



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNANDO SEPULVEDA"

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA
EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.
ESTUDIO DE VIDA REAL.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DR. JULIO GIL FERRAL MEJIA

TUTOR:

DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS



CIUDAD DE MEXICO

AGOSTO 2021



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.

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA
EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.
ESTUDIO DE VIDA REAL.**

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTIZ OLVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI BERNADO
SEPULVEDA

DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

ACTA DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION

8/2/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 09 de febrero de 2021

M.E. Aleida Bautista Santos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C, ESTUDIO DE VIDA REAL**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-017

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impresión

IMSS

SEGURO POPULAR Y SALUDABLE PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la vida por permitirme continuar con mis deseos de superación.

A Ale por su apoyo, cariño y amor que me da día con día, las risas, los abrazos, los besos y el crecer juntos y de la mano.

A mi madre por su amor y apoyo incondicional en todo momento, siempre vas a donde voy y siempre estás en donde estoy.

A mi padre por su confianza y apoyo incondicional, seguimos caminando juntos, gracias por tu ejemplo.

A mis hermanos por creer en mi y por su constante apoyo.

A la Dra. Bautista por sus conocimientos y apoyo en la realización de este trabajo, persona que no solo te apoya en lo académico sino en cualquier aspecto.

A la Dra. Rosalba Moreno por el ejemplo de disciplina y trabajo que me ha transmitido.

A la Dra. Nayeli Ortiz por su interés constante y sincero en nuestra formación como médicos y profesionales.

A la Dra. Marina, Dr. Sandoval, Dra. Gálvez, Dra. Rodríguez y Dr. Mayoral por transmitir todos sus conocimientos y experiencia para mi formación.

.

A mis compañeros residentes por su trabajo y su amistad

Y sobre todo a mi Chonita.

ÍNDICE

RESUMEN	6
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
OBJETIVOS	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
ASPECTOS ÉTICOS	30
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	41

RESUMEN

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C. ESTUDIO DE VIDA REAL.

Antecedentes.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), se considera a nivel mundial un problema de salud pública. La infección puede ser asintomática, pero alrededor de un 60 a 80% evolucionan a hepatitis crónica, lo que conduce a daño hepático grave e irreversible. El tratamiento ha tenido una evolución radical se basaba en la aplicación de interferón, que tenía tasas de curación bajas y que generaba muchos efectos adversos. Fue en el año 2011 cuando se inicia el tratamiento con antivirales de acción directa (AAD), mostrando seguridad y eficacia de tratamiento con tasas de respuesta viral sostenida por arriba del 95%. La propuesta de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para 2030 es la eliminación de la hepatitis C. Sin embargo, la pandemia por SARS CoV-2 ha tenido un impacto negativo para cumplir estas metas.

Objetivo. Determinar la efectividad del tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y métodos. Se llevó a cabo un estudio transversal, retrolectivo en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS y se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con infección crónica por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa en el periodo del 1 de junio de 2017 al 1 de diciembre de 2020. Se determinó la tasa de respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa, basados en registros de expedientes. El análisis estadístico se hizo con frecuencias y porcentajes, medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas.

Resultados: Se incluyeron 852 pacientes, que fueron tratados de junio de 2017 a diciembre 2020, con una edad aproximada de 58 años. Se determinó el genotipo en 757 pacientes, el genotipo más común fue el 1B en 313 pacientes lo que representó el 36.7% de la población, 11% de los pacientes tratados no requirió de genotipificación ya que se empezaron a incorporar al instituto tratamientos pangotípicos, el tratamiento más empleado en nuestro instituto fue a base de sofosbuvir/ velpatasvir representando el 23%. Del total de pacientes tratados se obtuvo respuesta viral sostenida en 826 pacientes, lo que representa el 97% de la población; 26 pacientes no alcanzaron respuesta viral sostenida, es decir el 3% de la población analizada.

Conclusiones: Los antivirales de acción directa son un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes cirróticos o no cirróticos con infección crónica por virus de hepatitis C, la experiencia de nuestro centro es gratificante al encontrar respuesta viral sostenida del 97%, similar a la establecido por la literatura nacional e internacional. Un esfuerzo que representa una aportación en miras de lograr el objetivo de la eliminación del virus de la hepatitis C en México y en el mundo.

1. Datos del alumno	
Apellido Paterno Apellido Materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Especialidad No. De Cuenta Correo electrónico	FERRAL MEJIA JULIO GIL 442-3561036 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Facultad de Medicina Gastroenterología 517223035 jfm61290@hotmail.com
2. Datos de los tutores	
Tutor:	DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS Especialista en Gastroenterología Maestría en Ciencias Médicas, IPN Médico Adscrito del servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 55-56276900 Correo electrónico:aleibauti@gmail.com
3. Datos de la Tesis	
Título No. De paginas Año Numero de registro	EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C. ESTUDIO DE VIDA REAL. 44 páginas 2021 R-2021-3601-017

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC), se considera a nivel mundial un problema de salud pública. Desde el inicio del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD), la erradicación de la infección es una realidad. En mayo de 2016, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la Estrategia mundial del sector de la salud (GHSS por sus siglas en inglés) sobre la hepatitis viral 2016-2021. El GHSS pide la eliminación de la hepatitis viral como una amenaza para la salud pública para 2030 (reduciendo las nuevas infecciones en un 90% y la mortalidad en un 65%). (1)

Epidemiología.

Se estima que en el mundo hay 71 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C. La OMS estimó que en 2016 murieron unas 399 000 personas debido a la hepatitis C, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular. La hepatitis C se encuentra en todo el mundo. Las regiones más afectadas son la Región del Mediterráneo Oriental y la Región de Europa, con una prevalencia estimada en 2015 del 2,3% y 1,5% respectivamente. La prevalencia de la infección por VHC en otras regiones de la OMS varía del 0,5% al 1,0%. Según el país, la infección por el virus de la hepatitis C puede concentrarse en determinadas poblaciones. Por ejemplo, el 23% de las nuevas infecciones por VHC y el 33% de la mortalidad por VHC es atribuible al consumo de drogas inyectables. Sin embargo, las personas que se inyectan drogas y las personas en las cárceles no suelen incluirse en las respuestas nacionales. (1)

En 2018, se notificaron a la CDC un total de 3.621 casos de hepatitis C aguda. (2) Se estima que se produjeron 50,300 casos de hepatitis C aguda en 2018. Se estima que 2,4 millones de personas en los Estados Unidos vivían con hepatitis C durante 2013-2016 (2)

Solo alrededor de 14 millones (20%) de personas que se estimó que estaban infectados con el VHC en 2016 fueron diagnosticados, 1.76 millones (13%) de

personas fueron tratados, y 1.51 millones (86%) de los tratados recibieron antivirales de acción directa (AAD) . Entre 2016 y 2017, el número de personas infectadas con el VHC que fueron tratados aumentó de 1.76 millones a 2.10 millones, con el mayor aumento en los países de ingresos medios. Es preocupante que solo 12 de 194 países estaban en camino de las metas de eliminación de la OMS de 2030 en junio de 2018. (1)

A nivel mundial, el 80% de todas las infecciones por VHC ocurren en 31 países, con seis países (China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia) que representan más del 50% de todas las infecciones. Los datos de prevalencia en muchos países siguen siendo de baja calidad y requiere una reevaluación constante. (6)

Epidemiología en México.

