



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES AL
SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO
DE PUEBLA (ISSSTEP)**

**“Estudio comparativo entre Interferón Pegilado y
los antivirales de acción directa,
Sofosbuvir/Ledipasvir y Daclatasvir/Asunaprevir,
en pacientes con infección crónica por virus de
hepatitis C del Hospital ISSSTEP “**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
EDGAR BALTAZAR AVALOS**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MIGUEL ÁNGEL MENDOZA TORRES**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ANDREA CASTRO SÁNCHEZ**



**HEROICA PUEBLA DE
ZARAGOZA, NOVIEMBRE 2019**

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES AL SERVICIO DE LOS PODERES DEL ESTADO
DE PUEBLA (ISSSTEP)**

**“Estudio comparativo entre Interferón Pegilado y los antivirales de
acción directa, Sofosbuvir/Ledipasvir y Daclatasvir/Asunaprevir,
en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C del
Hospital ISSSTEP “**

**TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA: EDGAR BALTAZAR AVALOS

**ASESOR EXPERTO:
DR. MIGUEL ÁNGEL MENDOZA TORRES**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. ANDREA CASTRO SÁNCHEZ**

**JEFA DEL DEPARTAMENTO
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. MARÍA SILVIA CORAL ARMINIO BARRIOS**

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. ANTECEDENTES	7
3.1 Antecedentes Generales	7
3.2 Antecedentes específicos	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5. OBJETIVOS	25
Objetivo general	25
Objetivos específicos	25
6. MATERIAL Y METODOS	26
7. RESULTADOS	34
8. DISCUSIÓN	43
9. CONCLUSIÓN	47
10. BIBLIOGRAFÍA	49

1. RESUMEN

Introducción: Dar a conocer la eficacia de los antivirales de acción directa (AAD) en nuestra población teniendo una finalidad de dar sustento al desarrollo de estrategias nacionales con políticas basadas en evidencia actual y confiable.

Metodología: Esta investigación se efectuó para observar la eficiencia de los AAD en 30 pacientes de julio 2017 a diciembre 2018. Se dividieron en 2 grupos de tratamiento; Daclatasvir/Asunaprevir (DCV/ASV) en 13 pacientes con genotipo 1 y Sofosbuvir/Ledipasvir (SFV/LPV) con o sin Ribavirina (RBV) en 17 pacientes con genotipo 1 o 2. En ambos grupos se incluyeron a pacientes que se trataron previamente y que son vírgenes con Interferón pegilado (PEG-IFN), con ausencia de cirrosis y con presencia de cirrosis compensada y descompensada. Se administró SFV/LPV \pm RBV por 12 semanas y DCV/ASV por 24 semanas. Se obtuvo el porcentaje con una sosteneidad en su viralidad (RVS) llegando hasta los 3 meses al culminar el procedimiento médico de forma global y por subgrupos. Se calcularon los índices serológicos APRI y FIB-4 al inicio, final y 12 semanas después del tratamiento. Los resultados se compararon con 51 pacientes que recibieron PEG-IFN \pm RBV con genotipo 1, 2 y 3 entre el año 2003 al 2017 con una media de 41 semanas de tratamiento. Obtuvimos el porcentaje de RVS a las 24 semanas después del tratamiento y se calculó APRI y FIB-4 al inicio, final y 24 semanas después del tratamiento. **Resultados:** Se obtuvo una RVS del 90% en el grupo de AAD comparada con el 38% del grupo de PEG-IFN \pm RBV con un OR: 0.066 IC95% (0.018-0.247) p :<0.001. En el tratamiento con SFV/LPV se alcanzó una RVS global del 94%, en pacientes con cirrosis con tratamiento previo del 100%, con pcedimiento sin tratamiento previo del 100%; sin cirrosis con tratamiento previo del 75% y sin cirrosis sin tratamiento previo del 100%. En el tratamiento con DCV/ASV la RVS global fue del 85%; en pacientes con cirrosis con tratamiento previo la RVS fue del 100%, con cirrosis sin método anterior del 0 %, sin cirrosis con tratamiento previo del 83% y sin cirrosis sin tratamiento previo del 100%. La eficacia evaluada mediante la comparación de los índices APRI y FIB-4 inicial con el final del tratamiento en el grupo de SFV/LPV se observó una reducción estadísticamente significativa. **Conclusiones:** El tratamiento con AAD es superior a PEG-IFN \pm RBV.

El SFV/LPV reduce la inflamación y por lo tanto la fibrosis hepática durante el tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es una de las primeras etiologías de enfermedad hepática crónica a nivel global. El fin de la VHC no es preciso y es a largo plazo. El daño hepático viene desde males físicos leves hasta cirrosis extensas y fibrosis, con carcinoma hepatocelular (CHC) o sin ella. Existen, aproximadamente, 70 millones de personas infectadas crónicamente mundialmente, muchas de las cuales desconocen que están infectadas y varían según el área geográfica. La atención de los pacientes con enfermedad hepática con el VHC se ha desarrollado en las últimas 2 décadas gracias a una mejora de la comprensión de la fisiopatología de este mal, los adelantos en los diagnósticos y los adelantos en el tratamiento y la prevención.²⁹

El tratamiento para combatir VHC busca principalmente es erradicar la infección, lograr la respuesta virológica sostenida (RVS), definida como ARN del VHC indetectable en un plazo de tres meses. La RVS corresponde a la curación de la infección por VHC y la posibilidad de recurrencia tardía es muy baja. La RVS suele estar relacionada con la normalización de las enzimas hepáticas y la mejora o desaparición de la inflamación necrotizante hepática y la fibrosis en pacientes sin cirrosis.

Los datos recientes muestran que, en comparación con los pacientes no tratados con respuesta virológica no tratada, los pacientes con cirrosis eliminada por VHC tienen un riesgo significativamente menor de CHC y muerte relacionada con el hígado, pero no se han eliminado por completo, de forma particular con personas con padecimiento hepático. Co-factores (como síndrome metabólico), uso nocivo de alcohol y / o infección concurrente por el virus de la hepatitis B (VHB). El VHC también se asocia con muchas manifestaciones extrahepáticas. La propagación del virus causó la mayor parte de la reversión y redujo el número de muertes causadas por diversas causas.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes Generales

El VHC es un ARN virus miembro de la familia Flaviviridae de virus de la hepatitis. Su genoma es de lectura abierta, codificada por una proteína múltiple compuesta por más de 3000 aminoácidos, se procesan por el huésped y la maquinaria viral, y es modificada postraduccionalmente por enzimas proteolíticas como la serina proteasa NS3 / 4A para producir proteínas estructurales, proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A y NS5B) y Glicoproteínas (E1, E2, P7).^{1,18}

La proteína no estructural NS5B es la responsable de la actividad del ARN polimerasa, mientras que la proteína no estructural NS5A se piensa que tiene varios papeles incluyendo la mediación de la respuesta al interferón. Al final estas proteínas virales trabajan juntas para la replicación y persistencia del virus.¹⁸

Se clasifican en 7 diferentes genotipos (GT) según su filogenia y su diversidad secuencial; Genotipo 1 es altamente prevalente contando con el 46% a nivel global de todas las infecciones, Genotipo 2 principalmente en el oeste de África, Genotipo 3 en Sudáfrica, Genotipo 4 en África central y norte, Genotipo 5 en el sur de África, Genotipo 6 y 7 en el sureste de Asia.¹

En otra literatura se menciona que el virus de la hepatitis C tiene una distribución mundial siendo África, el este y centro de Asia los continentes más afectados. El genotipo más frecuente tanto en Europa como Norte América es el genotipo 1 de aproximadamente un 49.1 % de los casos de hepatitis C crónica (HCC). El genotipo 1 puede ser subdividido en 2 grandes clases: genotipo 1a y 1b. Mientras que el genotipo 1a (GT1a) es el más frecuente en Norte América, la mayoría de los paciente con HCC genotipo 1 son por GT1b (68% vs 31% GT1a). GT3 es el segundo más frecuente a nivel mundial siendo de aproximadamente un 17.9% de los casos de HCC. GT4, GT2 y GT5 llegan a ser del 16.8%,11% y 2% de los casos, respectivamente.¹⁸

La distinción de los genotipos sigue siendo importante ya que los regímenes

de tratamiento siguen siendo, en su mayor parte, específicos del genotipo.¹⁸

Se puede llegar a una aproximación de 170 millones de personas, cifra que el virus de la hepatitis C llega a afectar según un reporte realizado en 1999; recientemente la OMS publicó que hay 71 millones de infectados a lo largo de todo el planeta. En una pequeña porción de la población elimina el virus naturalmente, la hepatitis C crónica puede generar un espectro de enfermedades hepáticas que van desde una inflamación leve con un curso relativamente indolente hasta una fibrosis hepática extensa y su consecuente cirrosis, confirmando una significativa morbilidad y mortalidad. Esta progresión de la enfermedad es particularmente problemática ya que la infección es asintomática y únicamente es diagnosticada cuando el proceso patológico está relativamente avanzado. El carcinoma hepatocelular es una complicación seria en los pacientes con cirrosis por virus de hepatitis C con una incidencia de 5.8% por año en la población de riesgo. Cada año el alcance del VHC llega a ser de 399 000 víctimas, teniendo un alcance de la enfermedad en cirrosis y carcinoma hepatocelular.^{18, 29,30}

