renal (MDRD-6) y marcadores séricos no invasivos de fibrosis hepática (APRI y FIB4) de manera basal y al alcanzar la RVS. La información recolectada se analizó con una estadística descriptiva, para evaluar las características de la muestra mediante promedios y desviaciones estándar, posteriormente fueron procesados por el programa estadístico Statistical Package for Social Science versión 25 para Windows.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido de junio del 2017 a septiembre del 2018 se han tratado a 198 pacientes con cirrosis hepática secundaria a infección crónica por VHC, los cuales recibieron tratamiento con ADD. De los cuales la edad media fue de 57 años, 139 (70.2%) fueron mujeres y 59 (29.8%) hombres, el promedio en la medición de elastografía transitoria fue de 21.64 kPa, 100 (50.5%) eran portadores del Genotipo 1 a y 98 (49.5%) genotipo 1b. El 1% de los pacientes con antecedente de trasplante hepático y coinfección con VIH.

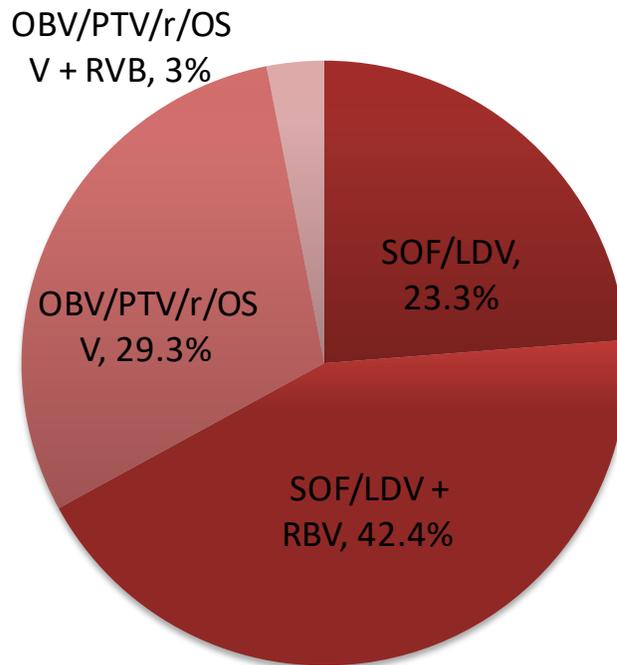
Del total de pacientes, 162 (81.8%) fueron clasificados en CPA, 36 (18.2%) CPB y ninguno en CPC, el MELD promedio fue 9.7 ( $\pm 2.65$ ) puntos, en la clasificación de hipertensión portal: 88 (44.4%) eran grado 1, 64 (32.3%) grado 2, 16 (8.1%) grado 3, 23 (11.6%) grado 4 y 7 (3.5%) grado 5.

En cuanto a los antecedentes del manejo del VHC 133 (67.1%) tenían falla a tratamientos previos con peginterferón y RVB y 65 (32.8%) eran naive (Tabla 1).

VARIABLE	VALOR
<b>Edad (años)</b>	57
<b>Género</b>	
Femenino	139 (70.2%)
Masculino	59 (29.8%)
<b>Genotipo 1 a</b>	100 (50.5%)
<b>Genotipo 1 b</b>	98 (49.5%)
<b>Elastografía Transitoria (kPa)</b>	21.64
<b>Child Pugh</b>	
A	162 (81.8%)
B	36 (18.2%)
C	0
<b>MELD</b>	9.7 ( $\pm 2.65$ )
<b>Hipertensión Portal por Baveno V</b>	
1	88 (44.4%)
2	64 (32.3%)
3	16 (8.1%)
4	23 (11.6%)
5	7 (3.5%)
<b>Tratamiento previo con INFpeg/RBV</b>	
Falla	133 (67.1%)
Naive	65 (32.8%)

**Tabla 1.** Características basales de la población de estudio. Expresada en media y porcentaje. INFpeg= peginterferón RBV = Ribavirina.