En México las enfermedades del hígado son la cuarta causa de muerte en el país, de las cuales 98% se asocia con cirrosis y cáncer de hígado. Se estima que alrededor de 600 mil personas en México viven con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), de los cuales menos de 25 por ciento conoce su diagnóstico y apenas 1 por ciento de ellas recibe tratamiento. (5)

En Julio de 2018 el instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) anuncia que México ocupa el segundo lugar en América Latina, después de Brasil, con el mayor número de casos diagnosticados con hepatitis C con 232 mil, de los cuales 81 mil son derechohabientes del IMSS. (3) Durante los últimos 10 años, se han presentado en promedio, 2,182 casos anuales de hepatitis C en México; observándose una tendencia a la baja entre 2012 y 2018, tras lo cual la tendencia se revierte hacia el alza. (Figura 1) Durante 2019 se registraron 2,378 casos de Hepatitis C en México, con una tasa de incidencia nacional de 1.88 casos por cada 100,000 habitantes. Dentro de los estados que presentaron las tasas de incidencia más altas, se encontraron Baja California (13.47), Tamaulipas (4.58) y Colima (4.40). Cerca de la

mitad de los casos reportados de hepatitis C fueron atendidos por el IMSS (46.5%) seguido por la SSA (39.15) y otros (6.43%) (Figura 2) (4)

Respecto al sexo de los casos, se observó un leve predominio del sexo masculino (62.82%) en tanto que, por grupos de edad, el mayor número de casos

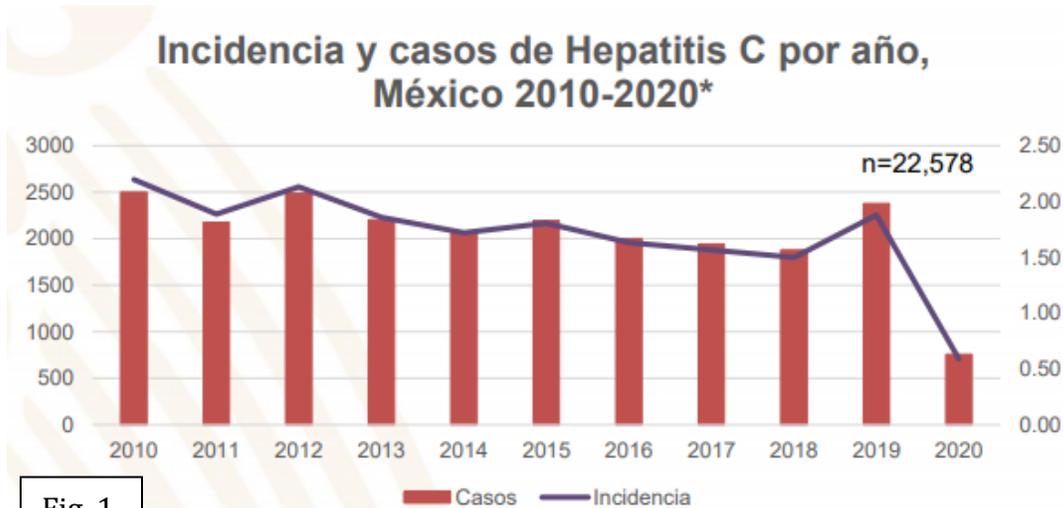
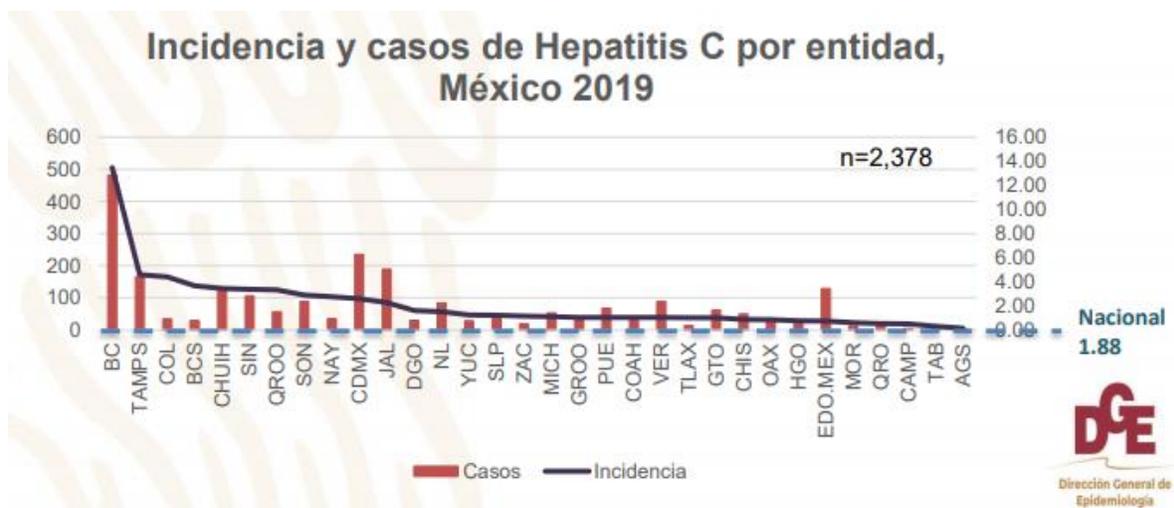


Fig. 1

se reportó en el grupo de edad de 25 a 44 años; mientras que la tasa de incidencia más alta se reportó en el grupo de 60 a 64 años con 5.73 casos por cada 100,000 habitantes. (4)



Derivado del compromiso internacional para la prevención y control de las hepatitis virales, resulta crucial asegurar el acceso universal a pruebas de detección y tratamientos, con el objetivo de reducir la incidencia de nuevos casos en 90 por ciento y la mortalidad en un 65 por ciento para el año 2030. (5)

México se ha sumado a la erradicación del virus de la hepatitis C. Es por ello que, en el marco del Día Mundial contra la Hepatitis, el Gobierno de México da a conocer el Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C, cuyo objetivo es prevenir nuevas infecciones, reducir la carga de la enfermedad y mortalidad por VHC y las enfermedades asociadas, con un modelo centrado en las personas y sus comunidades. (5)

Este programa aborda:

- Concientización para población general y profesionales de la salud sobre las hepatitis virales, medidas de prevención y control.
- Acceso a pruebas de detección y diagnóstico confirmatorio, así como exámenes de laboratorio de las personas detectadas.
- Esquemas de tratamiento de vanguardia, con medicamentos de acción directa que ofrecen curación de la infección por VHC en más de 95 por ciento de los casos con tratamientos de entre 8 y 12 semanas.
- Medicamento de rescate en caso de falla del primer esquema de tratamiento.
- Pruebas para corroborar la eliminación del VHC.

Adicionalmente, por primera vez se cuenta con una plataforma de registro centrada en las personas para el Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C, que permite dar un seguimiento integral a las personas, desde su tamizaje hasta su curación, sin importar si tiene o no seguridad social, facilitando así la vinculación a la atención y el seguimiento de cada persona. (5)

Con estas acciones, México se pone en marcha para cumplir la meta de eliminar la hepatitis C como problema de salud pública en México para 2030. (5)

Fisiopatología.