En México la preponderancia de infección por VHC en el público general es del 1.4% llegando a tener una alta concordancia en las personas que están dentro rango de 40 a 20 años superior a esta, población económicamente activa. En nuestro país los que donan sangre observan una incidencia de 0.47% a 1.2% y en los médicos una incidencia de anticuerpos contra el VHC de 1.2%. La distribución según el genotipo es de 72.2% genotipo 1, 18% genotipo 2 y 9.8% genotipo 3 siendo los primordiales causas de riesgo; el antecedente de cirugías, transfusiones sanguíneas y el uso de drogas intravenosas. En un estudio se reporta que los pacientes que llegan a tener cirrosis hepáticas llegan al 50% cursando complicaciones tardías.³¹⁻³⁵

Aproximadamente dos de cada 10 infectados desarrollan hepatitis aguda y en el 80% de las personas infectadas el virus no es eliminado condicionando una infección crónica por VHC, estudios han reportado que el 20% de las personas con VHC progresan a cirrosis pero la prevalencia puede ser mucho mayor.¹

Los regímenes basados en interferón, y posteriormente con la adición de ribavirina fue el tratamiento estándar por muchos años. Sin embargo, los resultados al tratamiento variaron ampliamente entre genotipos, con pobres tasas de cura del

40% reportada tanto en genotipo 1 y genotipo 4.¹⁸

La transmisión asociada a cuidados de la salud, a través de agujas no esterilizadas o transfusión de sangre contaminada, sigue siendo la mayor ruta de transmisión por VHC, primordialmente en países subdesarrollados. En algunos casos se ha asociado a cirugías y terapias dentales como causas de peligro en los casos de infección a VHC. Los usuarios de drogas que llevan a cabo conductas de alto riesgo como compartir agujas también cuentan considerablemente como causa de infección en todo el mundo siendo un factor de importancia en el mundo desarrollado. Otros modos de transmisión incluyen: transmisión vertical de madre-hijo, sexo hombre-hombre y los tatuajes.¹⁸

El tratamiento con interferón pegilado alfa con ribavirina está asociado a eventos adversos serios, generando discontinuación del tratamiento.¹

Desde el 2011 los antivirales de acción directa (AAD) fueron autorizados en el uso en los pacientes con VHC crónica.¹⁸ Actualmente son una intervención relativamente nueva y costosa los cuales han demostrado que pueden erradicar el VHC de la sangre con ciclos cortos de tratamiento.¹ Son moléculas que atacan específicamente a proteínas no estructurales del virus interrumpiendo la replicación viral y, por lo tanto, la infección. Estas nuevas moléculas se dividen según el objetivo terapéutico y la acción según el mecanismo: inhibidor de proteasa (IP) de proteínas estructurales (NS3/4A) e inhibidores que actúan en las proteínas no estructurales como: los inhibidores de polimerasa de nucleosido NS5B (NPIs) e inhibidores de polimerasa no nucleosido (NNPI) NS5A.¹ Debido a la teórica baja resistencia, los inhibidores de la NS5A son administrados con una combinación adecuada. Daclatasvir, ledipasvir y ombitasvir son ejemplos de inhibidores de NS5A. En el 2014 en Europa y en 2015 en Estados Unidos el daclatasvir fue aprobado para usarse en combinación con todos los AAD.¹ El Sofosbuvir es un ejemplo de inhibidor de la proteína no estructural NS5B. El Asunaprevir es un ejemplo de inhibidor de proteasa NS3/4A.

3.2 Antecedentes específicos

La infección por VHC puede seguir un curso agudo o crónico. La infección crónica por VHC se diagnostica a través de la presencia de anticuerpos anti-VHC como método de screening y la carga viral ARN-VHC cuantitativo como test definitivo. Después de 6 meses los anticuerpos anti-VHC son detectables por medio de enzimas inmunoensayo. La carga viral de ARN del VHC es detectado usando el método molecular tal como PCR (reacción en cadena de polimerasa) con un límite inferior de detección de < 15 UI/mL.¹⁸

Dado al aumento de muertes asociadas a infección crónica por VHC, alcanzar cura virológica es crítica y está asociada con reducción significativa de las tasas de insuficiencia hepática y muertes relacionadas a hepatopatías. La cura virológica también significa una reducción en la progresión de fibrosis y reversión de la misma. Esto explica por qué los riesgos de mortalidad de todas las causas entre los pacientes con cirrosis también han mostrado ser bajas en aquellos con cura virológica.¹⁸

Según las recomendaciones actuales a los infectados por VHC se considerará en tratamiento teniendo o no teniendo un tratamiento previo.²

El objetivo de este procedimiento médico es encontrar una definición a la respuesta virológica sostenida (RVS), teniendo una definición con ausencia que persiste al VHC como mínimo 3 meses luego de un procedimiento médico completo. Lo anteriormente mencionado se llegó a demostrar en una investigación de carácter prospectivo en la que una gran cantidad de pacientes lograron una RVS que llegó a durar más de 5 años usando un procedimiento de gran efectividad contra la VHC, por consiguiente, la reaparición puede llegar a ser poco común luego de un seguimiento de gran tiempo.²

En el caso de los pacientes que sufren de RVS llegan a arrojar unos resultados excelentes en el caso de la respuesta clínica extraordinaria, llegando a evidenciar una reducción de fatiga, que llega a mejorar las actividades físicas obteniendo respuestas bioquímicas que estabilizan los niveles de las aminas así como un descenso de la fibrosis.²

Se llegó a demostrar que la RVS puede llegar a disminuir en los pacientes

con enfermedad avanzada, los episodios de descompensación, la exigencia del trasplante hígado y la proporción de muertes versus los que no son tratados.² Para los pacientes que llegan a curarse de infección por VHC que pueden llegar a experimentar beneficios en la salud, que puedan llegar a incluir una disminución en inflamaciones hepáticas como también de reducción en tasas de progresión de fibrosis hepática, reducción >70% de riesgo de obtener carcinoma en las células hepáticas, disminuyendo el 90% en el riesgo de muerte por problemas hepáticos y a la necesidad un trasplante.²

Lo que se llega a recomendar en estos casos es el tratamiento expedito a los pacientes que sufren de cirrosis etapas de Child Pugh A. En otro caso, se debe tener en consideración a los pacientes que sufren de cirrosis no controlada (Child-Pugh B y C) puesto que estos pueden ser atendidos urgentemente con un régimen sin IFN a pesar de que no estén esperando trasplante ya que es una contraindicación en este grupo de pacientes.²

En el caso de los pacientes que presentan una frecuencia de descompensaciones de condición funcional B o C B o C de Child-Pugh no deberían involucrarse con procedimientos de inhibidores de proteasa teniendo en consideración la toxicidad de los antivirales. Para esta situación se recomienda utilizar una combinación de sofosbuvir y que este se encuentre asociado al inhibidor de la NS5A.²

Los pacientes con RVS tienen persistencia en el suero a los anticuerpos anti-VHC, pero ya no se llega a detectar en el VHC a través del ARN en los sueros de los tejidos hepáticos, llegando a alcanzar la mejoría primordial en la histología hepática.

La RVS a las 12 y 24 semanas de tratamiento se llegaron a aceptar como metas en los procedimientos del VHC, puesto que la concordancia de esta es >99%.

La finalidad de este procedimiento es alcanzar una mejora en los pacientes que presentan infección por hepatitis C, adicional a ello evitar la cirrosis hepática tanto como el desarrollo del cáncer hepatocelular (CHC), la descomposición, las demostraciones extrahepáticas graves, la muerte y el logro en el que el ARN del VHC no se detecte con una prueba sensible tanto a las 3 meses o 6 meses luego del procedimiento. Asimismo llegar a eludir la recurrencia como la infección de

postransplante hepático.²

Es indispensable el descubrimiento del ARN del VHC en los candidatos a un tratamiento antiviral. Se debe cuantificar desde una perspectiva sensible de ensayo (≤ 15 UI/ml) y manifestarse en UI/ml. El genotipo del VHC, incluye el subtipo del genotipo 1 (1a o 1b), y adicional a ello, tiene que existir una estricta investigación previamente al tratamiento. Aunque, es primordial la mención de la existencia de diferentes mezclas de AAD y estas son pangénóticas, adicional a lo mencionado, existen otras no pangénóticas que realizan el mismo efecto en el genotipo 1 (grazoprevir/elbasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir), de igual manera en los subgrupos 1a y 1b.²

En el caso de los pacientes que tienen genotipo 1 se llegó a tener en consideración como los más difíciles, puesto que su contrarreplicación viral sostenida a las 24 semanas finalizada el procedimiento (RVS24) con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), llegando a tener una menor responsividad en los pacientes que llegan a tener cirrosis hepática. En una gran cantidad de pacientes que llegan a tener una enfermedad hepática de gran avance no se llegan a considerar para este procedimiento, puesto que se tiene que tener en consideración los efectos que este tipo de tratamiento conlleva. En el presente existen diversos tipos de tratamiento que tienen como base los agentes AAD que pueden administrarse en pacientes con un avance importante en su enfermedad hepática. En el país de México se encuentran disponibles los AAD: las combinaciones de grazoprevir / elbasvir (GZV/EBV), sofosbuvir/ledipasvir (SFV/LDV) como también el sofosbuvir (SFV), simeprevir (SMV) declatasvir (DCV), dasabuvir (DSV), ritonavir (R), paritaprevir (PTV), ombitasvir (OBV) y la asunaprevir (ASV). ^{2, 15- 17}

En la actualidad se consideran terapias alternativas a las terapias triples con PEG-IFN + RBV + SMV como dobles a PEG-IFN + RBV por una tasa inferior de RVS y esta se llega a alcanzar terapias sin interferón, por ende se proponen en casos en los que existen los nuevos fármacos de AAD.²