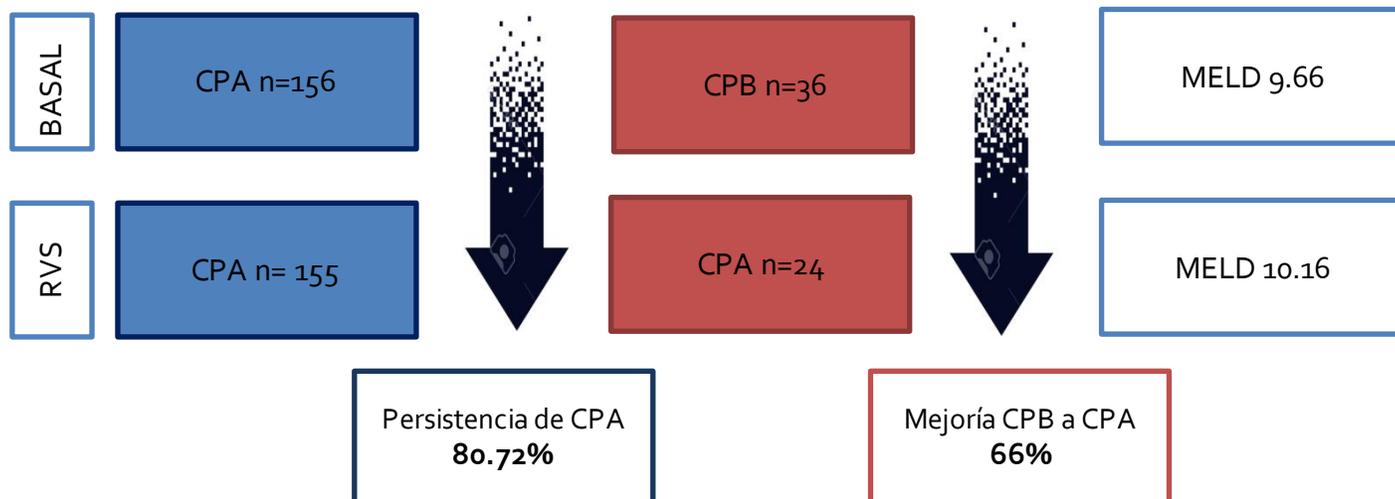
De los 198 que recibieron tratamiento con ADD por 12 semanas, 50 (23.3%) fueron tratados con SOF/LDV, 84 (42.4%) con SOF/LDV + RBV, 58 (29.3%) con OBV/PTV/r/DSV y 6 (3%) con OBV/PTV/r/DSV + RBV (Figura 3).



**Figura 3.** Antivirales de Acción Directa recibidos por la población de estudio. SOF/LDV= Sofosbuvir/ Ledipasvir ,OBV/PTV/r/DSV= Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir , RBV = Ribavirina

### DESENLACES PRIMARIOS:

Se obtuvo una RVS en 192 pacientes (97%), con 100% de apego a tratamiento, sin embargo, 6 pacientes (3%) no alcanzaron la RVS, de los cuales se reportaron dos defunciones (1%) no relacionadas a causa hepática. Se evaluó la proporción de mejoría en escalas de Child Pugh y MELD de manera basal y al alcanzar la RVS. Se observó que 155 pacientes (80.72%) se mantuvieron en CPA y 24 (66%) mostraron mejoría del CP, reclasificándose de un CPB a CPA con un resultado estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) así mismo se observó una modificación en la escala de MELD de 9.66 ( $\pm 2.65$ ) a 10.16 ( $\pm 2.76$ ) puntos con la RVS (Figura 4) , sin significancia estadística ni clínica, ya que un MELD de al menos 15 puntos es generalmente lo requerido para ser candidato a trasplante hepático.



**Figura 1.** Evaluación de mejoría en las escalas de Child Pugh y MELD de manera basal y posterior a Respuesta Viral Sostenida. CPA: Child Pugh A, CPB= Child Pugh B, RVS= Respuesta Viral Sostenida

## DESENLACES SECUNDARIOS:

Se analizaron parámetros bioquímicos como niveles de plaquetas, albúmina, tiempo de protrombina (TP) y bilirrubina total (BT) así como aquellos que integran la función renal (MDRD-6) y marcadores séricos no invasivos de fibrosis hepática (APRI y FIB4) de manera basal y al alcanzar la RVS, obteniéndose los siguientes resultados: Plaquetas  $119.44 \pm 62.38$  vs  $126.09 \pm 62.70$  ( $p = <.001$ ), albúmina  $3.67 \pm 0.57$  vs  $3.97 \pm 0.49$  ( $p = <.001$ ), TP  $15.91 \pm 1.81$  vs  $17.62 \pm 0.63$  ( $p = <.001$ ), BT  $1.39 \pm 0.71$  vs  $1.22 \pm 0.65$  ( $p = <.001$ ), TFG  $92.29 \pm 17.47$  vs  $90.75 \pm 17.19$  ( $p = .093$ ), APRI  $2.26 \pm 1.91$  vs  $0.84 \pm 0.73$  ( $p = <.001$ ) y FIB4  $5.55 \pm 3.66$  vs  $3.19 \pm 2.09$  ( $p = <.001$ ) (Tabla 2).