El virus se replica en las células mononucleares, los linfocitos B y T y las células dendríticas en la sangre periférica, los hepatocitos son el lugar principal de replicación de este virus. La entrada del VHC depende de la unión de las proteínas de la envoltura E1 y E2 a las moléculas de la superficie celular. La expresión y la función de CD81, son claves para la entrada del VHC en los hepatocitos. Además, se ha demostrado que el receptor barrador humano de tipo 1 clase B/ SR-B1, un importador selectivo de ésteres de colesterol desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) al interior celular, interactúa con E2 y es clave para la entrada del VHC. En el citosol, el UTR 5' contiene varios dominios altamente conservados y estructurados que funcionan como un sitio de entrada al ribosoma, que dirigen el ARN a su sitio de anclaje en el retículo endoplásmico y median el inicio independiente del cap de la traducción de la poliproteína del VHC mediante el reclutamiento de proteínas celulares. La gran poliproteína generada mediante la traducción del genoma del VHC se procesa durante y tras la traducción mediante proteólisis al menos en 11 proteínas víricas, incluidas las proteínas estructurales (nucleocápside [C], o p21; envoltura 1 [E1], o gp31; y envoltura 2 [E2], o gp70) y no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). El complejo de replicación asocia proteínas víricas, componentes celulares y cadenas de ARN naciente, y es esencial para la replicación del VHC. Esta replicación es catalizada por una ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B. La cadena de ARN genómico positiva sirve como molde para la síntesis de un intermediario negativo. El ARN negativo sirve, a su vez, como molde para la producción de numerosas cadenas de ARN de polaridad positiva empleadas para la traducción de poliproteínas y la síntesis de nuevos intermediarios de la replicación, que se empaquetan en las partículas de virus nuevos. Por último, la formación de partículas del virus se inicia por la interacción de la proteína del core con el ARN genómico en el retículo endoplásmico. Tras su liberación, las partículas víricas pueden infectar los hepatocitos adyacentes o entrar en la circulación, donde quedan disponibles para infectar a otra célula o huésped.

(6)

Estructura del virus de Hepatitis C.

El VHC es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia Flaviviridae y clasificado como único miembro del género Hepacivirus. (6) Se trata de un virus con envoltura de 50 nm de diámetro. Las dos proteínas de la envoltura, E1 y E2, forman heterodímeros que se organizan en tetrámeros, y crean una capa externa lisa. Esta capa adopta una forma de «espina de pescado», con una simetría icosaédrica. Las proteínas de la envoltura están ancladas en una cubierta bicapa lipídica derivada de la célula huésped, que rodea a la nucleocápside. Se cree que esta nucleocápside está constituida por múltiples copias de la proteína del core y forma una cubierta vírica icosaédrica interna que encapsula el ARN genómico. El VHC circula en distintas formas en el suero del huésped infectado, incluido: 1) viriones unidos a las lipoproteínas de muy baja y baja densidad y que parecen corresponder a la fracción infecciosa; 2) viriones unidos a inmunoglobulinas, y 3) viriones libres. (6)

Genotipos

Se han reportado ocho genotipos confirmados del VHC y 86 subtipos, 44% de las infecciones por el VHC en todo el mundo y el 60% de las infecciones por VHC en países de ingresos altos y medios son de genotipo 1. Las infecciones por genotipo 3 son más comunes en los países de ingresos medios-bajos, y representan el 25% de todas las infecciones por VHC. Las infecciones por genotipo 4 constituyen el 15% de todas las infecciones y son más comunes en el norte de África y Oriente Medio. Se producen infecciones de genotipo 2 y 6 principalmente en el este de Asia. Los genotipos 5, 7 y 8 comprenden menos del 1% de las infecciones mundiales por VHC, con la mayoría de los casos (7)

Transmisión

La transmisión del VHC típicamente requiere exposición directa percutánea a sangre a través de transfusiones, administraciones parenterales relacionadas con la atención médica o drogas inyectables. (7) La distribución bimodal por edades de la infección por VHC en la población mundial refleja la mayor prevalencia de infección tanto en personas mayores (> 50 años) como en menores (de 20 a 40 años) individuos. La epidemia del opioide inyectable es el impulsor predominante de nuevas infecciones en la población más joven. Aproximadamente 2.3 millones las personas están coinfectadas con el VHC y el VIH, con prevalencia mayor en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH) y en personas que se inyectan drogas. Aproximadamente 3,5 millones de niños están infectados con VHC. (7)

Patogenia.

Los factores que determinan la persistencia del VHC incluyen: 1) evasión de las respuestas inmunitarias por varios mecanismos víricos; 2) inducción inadecuada de la respuesta inmunitaria innata; 3) insuficiente inducción o mantenimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa; 4) producción de cuasi especies víricas, y 5) inducción de la tolerancia inmunitaria. Se desarrolla una hepatitis crónica en un 50-90% de los pacientes con infección aguda por el VHC. En los pocos pacientes en que se resuelve la infección aguda, se produce una respuesta precoz y multiespecífica de linfocitos T. Esta respuesta puede detectarse hasta 20 años después de la resolución de la infección, y puede contribuir a la protección ante posteriores exposiciones al VHC. Aunque la respuesta inmunitaria es esencial para prevenir la persistencia del virus, en los pacientes que no eliminan el virus, la respuesta inmunitaria interviene en la destrucción de los hepatocitos y el desarrollo de fibrosis (6).

El 75-80% de las personas desarrollan una infección crónica después de la exposición al VHC, puede desarrollarse cirrosis y descompensación hepática, que tiene un riesgo anualizado de 2 a 5%, como resultado de la infección crónica. 15-20% de las personas con enfermedad hepática mueren durante el primer año después de la descompensación. (7)

La infección aguda por hepatitis C es típicamente anictérica y menos del 25% de los casos son clínicamente evidentes. Los síntomas se manifiestan de 2 a 26 semanas después de la exposición al VHC y la enfermedad aguda dura de 2 a 12 semanas. Los anticuerpos son detectables dentro de las 12 semanas posteriores a la infección. Sin embargo, el ARN es detectable antes de la seroconversión anti-VHC. La hepatitis fulminante es rara (menor al 1%) y usualmente se asocia a factores de riesgo. La detección del ARN a las 12 semanas después de la exposición predice la cronicidad de la hepatitis C e indica un requisito de tratamiento para prevenir transmisión en grupos de alto riesgo. (7)

Alrededor del 10-20% de las personas con infección crónica por VHC desarrollan complicaciones, incluida la cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular, durante un período de 20 a 30 años. La progresión de la enfermedad se acelera al aumentar la edad de adquisición, ser hombre, obesidad, alto consumo de alcohol, coinfección por VIH e inmunosupresión. El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular varía de 1% en personas sin fibrosis hepática al 13% en aquellas con cirrosis. (7)

Diagnóstico

Para el diagnóstico de manera inicial se requiere de un resultado positivo de una prueba de detección anti-VHC de un inmunoensayo o una prueba de diagnóstico rápido y requiere verificación posterior de la presencia de ARN del VHC o antígeno core del VHC (HCVcAg) en suero. Ensayos con un límite de detección de ARN del VHC de menos de 15 UI / mL son aconsejados. Pruebas de HCVcAg

con un límite de detección inferior de 500-3000 UI / mL son potencialmente útiles. (7)

Fibrosis del Hígado

La medición de la fibrosis hepática es importante para determinar la duración potencial y la elección de AAD, régimen, y la necesidad de vigilancia. La biopsia de hígado es costosa, invasiva, sujeta a errores de muestreo y variabilidad entre lectores, y no es práctico para una rápida atención. Métodos no invasivos para estadificar la fibrosis hepática, como biomarcadores séricos o medición de la rigidez hepática (MRH), son los preferidos. Estos métodos no invasivos incluyen: elastografía transitoria controlada por vibración, para los cuales los cortes sugeridos son 10.0 kPa para F3 y al menos 12.5 kPa para F4; la elastografía de ondas de corte, para los cuales los límites sugeridos son 9 kPa para F3 y mayores de 13 kPa para F4; y elastografía de impulso de fuerza de radiación acústica, para los cuales los cortes son 1.60–2.17 m / s para F3 y 2.19–2.67 m / s para F4. Los biomarcadores ofrecen un método más rentable, sencillo y es una alternativa fácilmente disponible para la estadificación de la fibrosis hepática. El índice de la relación aspartato aminotransferasa / plaquetas (APRI) y las puntuaciones de fibrosis-4 (FIB 4) son métodos validados con valores de corte para APRI y puntuaciones de fibrosis-4 estratificadas por las concentraciones de aspartato aminotransferasa y que se han propuesto para predecir la cirrosis. Los biomarcadores de fibrosis y la MRH son eficaces en confirmar o excluir la cirrosis y combinados mejora la precisión de los resultados. En el APRI una puntuación ≥ 1 indica posible fibrosis hepática, y una puntuación de ≥ 2 indica cirrosis. (7)

Tratamiento del VHC.