Es de vital importancia que en la actualidad la gran mayoría de tratamientos actuales logren unas tasas de RVS12 mayores al 90%, puesto que los procedimientos con proporciones menores se considerarán como procedimientos alternativos y se recomendará en condiciones de difícil inclusión en los esquemas

de tratamiento con alta tasa de RVS^{2, 15}

Terapias basadas en interferón

Hasta 1990, no había tratamiento disponible para infección crónica por VHC. Fue durante esta década en la que se conocieron los beneficios de la terapia a base de interferón alfa postulándose como tratamiento recomendado el cual se administraba durante 6 meses a un año y eso involucra al genotipo. Los pacientes requerían inyecciones 3 veces por semana y los resultados eran pobres con menos del 10% de los pacientes con cura virológica.^{20, 21} El aumento de RBV al tratamiento con interferón alfa obtuvo respuestas considerables, incrementando la RVS a tasas de aproximadamente un 30 – 40%.¹⁹

El desarrollo de interferón pegilado (PEG-IFN) alfa 2a y 2b al final de los 90s alteraron la cinética del interferón, significando que el paciente únicamente requeriría de una sola aplicación semanal. También mejoró las tasas de cura, hasta el 2011, con un curso de 24 – 48 semanas de PEG-IFN-alfa 2a o 2b más Ribavirina fue el estándar de tratamiento en pacientes con infección crónica por VHC manteniendo una tasa de respuesta del 40%. Es importante recalcar que hay varias contraindicaciones en la terapia PEG-IFN-alfa 2a o 2b más Ribavirina que la hace una opción no viable. Debido a sus efectos neuro-psiquiátricos del interferón, la terapia está contraindicada en pacientes con depresión o psicosis descontrolada. En pacientes con cirrosis el interferón puede precipitar una descompensación al incremento de la necro-inflamación y necrosis del hepatocito, por lo tanto, también está contraindicado en cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C).

El grupo de consenso mexicano manifiesta que dentro de las recomendaciones se encuentra la terapia con base en PEG-IFN más RBV y SMV por 3 meses.^{2, 15}

Se recomiendan en el caso las personas que no hayan tenido tratamiento anterior con cirrosis o sin esta enfermedad, los esquemas que se basan en PEG-IFN/RBV o PEG- IFN/RBV/SMV y exclusivamente en el caso de no contar con el alcance de los tratamientos a base de AAD obteniendo una disyuntiva de terapia según la recomendación del Consenso Mexicano en 2015 (recomendación A1).²

Daclatasvir/Asunaprevir

Las personas con VHC de genotipo 1b recibirán una combinación de Daclatasvir (DCV) (60 mg por día) + Asunaprevir (ASV) (dos veces al día, 100 mg) durante 6 meses, con nivel de evidencia y nivel de recomendación (A1).²

La investigación de HALLMARK-DUAL llega a incluir pacientes con infección de genotipo 1b que no hayan alcanzado un tratamiento anteriormente, y que no respondan a un tratamiento con PEG-IFN/RBV, como también intolerantes o inelegibles a PEG-IFN, como también pacientes con anemia, fibrosis F3 / F4 con trombocitopenia, neutropenia o depresión. La RVS12 informada por pacientes tratados previamente alcanzó el 91%; 79% (88/111) de los pacientes con PEG-IFN no calificado o intolerante, 87% de los que no respondieron, 91% de los pacientes no tratados, pacientes con cirrosis hepática en este estudio Obtenga lo siguiente RVS12, 83% (192/235) de los pacientes intolerantes al PEG-IFN y 82% (168/205) de los pacientes que no respondieron al tratamiento anterior.³

El estudio AI447-026 incluyó a pacientes no tratados infectados con el genotipo 1b que se volvieron intolerantes o inadecuados para el IFN y no respondieron a los procedimientos anteriores. Los resultados del tratamiento mostraron que la RVS12 de los pacientes que no respondieron al tratamiento previo fue del 80,5% (70/87) y la RVS12 de las personas que no recibieron este tratamiento fue del 88,1% (119/135), lo que no es adecuado o intolerante al IFN.⁴

Se compararon varios estudios clínicos de DCV / ASV durante 6 meses, que evaluaron RVS12 en pacientes cirrosis de genotipo 1b o sin este padecimiento. Incluidos los que no tienen antecedentes de tratamiento, los que no responden y los pacientes que son intolerantes o no son elegibles para el IFN. La RVS12 de los pacientes que no respondieron al tratamiento anterior fue del 88% y la RVS12 de los pacientes intolerantes o no aptos para IFN y cirrosis fue del 80% y la de las personas con cirrosis general fue 84%, 91% (29/32) en el grupo que no recibió tratamiento para la cirrosis. ²

El RVS12 en pacientes no cirróticos fue: El 85% (539/637), el 89% (152/171) de los pacientes no tratados y el 86% de los pacientes intolerantes o inadecuados

para el IFN (213 / 248) Entre los que no respondieron, 79% (173/218).²

La RVS12 de los pacientes con cirrosis e intolerancia al IFN debido a la depresión avanzada relacionada con la fibrosis y la trombocitopenia fue del 73% (11/15) y del 76% (53/70), respectivamente. Entre los pacientes con anemia y neutropenia que no son adecuados para IFN, la RVS12 es del 92% (24/26).²

Sofosbuvir/Ledipasvir

Los pacientes con VHC de genotipo 1 pueden tratarse con una combinación de Radipavir (90 mg) y Sofosbuvir (400 mg) una vez al día (A1).²

Para pacientes con genotipos 1a y 1b que hayan sido tratados previamente por cirrosis hepática compensada, se recomienda tomar una combinación fija de sofosbuvir / redipavir y ribavirina como un solo comprimido al día durante 3 meses (A1) o 24 semanas No RBV (recomendado B1).²

Para los pacientes con genotipo 1a o 1b y sin cirrosis que hayan sido tratados, se recomienda que la combinación fija SFV / LPV no contenga ribavirina, un solo comprimido al día durante 3 meses (A1).²

En los pacientes con genotipo 1a o 1b con cirrosis o sin cirrosis compensada, que no hayan tenido un tratamiento, se brinda una orientación de consumir una combinación comprimida (SFV/LPV) al día sin ribavirina por 3 meses (A1).²

Los estudios fase III ION-1, ION-2 e ION-3 llegaron a demostrar que la mezcla de LPV/SFV llega a tener efectividad y es segura para los procedimientos con pacientes que tienen VHC genotipo 1a o 1b sin o con cirrosis, así como con cirrosis descompensada o compensada y sin y con historia de tratamiento previo.⁵⁻⁷

El estudio ION-1 incluyó pacientes sin antecedentes de tratamiento previo y solo el 16% de los pacientes tenían cirrosis compensada. En ION-1, después de 12 semanas de tratamiento sin o más ribavirina, la RVS12 fue del 99% (211/214) y del 97% (211/217), respectivamente. A los 6 meses con el mismo régimen de tratamiento, la tasa de respuesta de usar RBV fue del 99% (215/217) y la tasa de respuesta de no usar RBV fue del 98% (212/217).⁵

En una encuesta de ION-3 en pacientes que no sin tratamiento anterior, no padecían de cirrosis y estaban en un estado de fibrosis no avanzado (Metavir F0-F2), la tasa de RVS 12 fue del 94% (201/215). Tratamiento combinado sin RBV durante 8 semanas, el 93% utilizó RBV durante 8 semanas y el 95% no utilizó RBV durante 12 semanas. Aunque no se encontraron diferencias en la RVS de los 3 grupos, la cantidad de recaídas post tratamiento fue mayor en el grupo de 2 meses.⁷ El segundo análisis mostró que solo los tratados con un nivel de ARN del VHC <6 millones de U / L (6,8log) pueden recibir 8 semanas de tratamiento. Después de 8 2 meses de tratamiento, las féminas tienen presentan menor recurrencia que los hombres. Las tasas de recurrencia de mujeres que recibieron tratamiento con SFV / LDV fueron 1% (1/84) y 1% (1/96), con y sin RBV, 8% (10/129) y 7% (8/114) con hombres con el mismo régimen.⁷ Los resultados de este estudio comprobaron en las investigaciones realizadas tanto en Estados Unidos como en Europa, tomando en cuenta a cuatro grupos pacientes con índices de RVS12 del 95% al 99%.⁸

El estudio ION-2 consideró a personas que habían recibido anteriormente PEG-IFN + RBV o PEG-IFN + RBV más telaprevir o boceprevir; la quinta parte de ellos padecían cirrosis hepática. La RVS12 en el estudio ION-2 fue del 94% (102/109), sin RBV a las 12 semanas y el 96% (107/111) tenía RBV a las 12 semanas; sin embargo, independientemente de si se utilizó RBV, la RVS después de 6 meses de tratamiento estaba en ambos grupos Ambos aumentaron en un 99%.⁹

Un análisis incluyó a 513 pacientes con cirrosis compensatoria de genotipo 1 que fueron tratados con SFV / LDV con o sin RBV. Estos pacientes fueron incluidos en varios estudios de fase II y fase III. Los resultados mostraron que RVS12 fue 95 a las 12 semanas% (305 / 322) tratamiento y 98% (188/191) 5 meses. En esta investigación se comprobó que el tiempo (12 o 24 semanas) ni la forma de atender el RBV afectarían a la RVS de pacientes sin antecedentes de tratamiento previo. Pero, en pacientes que han recibido tratamiento previo, el 90% de RVS12 sin RBV durante 12 semanas, el 96% durante 12 semanas con RBV, el 98% durante 24 semanas sin RBV y el 100% durante 24 semanas con RBV.¹⁰

En la investigación SIRIUS, que consideró a personas con cirrosis compensatoria que habían fracasado previamente con el régimen triple basado en

PEG-IFN + RBV + telapreviro boceprevir, la RVS 12 fue del 96% (74/77), combinada con RBV y del 97% (75/77)) Y combinación 24 semanas sin RBV.¹¹

Tratamiento en pacientes con cirrosis descompensada

El IFN es considerado que no se debe utilizar en personas con cirrosis hepática descompensada, por lo que, trasplantado o no, el tratamiento con AAD es una nueva opción para este grupo de pacientes. De hecho, son un grupo de pacientes a los que se les debe dar tratamiento prioritario de forma inmediata, con el objetivo de evitar una mayor descompensación de la reserva de función hepática.²

En una investigación de Inglaterra narra la experiencia práctica en que los índices de respuesta de los pacientes con genotipo 1a tratados con SFV / LPV durante 12 semanas, con o sin ribavirina, alcanzaron el 91% y el 85%, respectivamente.