VARIABLES	BASAL	RVS	P
Plaquetas ( $10^3$ )	$119.44 \pm 62.38$	$126.09 \pm 62.70$	.000
TP (seg)	$15.91 \pm 1.81$	$17.62 \pm 8.93$	.008
Albúmina (gr/dl)	$3.67 \pm 0.57$	$3.97 \pm 0.49$	.000
BT (mg/dl)	$1.39 \pm 0.71$	$1.22 \pm 0.65$	.000
TFG (ml/min)	$92.29 \pm 17.47$	$90.75 \pm 17.19$	.093
APRI	$2.26 \pm 1.91$	$0.84 \pm 0.73$	.000
FIB4	$5.55 \pm 3.66$	$3.19 \pm 2.09$	.000

**Tabla 2.** Parámetros bioquímicos séricos, función renal y marcadores séricos no invasivos de fibrosis hepática comparados de manera basal y con Respuesta Viral Sostenida, TP= tiempos de protrombina, BT=bilirrubina total, TFG= tasa de filtrado glomerular por MDRD-6, APRI= AST to Platelet Ratio Index.

## DISCUSIÓN

La infección crónica por Virus de Hepatitis C es un problema grave de salud pública y es causa importante de cirrosis hepática y hepatocarcinoma con altas tasas de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Anteriormente la única opción terapéutica disponible fueron los esquemas basados en peginterferón, los cuales reportaban bajas tasas de respuesta viral sostenida y poco apego al tratamiento por los efectos adversos, sin embargo, a partir del 2016 se introdujeron los esquemas libres de interferón, los llamados ADD, con tasas de RVS mayores al 90% con efectos secundarios e interacciones farmacológicas limitadas, siendo la cura virológica posible por su mecanismo de acción.<sup>2</sup>

En nuestra población de estudio no se reportaron efectos secundarios graves que requirieran de la suspensión de los ADD, así mismo se observó un apego del 100% al tratamiento, solo interrumpido en dos casos por defunción de causa no hepática. Se incluyeron a pacientes con historia de falla a tratamiento con peginterferón/RBV y naive, observándose una RVS del 97%, en relación a lo reportado en bibliografías internacionales<sup>2</sup>

La literatura médica a nivel mundial ha reportado mejoría en la función hepática calculada por las escalas de CP y MELD de los pacientes que obtienen la RVS, ya que presentan disminución en la inflamación hepática, reducción en la tasa de progresión de la fibrosis hepática y de la hipertensión portal.<sup>10</sup>

En el presente estudio se incluyeron a 81.8% pacientes con CPA y 18.2% con CPB, observándose una mejoría en la función hepática por escalas de CP y MELD al alcanzar la RVS, ya que un 80.72% de los pacientes permanecieron estables en CPA y un 66% se reclasificaron de un CPB a un CPA, lo que traduce mejoría estadísticamente significativa, así mismo, este grupo de pacientes se mantuvo con un puntaje MELD por debajo de 15 puntos de manera basal y posterior a la RVS, calculándose una mortalidad a los 3 meses del 6%.

Los resultados obtenidos en este estudio, realizado en población mexicana, son comparables a los obtenidos en el estudio SOLAR 2, realizado mayoritariamente en población caucásica.<sup>22</sup> Siendo este uno de los primeros estudios realizados en pacientes con cirrosis por infección crónica por VHC en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

De manera secundaria se analizaron de manera basal y al alcanzar la RVS otros parámetros bioquímicos como cuantificación de plaquetas, albúmina, TP, bilirrubina total, función renal y marcadores séricos no invasivos de fibrosis hepática, observándose una mejoría estadísticamente significativa en la cuantificación de plaquetas, albúmina, BT, APRI y FIB4, sin embargo, en el TP y la función renal no se observó mejoría significativa.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con cirrosis hepática secundaria a infección crónica por VHC tratados con ADD y que obtuvieron RVS mejoraron la función hepática medida por la escala de CP, sin embargo, el puntaje MELD permaneció estable, obteniéndose resultados semejantes en población mexicana comparada con la caucásica reportada en ensayos previos.