El objetivo principal de la terapia es lograr la respuesta viral sostenida (RVS) 12 semanas (RVS12) ó 24 semanas (RVS24) después del final de la terapia

mediante ensayo molecular sensible con un aceptable límite inferior de cuantificación. (8)

Hepatitis Aguda

Las recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C aguda todavía están en debate y será influenciado por estudios en curso y futuros con AAD. Pacientes con hepatitis aguda, con niveles elevados de enzimas hepáticas y bilirrubina, a menudo eliminan el virus de forma espontánea. La hepatitis C aguda se ha tratado con éxito con monoterapia de corta duración con interferón (IFN) desde hace más de una década, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) > 90%. En 2016, los primeros resultados con las terapias con AAD fueron informados para pacientes con infección por VHC genotipo 1. Después de 6 semanas de tratamiento con sofosbuvir / ledipasvir, el 100% de los pacientes lograron una RVS. Aunque el tratamiento con AAD aún no está aprobado para la infección aguda por VHC, los resultados son alentadores al menos en pacientes mono infectados por VHC. Estudios con el último régimen de tratamiento, sofosbuvir / velpatasvir, están en marcha para determinar el régimen de tratamiento más corto posible. (9)

Hepatitis Crónica

El desarrollo de AAD ha llevado a una revolución en el tratamiento de la infección crónica por VHC. En años recientes, la investigación logró definir el ciclo de vida del VHC, lo que llevó al desarrollo de AAD que apuntan a tres proteínas involucradas en pasos cruciales en el ciclo de vida del VHC: la proteasa NS3 / 4A, la polimerasa NS5B y la proteína NS5A). Una combinación de uno a tres de estos diferentes AAD con o sin ribavirina dan lugar a tasas de curación de 90 a 100%. Todos los pacientes con hepatitis C crónica y ARN del VHC detectable en suero deben ser considerados para tratamiento antiviral.

Antes de iniciar el tratamiento, deben excluirse otras causas de enfermedad hepática y determinar la actividad bioquímica y estadio de la enfermedad hepática, por lo que el tratamiento tiene un enfoque individualizado. (9)

El enfoque de la terapia se basa en el régimen, con o sin ribavirina, para 8, 12, 16 o 24 semanas, el genotipo viral, subtipo, si el paciente tiene cirrosis o no, de la experiencia previa del tratamiento y, en algunos entornos, del costo del fármaco. (9)

Elbasvir / grazoprevir se administra para 12 semanas, excepto para pacientes infectados por el VHC genotipo 1a o genotipo 4 y pacientes con NS5A RAS preexistente. En estos pacientes, se recomienda por 16 semanas más ribavirina para prevenir fracaso del tratamiento. (9)

Sofosbuvir / velpatasvir se administra como una combinación de dosis fija una vez al día, es pangentipo y tiene una RVS a las 12 semanas de > 95%, se administra durante 12 semanas sin ribavirina, excepto para los pacientes con Child-Pugh B o los infectados con el genotipo 3; estos pacientes deben recibir 12 semanas más ribavirina. (9) Existen estudios que han llevado el tratamiento por 3 semanas logrando tasas de respuesta viral sostenida altas, como lo ha demostrado el grupo de George Lau et al. (10)

Poblaciones especiales:

Previamente durante la era del IFN, el tratamiento tenía muchos efectos adversos y menos efectividad, sobre todo en poblaciones especiales como pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, enfermedad renal crónica, pacientes en lista de espera, post trasplantados o coinfectados con VIH-VHB; los tratamientos actuales con antivirales de acción directa han modificado el pronóstico y las tasas de erradicación también en estas poblaciones.

Ahora hay varios regímenes disponibles que pueden ser utilizados para tratar con éxito la infección por VHC en pacientes coinfectados con VIH. De hecho, los resultados del tratamiento son comparables entre pacientes infectados con VHC y pacientes coinfectados por VIH y VHC, y estos pacientes ya no se consideran difíciles de tratar.(9) El estudio ERADICATE fase II mostró que el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH y VHC genotipo 1 con sofosbuvir / ledipasvir por solo 12 semanas logró una RVS en el 98% de los pacientes. (9, 11) El estudio de fase III TURQUOISE1 mostró que el tratamiento con ombitasvir / paritaprevir / dasabuvir con ribavirina alcanzó tasas de RVS en el 94% de los pacientes coinfectados con Genotipo 1 del VIH y el VHC (9,11) y finalmente el estudio ASTRAL 5 que incluyó todos los genotipos recibiendo tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir alcanzó RVS en el 95% de la población (9,12). En los 3 estudios la seguridad y la tolerabilidad fue excelente y existen pocas interacciones farmacológicas con los medicamentos actuales contra el VIH.

Insuficiencia renal.

La prevalencia del VHC en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal es casi 10 veces mayor que en la población general debido al mayor riesgo de transmisión parenteral de la infección por VHC a través de transfusiones y diseminación nosocomial. La infección por VHC se asocia con una reducción de la supervivencia entre los pacientes en diálisis, por eso el tratamiento es recomendado en todos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, varios AAD tienen excreción renal y puede requerir un ajuste de dosis o debe evitarse cuando la función renal está alterada. Las recomendaciones previas establecían que para pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCl) de > 30 ml / min, no se requiere ajuste de dosis cuando usamos sofosbuvir, simeprevir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir, elbasvir/grazoprevir o ombitasvir/paritaprevir/dasabuvir). (9) Para pacientes con un CrCl de <30 ml/min es preferible el régimen con glecaprevir/pibrentasvir durante 8 o 12 semanas en pacientes infectados con los genotipos 1–6, o usar elbasvir/grazoprevir durante 12 semanas en pacientes infectados con genotipos 1 y 4. (7) Sin embargo, en la revisión de 2020

se definió que se pueden utilizar regímenes con sofosbuvir aún en pacientes con CrCl menor a 30 ml/min.

Cirrosis hepática compensada y descompensada.

Los pacientes con cirrosis siempre se han priorizado para el tratamiento porque la erradicación exitosa podría reducir los riesgos de descompensación futura, carcinoma hepatocelular y trasplante y puede conducir a una mejoría clínica y mejorar la supervivencia. Los tratamientos a base de IFN tienen eficacia reducida y poca tolerabilidad con cirrosis avanzada que finalmente ha cambiado desde los nuevos regímenes AAD. En general, las tasas de RVS en pacientes con cirrosis descompensada se reduce (típicamente $\geq 10\%$) en comparación con pacientes con cirrosis compensada. (9)

En un ensayo controlado aleatorio de fase II SOLAR 1, > 200 pacientes con Child Pugh B o C con genotipo 1 o 4, se asignaron al azar a recibir 12 o 24 semanas de sofosbuvir/ledipasvir más ribavirina. El 87% de los pacientes alcanzaron una RVS más alta a las 12 semanas que la informada previamente a las 24 semanas con solo sofosbuvir más ribavirina. (9, 13) El logro de una RVS se asoció con una mejora significativa en los niveles de suero bilirrubina y albúmina, y en puntuaciones como MELD y Child-Pugh a las 4 y 24 semanas al término del tratamiento. (9)

Las dos principales sociedades para el estudio del hígado, la Asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) coinciden en recomendar que todas las personas sin tratamiento previo y con experiencia a tratamiento que estén infectadas con el VHC se le debe ofrecer tratamiento. Las únicas excepciones a esta recomendación son personas con una esperanza de vida de 1 año o menos y aquellos cuya enfermedad no es remediable ya sea mediante terapia con AAD o trasplante de hígado. (7,14,15)

JUSTIFICACIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C representa un problema de salud pública a nivel mundial. Dicha infección se asocia a cirrosis y hepatocarcinoma, representando alta morbimortalidad. Al principio los tratamientos basados en interferón representaban bajas tasas de curación y múltiples efectos adversos con baja tolerancia. En 2011 con la llegada de los antivirales de acción directa hubo una evolución sustancial en la manera de tratar la hepatitis C, su utilidad va en aumento por su seguridad y eficacia, siendo actualmente el tratamiento de primera línea por obtener RVS en más del 90%.