En otra investigación europea de diferentes centros se revisa la práctica diaria, la experiencia de este grupo de pacientes con insuficiencia hepática avanzada que utilizan AAD muestra que alrededor de un tercio de los pacientes con disfunción hepática pueden revertirse y el 20% de los pacientes cuya condición mejora puede ser retirado del trasplante dentro de un año Retirado de la lista de espera; esto se vuelve pronunciado en personas con bajo MELD. A pesar de ello, estos avances deben tener en cuenta el riesgo para no ser afecto a un trasplante y el riesgo de descompensación o desarrollo de cáncer de hígado.²

Los que tienen genotipo 1 o 4 y una condición cirrótica descontrolada, independientemente de si son aptos para trasplante, incluidos pacientes con cáncer de hígado, el tratamiento recomendado debe ser Radipavir 90 mg-Sofosbuvir 400 mg comprimidos monolíticos y ribavirina La combinación de 600 mg / día y Por tanto, según el peso corporal, puede tolerarse durante 3 meses. Los pacientes que no toleran la ribavirina, se debe administrar ledipasvir-sofosbuvir durante 6 meses. Para los pacientes que han fallado previamente en cualquier tratamiento con sofosbuvir, el tratamiento recomendado es Radipasvir 90 mg-sofosbuvir 400 mg más ribavirina 600 mg terapia combinada durante 24 semanas.² Para los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B y C, hasta 12 puntos) que no están en

la lista de espera para un trasplante de hígado y no tienen complicaciones acompañantes que puedan afectar su supervivencia, se debe utilizar inmediatamente uno de los siguientes métodos para el tratamiento. opciones. : Febuvir y ribavirina son 20 semanas desde 16 hasta genotipo 2; combinaciones de dosis fija de SFV / LPV para genotipos 1, 4, 5 y 6, y ribavirina para 12 semanas de peso corporal (recomendación B1). Las personas en lista de espera de hígado deben recibir un régimen libre de PEG-IFN, más ribavirina durante 12 o 24 semanas, de lo contrario después del trasplante (A1).²

Tratamiento para genotipo 2

La combinación de 400 mg de sofosbuvir y ribavirina en función del peso (1.000 o 1.200 mg para pacientes que pesen menos de 75 kg o más) se puede utilizar durante 12 semanas (A1).²

Sofosbuvir 400 mg / día junto a ribavirina de acuerdo al peso del paciente con genotipo 2 recién tratados está respaldado por tres estudios: FISSION, POSITRON y VALANCE. El estudio FISSION asignó pacientes al azar a recibir PEG-IFN y ribavirina 800 mg / día durante 24 semanas o sofosbuvir 400 mg y ribavirina ajustada al peso durante 12 semanas. PEG-IFN y ribavirina. Al juntar los tres estudios, la tasa de RVS fue del 94%.^{24,25}

En México se recomienda extender el tiempo de tratamiento de las personas con cirrosis de 16 a 24 semanas. Para la cirrosis compensatoria con tratamiento o sin ello, no existen datos para determinar el grado de tratamiento que afecta a la RVS. Aunque esta experiencia viene de un pequeño número de pacientes que participaron en estudios con personas con cirrosis genética tipo 2, los datos y resultados apoyan la duración del tratamiento de 12 semanas a 16 semanas.^{24, 26}

El estudio FUSION informó que cuando el tratamiento se extendió de 12 a 16 semanas, la RVS fue superior al 60% al 78%. A diferencia de este estudio, el informe del estudio VALANCE observó que los pacientes tratados durante solo 12 semanas tenían una RVS más alta (88%)²⁵.

Respuesta viral sostenida

Actualmente, existen diferentes tipos de pruebas séricas para medir el ARN del VHC, el límite inferior de cuantificación es ≤ 15 y el límite inferior de detección es de 10 a 15 UI / ml. El límite de detección inferior de $<10-15$ UI / ml se considera suficiente para la toma de decisiones.² Se recomienda monitorear repetidamente los niveles de ARN del VHC mediante PCR cuantitativa en tiempo real en un período de tiempo específico para utilizar pruebas moleculares sensibles y precisas para evaluar el cumplimiento del paciente.

Cuando el ARN del VHC es indetectable durante el período de seguimiento de 6 meses, se considera que los pacientes con VHC tienen RVS cuando son tratados con PEG-IFN + RBV.

Aunque las pautas de manejo de PEG-IFN + RBV reconocen la RVS a las 24 semanas, esto también se refleja en el estudio de Martinot-Peignoux et al. Y Chen et al. El estudio encontró que la prueba de ARN del VHC 12 semanas después del tratamiento es tan importante como el monitoreo de 24 semanas para predecir la RVS y tomar decisiones sobre el manejo del paciente.^{2, 13, 14}

Las reglas de suspensión para los nuevos medicamentos de acción directa aún no se han determinado, por lo que sí se puede detectar una carga viral durante el tratamiento, no se debe suspender el tratamiento con estos nuevos medicamentos y se debe considerar la definición de falta de respuesta al final del tratamiento.²

Se recomienda monitorear repetidamente los niveles de ARN del VHC mediante PCR cuantitativa en tiempo real en un período de tiempo específico para utilizar pruebas moleculares sensibles y precisas para evaluar el cumplimiento del paciente.

Cuando el ARN del VHC es indetectable durante el seguimiento de 24 semanas, se

considera que los pacientes con VHC tienen RVS cuando son tratados con PEG-IFN + RBV. Aunque las pautas de manejo de PEG-IFN + RBV reconocen la RVS a las 24 semanas, está en el estudio de Martinot-Peignoux et al. Y Chen et al. El estudio encontró que la prueba de ARN del VHC a las 12 semanas después del tratamiento es tan importante como la monitorización a las 24 semanas para predecir la RVS y tomar decisiones en el manejo del paciente.²

Marcadores no invasivos de fibrosis hepática

La fibrosis hepática ocurre en respuesta a una lesión hepática crónica que, sin importar la causa, se genera colapso de los lóbulos hepáticos, formación de septos fibrosos y regeneración del hepatocito con formación de nódulos. Este proceso es potencialmente reversible, pero puede progresar a cirrosis.

La examinación histopatológica de la biopsia hepática es actualmente el estándar de oro para clasificación de fibrosis hepática. Sin embargo, la biopsia tiene muchas limitaciones debido a que es invasiva, puede estar asociada a complicaciones y no siempre aceptada por el paciente. Además, hay variabilidad inter e intraobservador. Por lo anterior, se han desarrollado medidas no invasivas para estimación de fibrosis hepática.

Los exámenes no invasivos para fibrosis hepática buscan predecir la etapa en la que se encuentra la fibrosis histopatológicamente hablando, una de las más utilizadas es el score METAVIR obtenido mediante elastografía la cual se clasifica en: F0: sin fibrosis, F1: fibrosis portal sin septos, F2: Pocos septos, F3; numerosos septos sin cirrosis, F4: Cirrosis. Los pacientes que presentan una etapa mayor o igual a F2 se consideran con fibrosis avanzada.

La finalidad de utilizar los índices serológicos es determinar la probabilidad de fibrosis avanzada y la progresión de la enfermedad en pacientes que no tuvieron respuesta con el tratamiento. Es decir, son utilizados para diferenciar a los pacientes con fibrosis avanzada (F2-F4) de aquellos con fibrosis mínima o nula (F0-F1). Estos índices se han utilizado en poblaciones específicas, en su mayoría para pacientes

con infección por VHC. El índice APRI (de sus siglas en inglés; AST to platelet ratio index) está basado en el nivel de AST y plaquetas por lo que es accesible y fácil de calcular. Este índice fue primeramente estudiado en los paciente con infección por virus de hepatitis C y en virus de inmunodeficiencia humana con coinfección con VHC. En un metaanálisis de 40 estudios se encontró que un valor mayor de 0.7 predice fibrosis significativa (F2–F4) con una sensibilidad de 77% y una especificidad de 72%. Para predecir con cirrosis (F4) un APRI mayor a 1.0 tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 72%. Por lo tanto, APRI es más útil para excluir fibrosis significativa en pacientes con infección crónica por VHC.²²

Para el indicador FIB-4 mezcla valores bioquímicos (AST, plaquetas, ALT) y los años del paciente. Tiene una buena certeza de predecir fibrosis avanzada en al menos dos estudios que involucraron pacientes con infección crónica por VHC. Un índice FIB-4 <1.45 tiene un valor inverso de 94.7% para descartar fibrosis avanzada (F3-F4) con una sensibilidad de 74.3%. El indicador por arriba de 3.25 tiene un valor predictivo positivo para confirmar la existencia de fibrosis avanzada (F3-F4) de 82.1% con una especificidad de 98.2%. Este índice se correlaciono con el fibrotest con una significancia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).²³

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El alto costo y la disponibilidad limitada del tratamiento de los AAD siguen siendo aspectos críticos especialmente en países con bajos ingresos a pesar de la eficacia documentada de los AAD en los resultados centrados en el paciente. Sin embargo, no se cuenta con estudios realizados en la vida real entre estas dos combinaciones de antivirales de acción directa en nuestro país, ni estudios que documenten la relación de la progresión de la fibrosis mediante índices serológicos (APRI y FIB-4) en los pacientes con infección por VHC tratados con los AAD y PEG-IFN en nuestra población.