Así mismo se observó mejoría estadísticamente significativa en los valores de bilirrubina total, albúmina y plaquetas, no así en el tiempo de protrombina y función renal.

En los biomarcadores no invasivos de fibrosis también se observaron resultados significativos en relación a la mejoría de la inflamación y función hepática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: from inflammatory pathogenesis to antiinflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(47):5297-5311.
2. Li DK, Chung RT. Overview of direct-acting antiviral drugs and drug resistance of hepatitis C virus. *Methods Mol Biol*. 2019; 1911:3-32.
3. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 61: 58–68.
4. Spengler, U. Direct antiviral agents - a new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacol Ther*. 2018; 183: 118-126.
5. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(3):161-176.
6. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018; 69(2): 461-511.
7. Chung RT, Ghany MG, Kim AY, Marks KM, Naggie S, Vargas HE, et al. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(10):1477-1492.
8. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 142–156.
9. Jacobson IM, Lawitz E, Kwo PY, Hézode C, Peng CY, Howe AYM , et al. Safety and efficacy of elbasvir/grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis: an integrated analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(6):1372–1382.
10. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Rizo-Robles MT, Castro-Narro G, et al. Consenso mexicano para el tratamiento de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018; 83(3):275-324.
11. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, Sigal S, Nelson DR, Crawford D, et al. Treatment of HCV with abt-450/r–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370(17): 1594-1603.
12. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, Cohen D, Luo Y, Cooper C, et al. Abt-450/r–ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med*. 2014; 370(21): 1983-1992.
13. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourliere M, et al. Retreatment of HCV with abt-450/r– ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med*. 2014; 370(17): 1604-1614.

14. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, Koksai I, Ferenci P, Maieron A, et al. Abt-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology*. 2014; 142(7):359-365.
15. Poordad F, Hezode C, Trinh R, Kowdley K, Zeuzem S, Agarwal K, et al. Abt-450/r–ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(21): 1973-1982.
16. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. *J Hepatol*. 2016; 64(2): 301–307.
17. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370 (20): 1889-1898.
18. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(20): 1879-1888.
19. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370(16): 1483-1493.
20. Bourliere M, Bronowicki JP, Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRUS). *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(4):397–404.
21. Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010; 52(3):833-844.
22. Manns M, Didier S, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan, Buti M, 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. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(6): 685–697.

## ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA POR VHC										
FICHA DE IDENTIFICACIÓN										
NOMBRE						FECHA				
NSS						EDAD				
SEXO	FEMENINO (1)					MASCULINO (2)				
GRADO DE HIPERTENSION PORTAL POR BAVENO V	1	2	3	4	5					
COMORBILIDADES	DM (1)	HAS (2)	DISLIPIDEMIA (3)	HIPOTIROIDISMO (4)	ERC (5)	SIN COMORBIDOS (6)		OTRAS:		
INFECCIÓN POR VHC										
CARGA VIRAL				TRATAMIENTO PREVIO	SI (1)		NO (2)			
GENOTIPO	1 A	1B	2	3	4	5	6			
PARÁMETROS DE FUNCION HEPÁTICA PREVIO A TRATAMIENTO										
CHILD PUGH	A (1)	B (2)	C (3)	MELD						
ELASTOGRAFIA POR US		F1	F2	F3	F4					
APRI		F1	F2	F3	F4					
FIB4		F1	F2	F3	F4					
TRATAMIENTO										
AAD				FECHA DE INICIO						
LED/SOF (1)	OBV/PTV/r/DSV (3)			FECHA DE TERMINO						
LED/SOF+RIBA (2)	OBV/PTV/r/DSV + RIBA (4)			CARGA VIRAL AL FINAL DEL TX		DETECTADA (1)		NO DETECTADA (2)		
INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO	SI (1)	NO (2)	RVS		SI (1)		NO (2)			
PARAMETROS DE FUNCION HEPÁTICA POSTERIOR A TRATAMIENTO										
CHILD PUGH	A (1)	B (2)	C (3)	MELD						
APRI		F1	F2	F3	F4					
FIB4		F1	F2	F3	F4					