La Organización Mundial de la Salud OMS planteó para el 2030 lograr la eliminación de la hepatitis C. México se unió a las metas de la OMS y el Instituto Mexicano del Seguro Social fue la primera institución en contar con los antivirales de acción directa a partir de abril de 2017. Actualmente se han tratado en nuestro hospital 850 pacientes aproximadamente por lo que es importante analizar nuestros resultados, la población estudiada y definir nuestra tasa de Respuesta Viral Sostenida general y por subgrupos: coinfectados, mono infectados, cirróticos, cirróticos descompensados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por el virus de hepatitis C es un problema de salud pública y es la causa de cirrosis hepática y puede condicionar complicaciones como hemorragia digestiva variceal, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, hepatocarcinoma, necesidad de trasplante hepático y muerte; estas complicaciones condicionan altas tasas de hospitalización lo que lleva a incapacidad en un grupo poblacional económicamente activo.

México es uno de los países que se ha sumado a esta iniciativa, específicamente Centro Nacional Siglo XXI inicia los tratamientos con antivirales de acción directa en abril 2017, representando un centro de referencia para los pacientes con infección por VHC.

Es fundamental documentar la experiencia de tratamiento que se ha tenido con los antivirales de acción directa en nuestra unidad hospitalaria para poder compartir con otros centros nuestra estrategia de evaluación y tratamiento; esto contribuirá a que las metas de eliminación de la OMS para 2030 se cumplan.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C?

HIPÓTESIS

El tratamiento de la hepatitis C crónica con antivirales de acción directa, tiene una respuesta viral sostenida de 96%

OBJETIVOS

General

- Determinar la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes tratados con antivirales de acción directa en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Específicos.

- Describir las características generales de los pacientes con hepatitis c crónica tratados con antivirales de acción directa.
- Determinar las tasas de respuesta viral sostenida por grupos: coinfectados, mono infectados, cirróticos compensados y descompensados, pacientes con enfermedad renal crónica, pacientes con antecedente de trasplante hepático y hemofílicos.
- Comparar la fibrosis hepática antes y después del tratamiento mediante marcadores no invasivos de fibrosis (APRI y FIB-4)

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Transversal, retrolectivo.

Población (Universo de trabajo).

Sujetos mayores de 18 años que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa independientemente de la respuesta al final del tratamiento (RVS 12 -24 y sin RVS)

Ámbito geográfico.

Población residente en el área de influencia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

Límites en el tiempo

Del 1 de junio de 2017 al 1 de diciembre de 2020.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de Infección por VHC definido por RNA de VHC por PCR
- Tratamiento con antivirales de acción directa: Sofosbuvir – ledipasvir, Sofosbuvir – Velpatasvir, Glecaprevir Pibrentasvir ó Dasabuvir- Ritonavir. Paritaprevir y Ombitasvir con o sin ribavirina, en el servicio de Gastroenterología con/sin RVS12.
- Carga viral de VHC 12 ó 24 semanas posterior a haber concluido tratamiento.
- Mayores de 18 años.
- Expediente clínico completo.
- Marcadores serológicos de fibrosis: APRI y FIB-4

Criterios de exclusión:

- Expediente clínico incompleto
- Pérdida de seguimiento
- Tratamiento incompleto
- Que no firmen carta de consentimiento informado.

Cálculo del tamaño de la muestra

Se incluyeron el total de pacientes tratados en el período de estudio. Se utilizó la fórmula de cálculo de muestra de 2 proporciones con una sensibilidad 95%, potencia 80%; tomando la prevalencia de la hepatitis C crónica en 0.4%, y 5% de porcentaje esperado de pacientes que no tengan respuesta viral sostenida A partir de estos datos se calcula el tamaño de la muestra, mediante la siguiente fórmula:

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

$Z_{\alpha} = 1,96$

$Z_{\beta} = 0,84$

$P_1 = 0.4$

$P_2 = 0.5$

Por lo que se requieren 472 pacientes para el estudio. Actualmente se han tratado 850 pacientes y se incluyeron todos

Tomado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S36-S41ⁱ

Definición operacional de variables

Variable	Definición- conceptual	Definición- operacional	Tipo de medida	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera consulta	Se tomará de la vigencia del paciente que se	Años	Cuantitativa

		encuentra en el expediente clínico.		
Sexo	Definido por las características fenotípicas al nacer	Se tomará del expediente clínico	Hombre – mujer	Cualitativa dicotómica.
Genotipo	Realizado al momento de tener carga viral mayor a 50 UI-ml	Se tomará del expediente clínico	1 ^a 1b	Cualitativa dicotómica
Carga viral de virus de Hepatitis C	RNA del virus al menos 6 meses previos a iniciar tratamiento	Se tomará del expediente clínico.	Unidades Internacionales /mililitro	Cuantitativa ordinal
Cirrosis hepática	Determinada por elastografía >12.5 kilopascales Presencia de colaterales, presencia de várices esofágicas.	Realizado 6 meses previos a tratamiento, datos obtenidos del expediente clínico.	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Cirrosis hepática descompensada	Etapa de la cirrosis en que se desarrollan: ascitis, hemorragia variceal, encefalopatía, hepatocarcinoma.	Se tomará del expediente clínico.	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
APRI: Radio transaminasas/ plaquetas	Fórmula AST/LSN de laboratorio de AST Plaquetas (10 ⁹ /L) x 100	Calculado al menos 3 meses previos y posterior al tratamiento. Se calculará con datos del expediente clínico.	Números enteros y decimales.	Cuantitativa ordinal
FIB-4	Fórmula Edad x AST (U/L) Plaquetas 10 ⁹ /L x (ALT U/L) ^{1/2}	Calculado al menos 3 meses previos y posterior al tratamiento. Se calculará con datos del expediente clínico.	Números enteros y decimales.	Cuantitativa ordinal

MELD	Fórmula: 9.57Ln(creat)+3.78Ln(bilirrubina)+ 11.2Ln(INR)+6.43	Datos tomados del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal
Tipo de tratamiento.	Sofosbuvir- Ledipasvir, Sofosbuvir-Velpatasvir, Glecaprevir-Pibrentasvir Ombitasvir-ritonavir- dasabuvir-paritaprevir	Se tomará del expediente clínico	1,2,3,4	Cualitativa
Ribavirina	Cápsulas de 200mg ó 400 mg	Se tomará del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal	Se calcula con la formula peso/talla al cuadrado	Se calculará con los datos del expediente clínico. Nota previa a inicio de tratamiento.	Números enteros. Kg/m ²	Cuantitativa Ordinal
Tratamiento previo	Haber recibido interferón pegilado + ribavirina ó antivirales de acción directa previamente	Se tomarán del expediente	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Coinfección por VIH	Elisa reactivo para VIH, en tratamiento.	Se tomará del expediente clínico.	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Coinfección por VHB	AgsHB positivo al menos 6 meses previos.	Se tomará del expediente clínico.	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Enfermedad renal crónica	Tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/ min/ m ² 3 meses previo a tratamiento	Se tomará del expediente clínico.	Grado I, II, III, IV, V segun KDIGO	Cualitativa politónica
Trasplante hepático	Reemplazo de un hígado enfermo por un hígado sano.	Se tomará del expediente clínico	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Hemofilia A y B	Deficiencia de factor VIII y IX	Se tomará del expediente clínico	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica
Respuesta viral sostenida	Ausencia de RNA de VHC medido por PCR, a las 12 ó 24 semanas post-tratamiento	Se tomará del expediente clínico	Presente/ ausente	Cualitativa dicotómica

Análisis estadístico

La base de datos se realizó en el programa SPSS 25 y se codificó cada una de las variables para poder realizar posteriormente el análisis estadístico descriptivo y analítico.