Con la llegada de terapias disponibles para curar la infección por hepatitis en casi todas las instancias, la OMS ha priorizado la eliminación global para el 2030 como parte de sus objetivos. Por lo tanto, es importante conocer la respuesta obtenida de los antivirales de acción directa en nuestra población, y además, que nuestro proyecto sirva para desarrollar estrategias nacionales con políticas basadas en la evidencia actual y confiable.

Una de las barreras terapéuticas es el costo prohibitivo de los AAD, la última generación de AAD tienen un alto precio. Los hospitales públicos se encuentran económicamente limitados y por lo tanto los tratamientos altamente eficaces no están disponibles para todos.

Uno de los mecanismos para superar este problema es a través de la priorización del tratamiento: aquellos que más se van a beneficiar son los que se van a tratar primero. Sin embargo, el uso de priorización del tratamiento se utilizaría en hospitales con fuentes limitadas, es importante reconocer que las personas que padecen hepatitis C crónica deben ser atendidas, excepto aquellos con etapas terminales de enfermedades.

De los juicios de la priorización del tratamiento es el grado de fibrosis, incluyendo la presencia de cirrosis. Mientras que la elastografía y la biopsia son comúnmente usados para valorar el grado de fibrosis, estos estudios son costosos, requieren de equipo especializado y son limitados en países en vía de desarrollo.

Por lo anterior mencionado, requerimos de estudios séricos no invasivos de fácil acceso, como los índices serológicos APRI y FIB-4, los cuales pueden ser marcadores indirectos de fibrosis y cirrosis hepática.

Hipótesis

Los antivirales de acción directa como Sofosbuvir/Ledipasvir y Daclatasvir/Asunaprevir son más efectivos que el tratamiento basado en PEG-IFN±RBV en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C del Hospital ISSSTEP.

Hipótesis nula

Los antivirales de acción directa como Sofosbuvir/Ledipasvir y Daclatasvir/Asunaprevir NO son más efectivos que el tratamiento basado en PEG-IFN±RBV en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C del Hospital ISSSTEP.

Justificación

El tratamiento para la infección crónica por VHC ha avanzado significativamente en los últimos años, lo que antes era una condición difícil de tratar y que requiera de complejos regímenes de tratamiento relativamente ineficaces o con bastantes efectos secundarios y contraindicaciones catalogándose como no respondedores o intolerantes e inelegibles al tratamiento con IFN, respectivamente, ahora se pueden curar en casi todos los casos con un curso corto de tratamiento en presentación oral.

La RVS está asociada con una mejoría en todas las causas y la mortalidad relacionada con el hígado. Por lo tanto, todos los individuos infectados por el VHC son candidatos para recibir tratamiento, pero en países con recursos limitados la elegibilidad de los tratamientos y el seguimiento nos alejan de un mundo ideal y nos acerca más al campo real en el que laboramos.

Nuestro estudio servirá para conocer la respuesta de los antivirales de acción directa en los distintos escenarios en el que encontramos laborando habitualmente, así como, para comprobar la disminución o estabilización de la progresión o regresión de la enfermedad a través de las índices serológicos no invasivos de fácil acceso y comúnmente usados de forma rutinaria.

Es importante conocer la respuesta obtenida de los antivirales de acción directa en nuestra población y que nuestro proyecto sirva para el desarrollo estrategias institucionales y nacionales con políticas basadas en la evidencia actual y confiable con el fin de eliminar el virus de la Hepatitis C.

5. OBJETIVOS:

Objetivo general

- Evaluar la eficacia mediante la medición de la respuesta viral sostenida (RVS) y con el cálculo de índices serológicos de fibrosis/cirrosis entre los antivirales de acción directa (AAD) como Sofosbuvir/ Ledipasvir (SFV/LPV) y Daclatasvir/Asunaprevir (DCV/ASV) en comparación con PEG-IFN±RBV.

Objetivos específicos

- Determinar la eficacia mediante la obtención de RVS y con el cálculo de índices serológicos (APRI y FIB-4) en los tratamientos a base de DCV/ASV y SFV/LPV.
- Determinar la eficacia de los tratamientos DCV/ASV y SFV/LPV mediante la obtención de RVS en los diferentes 4 subgrupos: sin cirrosis sin tratamiento previo con PEG-IFN±RBV, sin cirrosis con tratamiento previo, con cirrosis sin tratamiento previo y con cirrosis con tratamiento previo.
- Describir cambios de los índices serológicos, APRI y FIB-4, al compararlos con el inicio/final e inicio/postratamiento de los en los pacientes con SFV/LPV, DCV/ASV y PEG-IFN±RBV.
- Describir las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con infección por VHC del Hospital de Especialidades "5 de Mayo" del ISSSTEP.
- Identificar edad, sexo y genotipo más frecuente en los pacientes con infección crónica por VHC del Hospital de Especialidades "5 de Mayo" del ISSSTEP.
- Describir la respuesta viral sostenida de los antivirales de acción directa en el mundo real en el Hospital de Especialidades "5 de Mayo" del ISSSTEP.

6. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Experimental, controlado, comparativo, unicéntrico, prospectivo.

Ubicación espacio-temporal:

El estudio se realizó en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades "5 de mayo" ISSSTEP en el periodo comprendido de Julio 2017 a Diciembre del 2018 para el grupo de pacientes que recibieron Antivirales de Acción Directa. Posteriormente, se recabaron los expedientes de los pacientes que recibieron Interferón pegilado ± Ribavirina durante el año 2003 al 2017 del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades "5 de mayo" ISSSTEP.

Definición del universo y definición de las unidades de observación

Muestra:

Se eligieron pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC) detectados inicialmente por serología y confirmados con la medición cualitativa o cuantitativa de carga viral para VHC.

Definición del grupo control

Pacientes con infección crónica por VHC que recibieron tratamiento con PEG-IFN±RBV y que cumplieron con los criterios de selección comentados más adelante.

Definición de grupo experimental

Pacientes con infección crónica por VHC tratados con antivirales de acción directa (AAD), Sofosbuvir/Ledipasvir y Daclatasvir/Asunaprevir, que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años de ambos sexos.
- Infección crónica por VHC genotipo 1a, 1b, 2 y 3 con serología positiva para VHC y carga viral cualitativamente o cuantitativamente positiva o medible en UI/ml, respectivamente.
- Pacientes no respondedores/intolerantes o inelegibles al tratamiento con PEG-IFN ± RBV que recibieron AAD.
- Pacientes con antecedente de haber recibido tratamiento con PEG/IFN ± RBV.
- Pacientes clasificados con Child-Pugh A, B o C.
- Tener genotipo 1 o 2, haber aceptado y completado el tratamiento con SFV/LPV ± RBV por 12 semanas.
- Tener genotipo 1, haber aceptado y completado el tratamiento con DCV/ASV por 24 semanas.
- Contar con carga viral a las 12 semanas posteriores a finalizar tratamiento “carga viral postratamiento” en el grupo experimental

Criterios de exclusión:

- Coinfección por VHB
- Pacientes con serología positiva para VHC (seropositivos) sin viremia (carga viral negativa).
- Pacientes con serología positiva para VHC (seropositivos) que no se realizaron carga viral.
- Perder afiliación al Hospital de Especialidades “5 de mayo” ISSSTEP.

Criterios de eliminación:

- No haber aceptado el tratamiento con interferón pegilado
- No haber aceptado el tratamiento con antivirales de acción directa

Tamaño de muestra y tipo de muestreo

Tipo de muestreo

Muestra de tipo no probabilístico

Tamaño de muestra

Por conveniencia

Método de recolección y selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Se incluyeron a los pacientes con infección crónica por VHC que elegimos para ser tratados, previo a consentimiento informado, con los antivirales de acción directa, DCV/ASV y SFV/LPV, en el Hospital de especialidades "5 de mayo" ISSSTEP en el mes de Julio 2017 a Diciembre del 2018. Posteriormente, se compararon con los expedientes de los pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC que fueron tratados con PEG-IFN±RBV de enero 2003 a diciembre del 2017 registrados en las carpetas del Servicio de Gastroenterología del Hospital de especialidades "5 de mayo" ISSSTEP

Se agruparon a los pacientes en 4 subgrupos según lo recomendado en el consenso mexicano del 2015 de la siguiente manera: sin cirrosis con tratamiento previo de PEG-IFN±RBV, sin cirrosis sin tratamiento previo, con cirrosis con tratamiento previo y con cirrosis sin tratamiento previo. Posteriormente, iniciamos con la administraron de los esquemas de tratamiento de los AAD los cuales se basaron según: lo descrito en el consenso mexicano para el tratamiento de hepatitis C del año 2015, la disponibilidad del tratamiento al momento de enrolar a los pacientes, el riesgo/beneficio y el criterio médico.

Los regímenes terapéuticos fueron los siguientes:

- Sofosbuvir/Ledipasvir (LDV/SFV): 400 mg/ 90 mg ± RBV 15 mg/kg cada 24 horas por 12 semanas.
- Daclatasvir/Asunaprevir (DCV/ASV): 60 mg/día / 100 mg cada 12 horas al día por 24 semana.

Se les dio un seguimiento a las 4, 8, 12 semanas durante el tratamiento y 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento a los pacientes tratados con SFV/LPV y a las 4, 8, 12, 16, 20, 24 semanas con el tratamiento y 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento a los pacientes tratados con DCV/ASV. El seguimiento consistió en dar con consulta clínica (historia clínica, interrogatorio de efectos adversos y exploración física) así como solicitud y revisión de laboratorios (citometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, proteínas y albumina sérica) hasta terminar el tratamiento.

Debido a que las interacciones farmacológicas son numerosas en los pacientes tratados con los AAD en la infección crónica por VHC, se hizo una evaluación exhaustiva del riesgo de interacción farmacológica antes de comenzar el tratamiento y antes de comenzar otros medicamentos durante el tratamiento en todos los pacientes que reciben tratamiento con AAD, según la información de prescripción para cada AAD (un recurso clave de Internet fue la consulta de interacciones en la página hep-druginteractions.org donde las recomendaciones se actualizan periódicamente).

A las 12 semanas posteriores a haber terminado el tratamiento con los antivirales de acción directa, se solicitó carga viral a la que le denominamos “carga viral postratamiento” para determinar la respuesta viral soistenda.

La respuesta viral sostenida (RVS) se definió como una carga viral ARN VHC negativa la cual se midió a las 12 semanas postratamiento en el grupo de experimentación y 24 semanas postratamiento en el grupo de control.

Un ARN VHC negativo fue definido como un ARN VHC por debajo del límite inferior de cuantificación siendo el valor corte de 12 UI/ml en los pacientes tratados con los antivirales de acción directa (laboratorio Quest).

Por lo tanto, la eficacia fue definida como la RVS a las 12 semanas posteriores a haber finalizado el tratamiento (carga viral postratamiento “negativa”) con los antivirales de acción directa y RVS a las 24 semanas posteriores a haber terminado el tratamiento con el régimen Interferón Pegilado ± Ribavirina.

No respondedor fue definido como falla en obtener indetectable o negativo en la medición de ARN VHC en sangre después de 24 semanas de haber finalizado el tratamiento, independientemente del número de ciclos que haya recibido de tratamiento con PEG-IFN±RBV y 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento con los AAD, SFV/LPV y DCV/ASV.

Las características incluidas de cada paciente fueron: edad, sexo, genotipo de VHC, títulos de ARN de VHC, tratamiento previo de VHC, presencia de cirrosis, Child-Pugh; A, B o C, número de semanas de tratamiento recibido, laboratorios clínicos: Citometría hemática, pruebas de función hepática, tiempo de protrombina, albumina sérica, FIB-4 y APRI.

La cirrosis hepática fue definida por estudios de imagen realizados por ultrasonido que documenta cambios asociados a cirrosis e hipertensión portal, así como con los valores corte de los índices serológicos FIB-4 y APRI iniciales definidos como “previos a iniciar el tratamiento”.

Se utilizaron índices serológicos comprobados y validados para pacientes con infección crónica por VHC; como: APRI (de sus siglas en inglés; AST to Platelet Ratio Index) usando como valor de corte <0.7 para descartar fibrosis avanzada (F2-

F4) y un valor < 1 para descartar cirrosis (F4). Utilizamos el índice serológico FIB- 4 tomando como un valor menor de 1.45 para excluir fibrosis avanzada (F3-F4) debido a su alto valor predictivo negativo. Un valor corte > 3.25 tiene un valor predictivo positivo alto de confirmar fibrosis avanzada/cirrosis. El área intermedia entre estos valores corte, es una zona poco sensible y específica. Estos índices fueron calculados en base a los laboratorios solicitados en el seguimiento de los pacientes, es decir, al inicio (antes de iniciar el tratamiento antiviral), final (al finalizar el tratamiento antiviral) y postratamiento (12 semanas posteriores al finalizar el tratamiento con AAD o 24 semanas posteriores al finalizar el tratamiento con PEG-IFN±RBV) para valorar progresión o regresión de la fibrosis según APRI y FIB-4 en el grupo experimental y control.

Análisis de datos

La información se analizó en el paquete estadístico SPSS versión 21, se obtuvieron medidas de tendencia central (medias y desviación estándar). El análisis de los datos se realizó de acuerdo al tipo de variable, para las variables paramétricas se utilizó t de Student y para las variables no paramétricas se utilizó chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Para la comparación de los índices de APRI y FIB-4 se utilizó t de Student de muestras relacionadas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó para comparación de grupos OR a través del método de Maentel-Haentzel.

Definición de las variables, unidades de medida y operacionalización

Variable	Definición Conceptual	Clasificación	Escala	Indicador
Sexo	Conjunto de características físicas, biológicas y anatómicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer	Cualitativa nominal	Nominal Dicotómica	1= Masculino 2=Femenino
Edad	Edad cumplida en años	Cuantitativa continua	De razón	18 - 90 años
Comorbilidades	Enfermedades crónico-degenerativas	Cualitativa nominal	Nominal	1= Diabetes mellitus 2= Hipertensión arterial sistémica 3= Enfermedad renal crónica 4= Alcoholismo 5= Otros(VIH positivo, CBP)
Genotipo	Diferentes cadenas de virus reconocidas mediante una prueba virológica	Cualitativa Ordinal	Ordinal	1a, 1b, 2,3
Respuesta viral sostenida	Carga viral por debajo del límite inferior de cuantificación	Cualitativa nominal	Nominal dicotómica	Si No
Recibió PEG-IFN	Cualquier paciente que haya recibido tratamiento con PEG-IFN sin importar las semanas del tratamiento	Cualitativa nominal	Nominal dicotómica	Si No
Citometría hemática (Hemoglobina, plaquetas)	Estudio diagnóstico que mide los niveles de los diferentes componentes sanguíneos	Cuantitativo continua	De razón	Hemoglobina:9-18 g/dl Plaquetas: 10,000-450 000

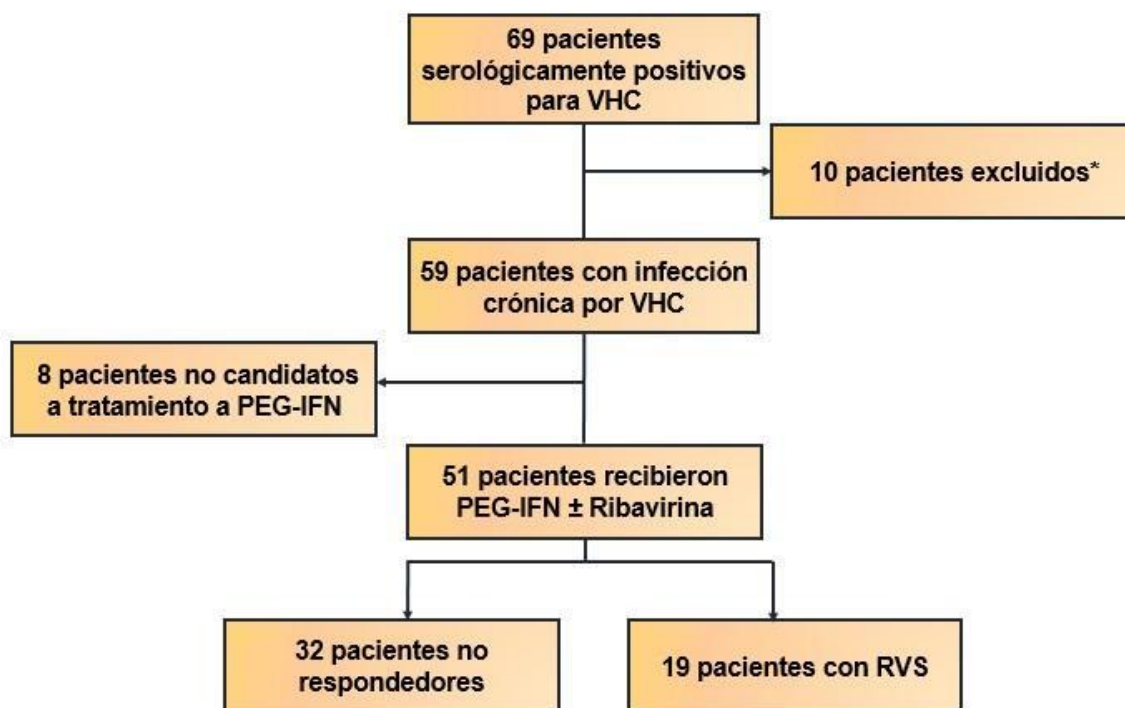
Tiempos de coagulación	Estudio diagnóstico que mide los segundos en que tarde en realizarse un coagulo	Cuantitativa continua	De razón	TP %: 10 -120% INR:0.6 – 3
Pruebas de función hepática	Estudio diagnóstico que evalúa la función hepática	Cuantitativa continua	De razón	AST: 10 – 200 U/L ALT: 10 -200 U/L
Creatinina sérica	Estudio diagnóstico necesario para evaluar la función renal	Cuantitativa continua	De razón	Cr:0.3- 12 mg/dl
Índice de relación AST/plaquetas (APRI)	Determina la probabilidad de fibrosis en pacientes con Hepatitis C (útil para predecir progresión)	Cuantitativa continua	De razón	0.1 – 90
Índice de Fibrosis -4 para la fibrosis hepática (FIB-4)	Estimación no invasiva de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C	Cuantitativa continua	De razón	0.1 – 30
Efectos adversos	Manifestación patológica que padece un enfermo secundario a un tratamiento	Cualitativa nominal	Nominal	1=Cefalea 2=nauseas, 3=astenia o adinamia 4=prurito 5=otros (mialgias, artralgias, etc...)
Child-Pugh	Gravedad de enfermedad hepática	Cualitativa nominal	Nominal ordinal	A,B,C
Termino tratamiento	Haber cumplido con el esquema completo de tratamiento	Cualitativa nominal	Dicotómica	Si No

7. RESULTADOS

En el periodo julio 2017 a diciembre del 2018 se incluyeron 30 pacientes en el grupo experimental y se obtuvieron 51 pacientes para el grupo control.