Estadística descriptiva: se reportaron porcentajes y frecuencias; se realizaron con medidas de dispersión para las variables continuas y con proporciones para las variables categóricas. Las variables dicotómicas se analizaron con la prueba Chi-cuadrada.

De manera inicial se elaboró la tabla de características basales de la población utilizando medias o medianas de acuerdo a la distribución de las variables. Posteriormente se compararon las diferencias entre los dos grupos de tratamiento utilizando t de student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables: normal o de libre distribución.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se realizó carta de consentimiento informado de acuerdo a los lineamientos y formato del comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Sin embargo, se trata de un estudio de bajo riesgo debido a que se revisaron expedientes

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o

tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo puesto que no se realizará intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio ya que se trata de un estudio observacional descriptivo y se revisarán expedientes clínicos por lo que de acuerdo al artículo 23 del Título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, podría dispensarse la carta de consentimiento informado. Se realizó el llenado de una hoja de recolección de datos donde se recabará información clínica del paciente como variables antropométricas y de laboratorio.

El proyecto fue aprobado por dicho comité y por el Sistema de Registro Electrónico en Línea de la Coordinación de Investigación en Salud, SIRELCIS.

Números de registro:

CLIES: (Comité Local de Investigación en Salud) **360**

Registro ante COFEPRIS: **17CI 09015034**

Registro ante CONBIOETICA: **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

Registro ante SIRELCIS: **R-2021-3601-017 (ver anexos)**

Descripción Operativa del Estudio.

Previa aprobación del proyecto por el comité de ética y por el Sistema de Registro Electrónico en Línea de la Coordinación de Investigación en Salud, SIRELCIS se procedió a revisar los registros de los pacientes que se evaluaron para iniciar tratamiento del 1 de junio de 2017 al 1 de diciembre de 2020 seleccionando los que cumplieron con los criterios de inclusión. Se registraron los datos en la hoja de recolección y posteriormente se hizo una base de datos en Excel para después

enviarla a SPSS versión 25 y se codificó cada una de las variables para realizar el análisis estadístico.

La estadística descriptiva se realizó con medidas de dispersión (media, mediana, desviación estándar) para las variables continuas y con frecuencias y porcentajes para las categóricas.

Procedimientos:

Una vez seleccionados los pacientes se calculó el APRI y FIB-4, MELD antes y después del tratamiento con parámetros de laboratorio tomados no más de 6 meses antes y después de iniciar el tratamiento. Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, carga viral basal, Child-Pugh y MELD en los pacientes con cirrosis, creatinina, alfa-fetoproteína, plaquetas, aminotransferasas.

Mediciones.

Las mediciones se hicieron por los investigadores con uso de un teléfono inteligente en la aplicación: QxMD.y se registró en las hojas de recolección de datos.

Concentraciyn y ani lisis de la informaciyn.

Se realizó una base de datos con todos los sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizó la base de datos en el programa Excel de Microsoft[®], y al final se codificó y se realizó el análisis estadístico en el programa SPSS[®] V. 25 para Mac, de IBM

Recursos

Recursos humanos

1. Médico especialista.
2. Tutor de tesis.

Recursos materiales:

Computadora personal, impresora, programa SPSS, tinta para impresora, hojas blancas.

Recursos económicos:

Este trabajo no requirió inversión extra a la que se invirtió como parte del Programa Nacional de Tratamiento para Hepatitis C, en la evaluación o tratamiento de este tipo de pacientes.

Los consumibles serán aportados por el investigador; no se ocuparán recursos institucionales.

Financiamiento

El trabajo no recibió financiamiento extrainstitucional, ni por parte de ninguna asociación o industria farmacéutica. La unidad cuenta con las instalaciones propias para la elaboración del proyecto.

Resultados

Se incluyeron 852 pacientes, que fueron tratados de junio de 2017 a diciembre 2020, con una edad aproximada de 58 años, con predominio de sexo femenino del 57%, lo que corresponde a 486 pacientes, entre las variables bioquímicas la mediana de plaquetas era de 89,000 mcL, AST 74 U/L, ALT 61 U/L, y el resto de las características basales se observan en la tabla 1.

Tabla.1. Características basales de la población de estudio

Características basales de la población de estudio	Media/N	Porcentaje	Mediana	Rangos
Edad	58 (+-11)			
Femenino	486	57%		
Masculino	365	42.80%		
MELD			9	(8-18)
APRI			2.6	(1.5-4.3)
FIB 4			6.6	(4-9.3)
AFP			9.9	(5.5-21.6)
Plaquetas			89,000	(67,000-130,000)
AST			74	(50-108)
ALT			61	(43-95)

Se determinó el genotipo en 757 pacientes, el genotipo más común fue el 1B en 313 pacientes lo que representó el 36.7% de la población, seguido del genotipo 1A en 290 pacientes lo que representó el 34%, luego el genotipo 2 con 10.2%, seguido del 4 con 2.3% y finalmente el menos común genotipo 3 con 1.8%. En la figura 1 se muestran los genotipos según su frecuencia.