Para el grupo control se recabaron las carpetas del periodo enero 2003 a diciembre del 2017 de los pacientes con infección crónica por VHC que fueron tratados con PEG-IFN \pm RBV, de los cuales se excluyeron 8 pacientes por ser “no candidatos al tratamiento” debido a que presentaron diagnósticos como: Hepatocarcinoma en etapa avanzada, descompensación aguda de cirrosis hepática, descompensación aguda por descontrol de enfermedades crónicas degenerativas o trombocitopenia severa. En el **Diagrama 1** se esquematiza la selección del grupo control y el número de pacientes estudiados

Diagrama 1. Grupo de control



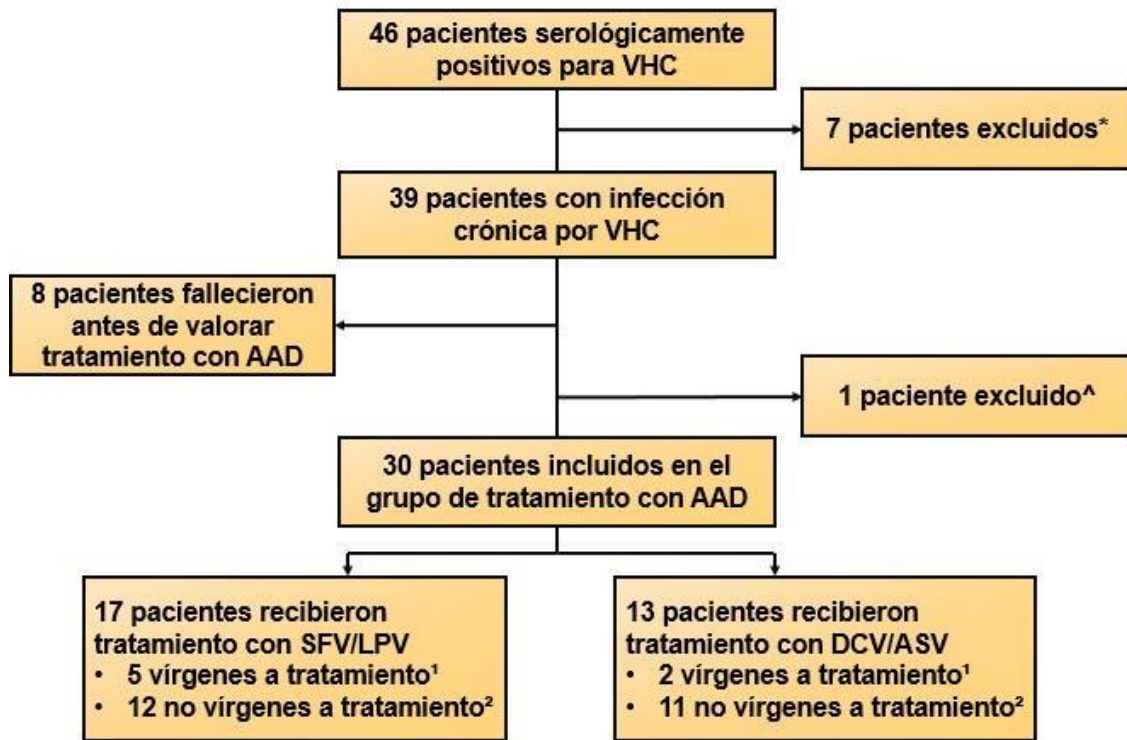
Pacientes tratados con PEG-IFN \pm Ribavirina durante el año 2003 al 2017. *Carga viral negativa. VHC: Virus de Hepatitis C, PEG-IFN: Interferón Pegilado. RVS: Respuesta viral sostenida.

Para la selección del grupo de intervención, a todos los pacientes con infección crónica por hepatitis C que continuaban afiliados al ISSSTEP y no respondedores en un inicio al tratamiento con PEG-IFN \pm RBV se les propuso iniciar tratamiento con antivirales de acción directa a partir del mes de Julio 2017, fecha en la que se obtuvo la disponibilidad de los AAD en nuestro Instituto, hasta diciembre del 2018 que se encontró disponible.

Inicialmente se eligieron a 23 de los 32 pacientes no respondedores en el grupo de tratamiento con PEG-IFN (Ver Diagrama 1). Los 9 pacientes sobrantes se excluyeron debido a que 8 pacientes fallecieron y uno perdió su afiliación antes de que fueran valorados para iniciar tratamiento con AAD. Posteriormente, se sumaron al grupo de experimentación a 7 pacientes vírgenes a tratamiento, es decir, que no habían recibido previamente algún tratamiento contra la infección por VHC debido a que 5 pacientes fueron recién diagnosticados con infección crónica por VHC al momento de la disponibilidad de los nuevos antivirales y 2 pacientes que no fueron candidatos inicialmente al tratamiento con PEG-IFN \pm RBV por el antecedente de trombocitopenia severa. En total, se recolectaron 30 pacientes candidatos a recibir tratamiento con los AAD.

En el **Diagrama 2** se esquematiza el proceso de selección del grupo de intervención y el número total de pacientes estudiados.

Diagrama 2. Grupo de intervención



*Carga viral negativa. ^expiración de afiliación. ¹No recibió PEG-IFN anteriormente. ²Recibió PEG-IFN anteriormente. VHC: Virus de Hepatitis C, AAD: Antivirales de Acción Directa, SFV/LPV: Sofosbuvir/Ledipasvir, DCV/ASV: Daclatasvir/Asunaprevir.

En la siguiente tabla se muestra las principales variables consideradas para cada grupo de estudio

Tabla 1. Características de la población estudiada

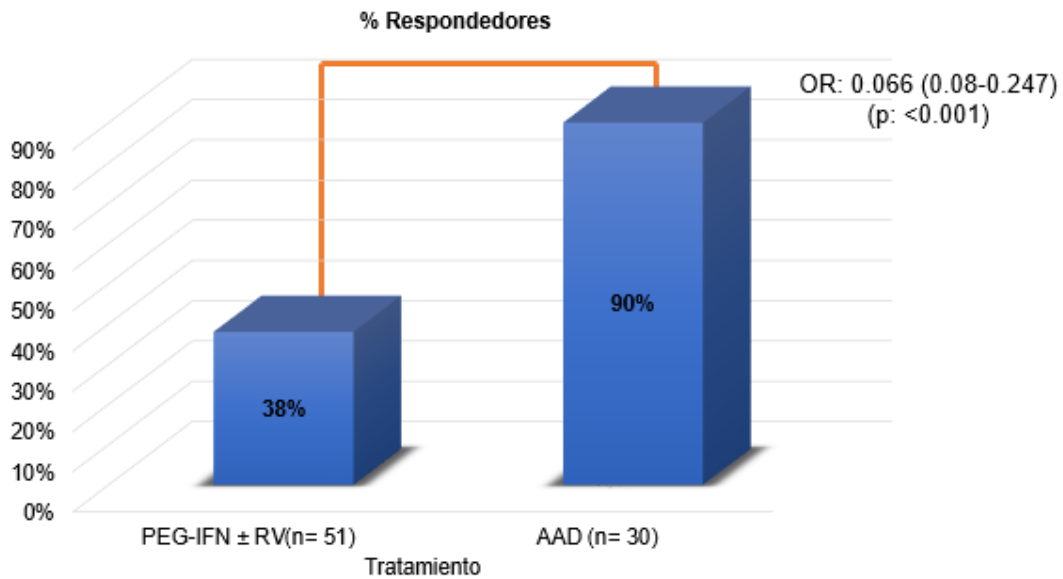
Características	Sofosbuvir/ Ledipasvir (N=17)	Asunaprevir/ Daclatasvir (N=13)	Interferón pegilado (N=51)
Edad (años, media + DE)	58±13	54±12	51.7 ±11.8
Sexo femenino -no. (%)	13 (76%)	4 (31%)	34 (67 %)
Genotipo no. (%)			
1a	8 (47%)	1 (8%)	22 (43%)
1b	6 (35%)	12 (92%)	20 (39%)
2	3 (18%)	0 (0%)	7 (14%)
3	0 (0%)	0 (0%)	2 (4%)
Child Pugh no. (%)			
A	9 (53%)	11 (85%)	47 (92%)
B y C	8 (47%)	2 (15%)	4 (8%)
Comorbilidades no. (%)			
Alcoholismo	3 (18%)	3 (23%)	7 (14%)
Hipertensión	4 (24 %)	4 (31%)	13 (26%)
DM	3 (18%)	2 (15%)	9 (18%)
ERC	0 (0%)	4 (31%)	3 (6%)
Media de semanas de tratamiento recibido	12 semanas	24 semanas	41 semanas
Recibió IFN-PEG±RBV no. (%)	12 (71%)	11 (85%)	51 (100%)
Respondedores a tratamiento no. (%)	16 (94%)	11 (85%)	19 (38%)

DM: Diabetes Mellitus, ERC: Enfermedad renal crónica.

Comparación de la eficacia de los AAD vs PEG-IFN mediante RVS

Uno de los principales objetivos del estudio fue comparar la eficacia de los antivirales de acción directa contra el tratamiento a base de PEG-IFN ± RBV mediante la obtención de respuesta viral sostenida. En el **Grafico 1** se muestra un mayor porcentaje de respondedores en el grupo de intervención siendo estadísticamente significativo OR: 0.066 (IC95% 0.08-0.247) (p: <0.001).