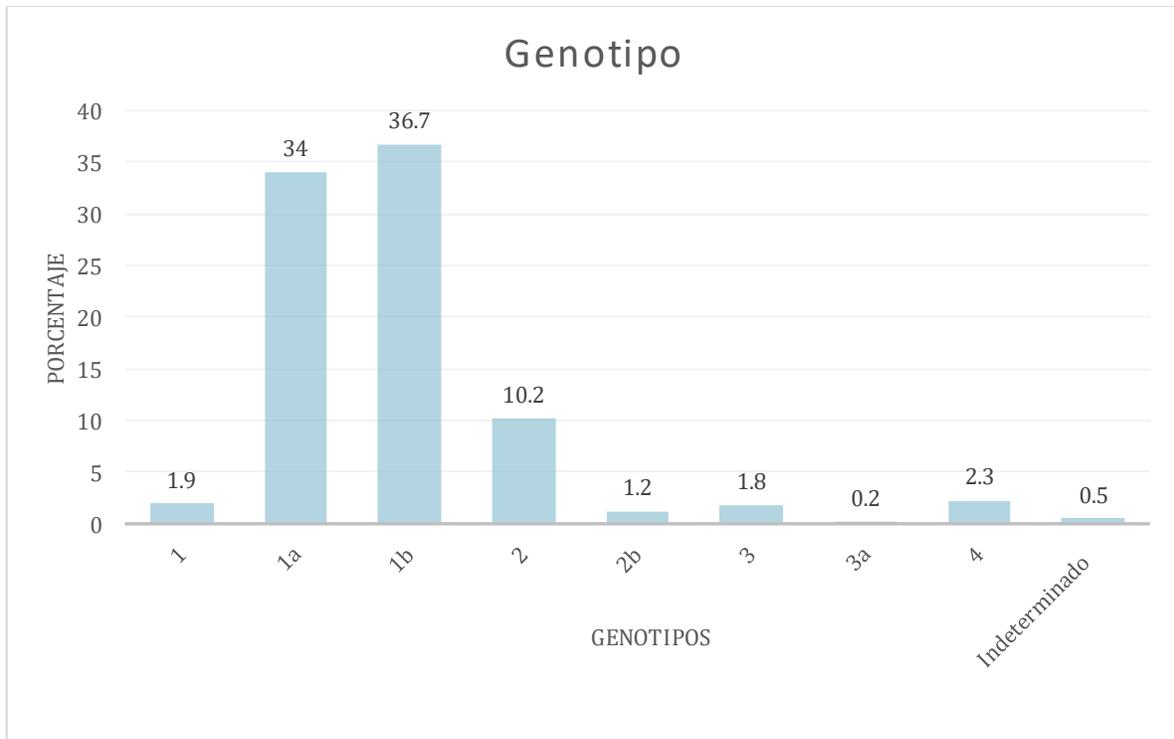


Fig.1. Distribución de los genotipos según porcentaje en la población

Un 11% de los pacientes tratados no requirió de la genotipificación ya que se empezaron a incorporar al instituto tratamientos pangenotípicos, lo que representó una manera más sencilla y más económica para llevar a los pacientes a respuesta viral sostenida.

En cuantos a las comorbilidades asociadas a una peor respuesta al tratamiento se analizaron los datos de pacientes coinfectados, enfermedad renal, post trasplante hepático y hemofilia. Un 16% de los pacientes tenían coinfección con VIH, VHB o incluso ambos, la mayor parte de la población presentaba coinfección con VIH, sin embargo, solo 3 paciente no alcanzaron respuesta viral sostenida, representando el 2.1 %. Se encontró que el 4%, es decir 33 pacientes, tenían algún grado de enfermedad renal, y de estos pacientes solo 1 no alcanzó respuesta viral sostenida representado el 3% de los pacientes. Un 1.5% de los pacientes también tenían hemofilia sin embargo todos los pacientes alcanzaron respuesta viral sostenida al igual que los pacientes post trasplantados.

El tratamiento más empleado en nuestro instituto fue a base de sofosbuvir/velpatasvir representando el 23%, posteriormente OBV/PTV/r+/DSV, LDV/SOF, LDV/SOF/RBV, GLE/PIB, SOF/VEL/RBV y OBV/PTV/r+/DSV/RBV con el 20.3, 18.5, 16.9, 8.9, 8 y 0.2 por ciento respectivamente. En la figura 2 se representan los tratamientos utilizados según su frecuencia.

De los 852 pacientes tratados se obtuvo respuesta viral sostenida en 826 pacientes, lo que representa el 97% de la población; 26 pacientes no alcanzaron respuesta viral sostenida, es decir el 3% de la población analizada. Los resultados obtenidos van de acuerdo a lo establecido según bibliografía nacional.

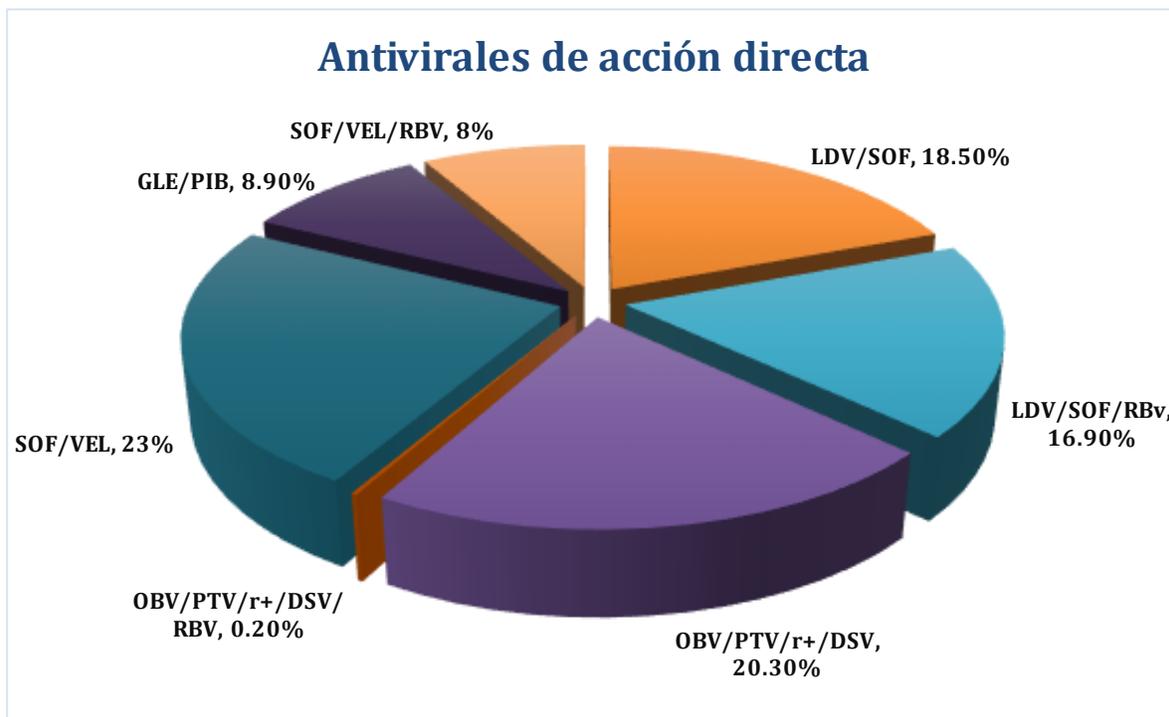


Fig.2. Distribución de los genotipos según porcentaje en la población

En cuanto al análisis de los pacientes con cirrosis se incluyeron los datos de 449 pacientes (52.6%) que cumplían con la definición de cirrosis el 39% (178) tenían cirrosis descompensada. En cuanto a comorbilidades el 1.1% eran pacientes con hemofilia, 3.1 % enfermedad renal crónica y un 1.6% con coinfección. El genotipo

más común en los pacientes con cirrosis fue el 1b (42.5%) seguido de 1a (31.4%) y en tercer lugar el genotipo 2 (11.4%). El tratamiento más común fue a base de sofosbuvir/ledipasvir/ribavirina, obteniendo respuesta viral sostenida en más del 95% de nuestra población tratada.

Discusión:

Este estudio refleja el gran trabajo que ha hecho el Instituto Mexicano del Seguro Social, específicamente el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI para cumplir las metas establecidas por la Organización Mundial de la Salud con objetivo de la eliminación de la infección por el virus de la hepatitis C, con el fin de brindarle a estos pacientes otra historia y modificar completamente la evolución natural de la enfermedad, disminuyendo complicaciones y sobre todo la morbimortalidad asociada con infección crónica por virus de hepatitis C, además de impactar en las complicaciones que tiene los pacientes con cirrosis debida a esta infección.

En cuantos a las limitaciones de este estudio resalta el carácter retrospectivo y que algunos de los pacientes fueron excluidos por falta de datos completos en el expediente electrónico, sin embargo, nuestro objetivo no fue describir la efectividad de tratamiento, sino describir la experiencia que este centro de referencia ha tenido con los nuevos tratamientos a base de antivirales de acción directa, lo cual puede servir de modelo a otros institutos y hospitales para iniciar estos tratamientos con antivirales de acción directa de forma segura. En general se encontró una respuesta excelente en la población estudiada gracias al tratamiento, sobre todo en pacientes no cirróticos y sin comorbilidades.

En nuestro estudio se documenta una respuesta viral sostenida del 97% lo que habla de la efectividad ya establecida por la bibliografía para este tipo de tratamientos, sin embargo, es de vital importancia mencionar y destacar que esto también va de la mano de los altos estándares de calidad que se tienen en este

instituto para seleccionar, dar seguimiento y atención para esta población de pacientes tan heterogénea. Los resultados obtenidos en nuestro estudio sirven de modelo para llevar a cabo un plan de eliminación de virus de hepatitis C a nivel nacional y sobre todo alentar a otros institutos que la curación y eliminación de esta infección es una realidad.

Conclusiones:

Los antivirales de acción directa son un tratamiento seguro y efectivo para los pacientes cirróticos o no cirróticos con infección crónica por virus de hepatitis C, la experiencia de nuestro centro es gratificante al encontrar respuesta viral sostenida del 97%, similar a la establecido por la literatura nacional e internacional. Un esfuerzo que representa una aportación en miras de lograr el objetivo de la eliminación del virus de la hepatitis C en México y en el mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (2020, Julio 27). Hepatitis C. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Consultado 4 de noviembre de 2020)
2. Centers for Disease Control and Prevention (2020, agosto 7.) Hepatitis C Questions and Answers for Health Professionals. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/hcvfaq.htm#section2> (Consultado 4 de noviembre de 2020)
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2018, Julio 30) El IMSS Avanza en la Erradicación de la Hepatitis "C". Recuperado de www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201807/192<http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201807/192> (Consultado 4 de noviembre de 2020)
4. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiológica (2019) Informa Epidemiológico Anual de Vigilancia Epidemiológica de la Hepatitis Virales, México 2019. www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/574743/Informe_epidemiologico_hepatitis_virales_2019.pdf (Consultado 4 de noviembre de 2020)
5. Secretaría de Salud (2020, Julio 28) México lanza el primer Programa Nacional de Eliminación de la Hepatitis C del continente americano. <https://www.gob.mx/salud/prensa/150-mexico-lanza-el-primer-programa-nacional-de-eliminacion-de-la-hepatitis-c-del-continente-americano> (Consultado 4 de noviembre de 2020)
6. Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. (Eds.). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease E-book: pathophysiology, diagnosis, management. Elsevier Health Sciences. (2015).
7. Spearman, C., Dusheiko, G., Hellard, M. and Sonderup, M., 2019. Hepatitis C. *The Lancet*, 394(10207), pp.1451-1466.
8. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. (2015) *Hepatology*; 61: 41–45.
9. Manns, M. P., Buti, M., Gane, E. D., Pawlotsky, J. M., Razavi, H., Terrault, N., & Younossi, Z. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.

10. George Lau, M. et al. Efficacy and safety of 3-week response-guided triple direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection: a phase 2, open-label, proof-of-concept study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 1, 97–104 (2016).
11. Townsend, K. S. et al. High efficacy of sofosbuvir/ ledipasvir for the treatment of HCV genotype 1 in patients coinfecting with HIV on or off antiretroviral therapy: results from the NIAID ERADICATE trial. *Hepatology* 60, 240a–241a (2014).
12. Wyles, D. et al. Sofosbuvir/velpatasvir fixed dose combination for 12 weeks in patients co-infected with HCV and HIV-1: the phase 3 ASTRAL-5 study. *J. Hepatol.* 64, S188 (2016).
13. Manns, 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.* 16, 685–697 (2016).
14. Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, vol. 67, no 10, p. 1477-1492.
15. Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & European Association for the Study of the Liver. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*, 73(5), 1170-1218.

ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C. ESTUDIO DE VIDA REAL.

Lugar y fecha:

Ciudad de México a ___ de _____ de 2021

Número de registro:

En proceso

Justificación y objetivo del estudio:

En junio de 2017 se iniciaron tratamientos novedosos en el IMSS para la hepatitis C crónica, dichos tratamientos reportan tasas de curación de la enfermedad en más del 95 %.

El objetivo es analizar el éxito del tratamiento con estos medicamentos en la hepatitis C crónica.

Procedimientos:

Se revisará su expediente para obtener datos como: genotipo, tratamiento previo, presencia de cirrosis hepática, coinfección, trasplante hepático y valores de laboratorio para hacer unos cálculos.

Posibles riesgos y molestias:

La participación en este estudio no tiene riesgo para usted, ya que solo se revisarán los datos de su expediente clínico.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no obtendrá un beneficio directo, pero contribuirá a obtener conocimientos que puedan ayudar en el futuro a personas que son tratadas para esta enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La revisión y los resultados de los datos obtenidos de su expediente se le informarán al concluir el estudio.
Participación o retiro:	Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que lo decida; esto no afectará de ninguna manera la atención que recibe en el instituto
Privacidad y confidencialidad:	Puede estar seguro de que no se mencionará su nombre ni algún otro dato personal. Los expedientes son resguardados en el archivo clínico del hospital.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Julio Gil Ferral Mejía Matrícula: 97160552 Sitio de trabajo: Departamento de Gastroenterología Adscripción: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F. Tel: 4423561036 e-mail: jfm61290@hotmail.com horario: 14:00 a 20:30 hrs
Colaboradores:	Dra. Aleida Bautista Santos Médico gastroenterólogo Matrícula: 98374953 Sitio de trabajo: Departamento de Gastroenterología Adscripción: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F. Tel.: 55- 43738601 e-mail: aleibauti@gmail.com horario: 7:30 a 14:00 hrs
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación del comité de ética local del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx .	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1 _____	Testigo 2 _____
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013	

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja 1

Nombre:		Registro:	
Número de Seguridad Social:			
Teléfono:		Edad:	
Sexo:	Mujer:	Hombre:	
Genotipo:			
Cirrosis	si	no	
Ribavirina	si	no	
Tratamiento previo	si	no	
Tratamiento:	Sofosbuvir- ledipasvir:	Dasabuvir-ritonavir- paritaprevir y ombitasvir:	
Tratamiento:	Sofosbuvir - velpatasvir	Glecaprevir-pibrentasvir:	
Cirrosis descompensada: si/no		Trasplante hepático: si/no	
APRI pre-Tx.		APRI post-Tx.	
Child solo en cirróticos		MELD	
FIB-4 pre-Tx.		FIB-4 post-Tx.	
MELD preTx. Solo en cirróticos		MELD post-Tx.	
Coinfección VIH-VHC si/no	Coinfección: VIH,VHC,VHB		
Hemofilia : si/no	Falla renal crónica: apuntar grados y depuración de creatinina		

Nombre de quien recolecta los datos

9/2/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONSOEÉTICA CONSOEÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 09 de febrero de 2021

M.E. Aleida Bautista Santos

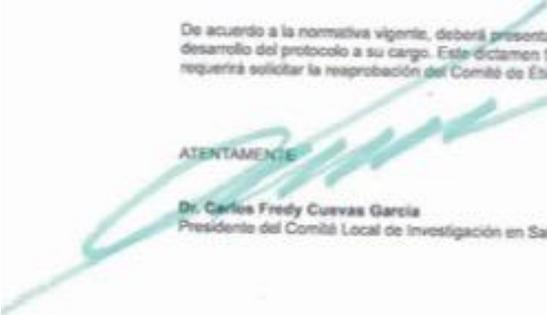
PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCION DIRECTA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C, ESTUDIO DE VIDA REAL**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2021-3601-017

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601



IMSS

SEGURO POPULAR Y MEDICAMENTO A SU ALIADO