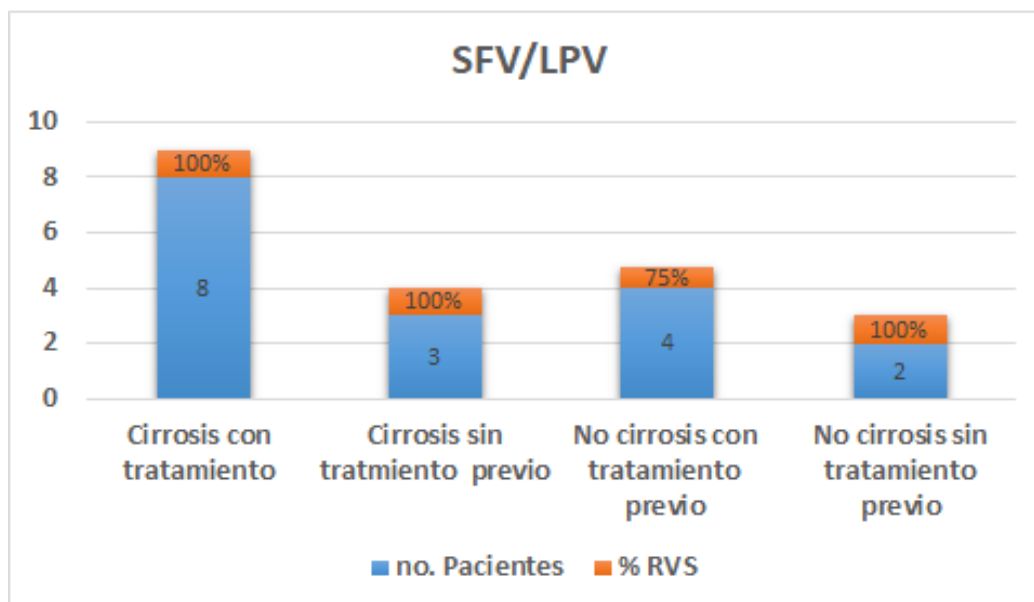
Grafico 1. Comparación de eficacia



% Respondedores: porcentaje de pacientes con respuesta viral sostenida. PEG-IFN± RV: Interferón pegilado ± Ribavirina, AAD: antivirales de acción directa

En el grupo de Sofosbuvir/Ledipasvir (SFV/LPV) se dio el tratamiento a 17 pacientes con una media de edad de 58 años siendo el 76% mujeres. El 47% presentó genotipo 1a, 35% genotipo 1b y 18% genotipo 2b. Se incluyeron a pacientes previamente tratados con PEG-IFN ± RBV 71% (12/17), el 65% (11/17) de los pacientes tenían cirrosis de los cuales el 73% (8/11) era descompensada (Child Pugh B o C). La respuesta viral sostenida (RVS) global fue del 94% (16/17) con 12 semanas de tratamiento con RBV, solo un paciente recibió 12 semanas de tratamiento sin ribavirina obteniendo RVS a las 12 semanas (**Ver Tabla 1**). El porcentaje de respuesta viral sostenida al agrupar a los pacientes según sus antecedentes resultó de la siguiente manera: en pacientes con cirrosis con tratamiento previo la RVS fue del 100%, con cirrosis sin tratamiento previo del 100%; sin cirrosis con tratamiento previo del 75% y los pacientes sin cirrosis sin tratamiento previo del 100%. (**Ver Gráfico 2**). En los pacientes con Genotipo 2b (3/17) se alcanzó una RVS a las 12 semanas del 67%.

Gráfico 2.

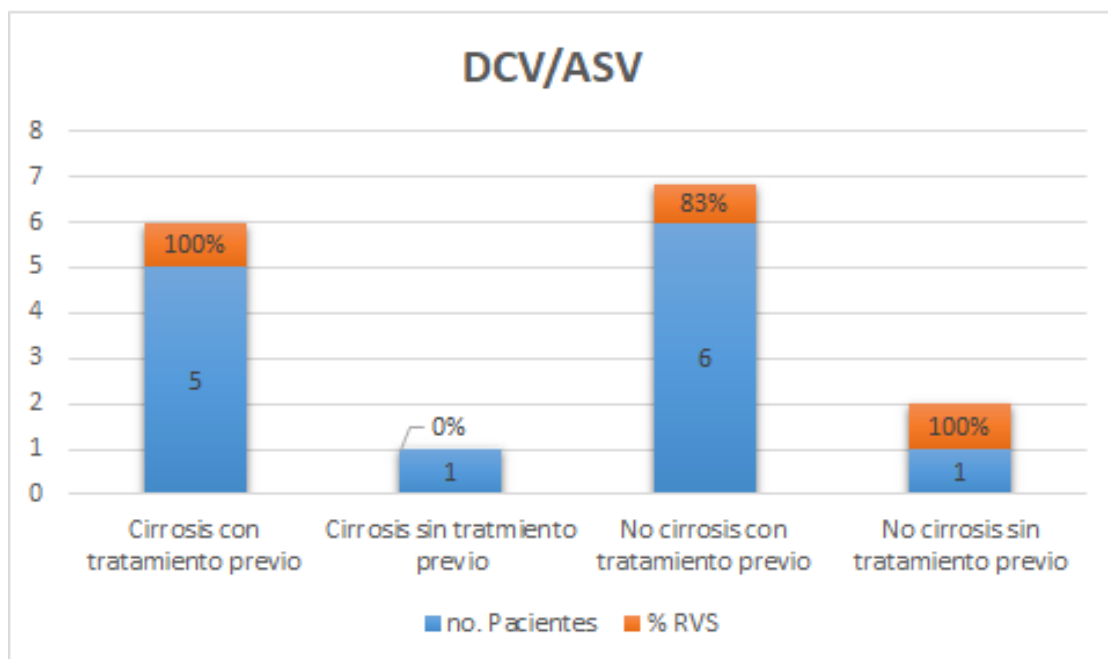


Número de pacientes y su respectivo porcentaje de RVS al agrupar a los pacientes según la presencia o ausencia de cirrosis y el antecedente de haber recibido tratamiento con PEG-IFN.

RVS: respuesta viral sostenida.

En el subgrupo de tratamiento DCV/ASV se dio tratamiento a 13 pacientes con una media de edad de 52 años el 31% fueron mujeres. El 92% presento genotipo 1b, y un paciente presento genotipo 1a. Se incluyeron pacientes previamente tratados con PEG-IFN ± RBV 85% (11/13), el 46% (6/13) de los pacientes tenían cirrosis de los cuales el 33% (2/6) era descompensada (Child-Pugh B o C). La RVS global fue del 85% con 24 semanas de tratamiento (**Ver Tabla 1**). El porcentaje de respuesta viral sostenida al agrupar a los pacientes según sus antecedentes resultó de la siguiente manera: en pacientes con cirrosis con tratamiento previo la RVS fue del 100%, con cirrosis sin tratamiento previo del 0 %; sin cirrosis con tratamiento previo del 83% y sin cirrosis sin tratamiento previo del 100% (**Ver Gráfico 3**).

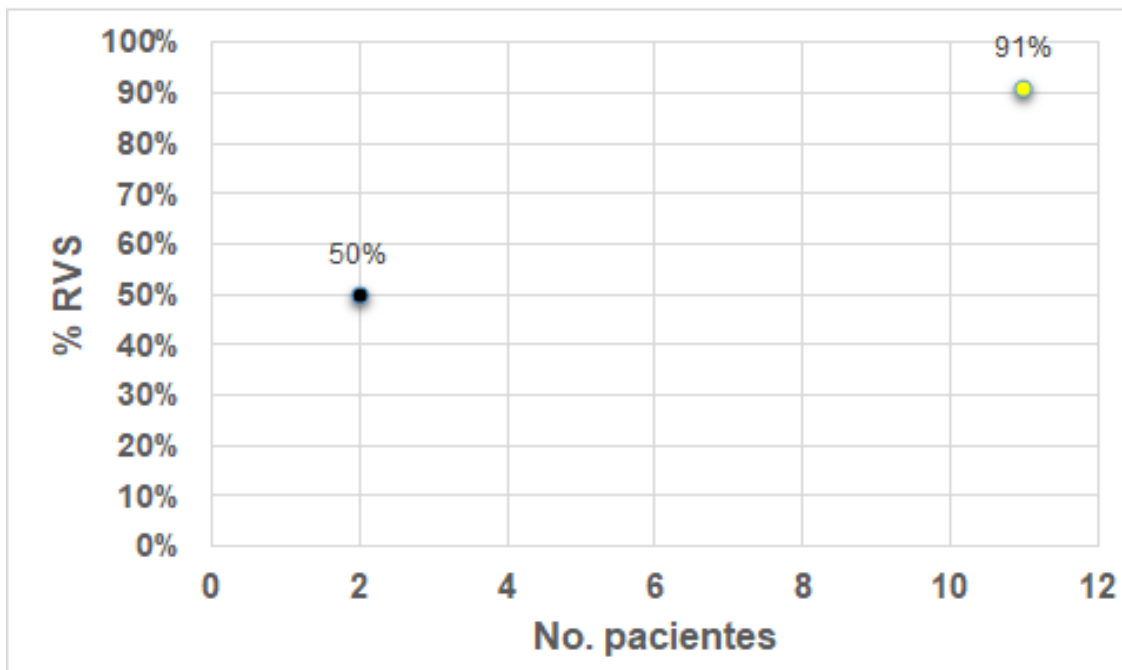
Gráfico 3.



Número de pacientes y su respectivo porcentaje de RVS al agrupar a los pacientes según la presencia o ausencia de cirrosis y el antecedente de haber recibido tratamiento con PEG-IFN.
RVS: respuesta viral sostenida.

Específicamente en el grupo de DCV/ASV también se describieron en dos subgrupos: pacientes sin tratamiento previo PEG-IFN ± RBV (2/13) y con tratamiento previo (11/13). La RVS en pacientes con tratamiento previo fue del 91% y sin tratamiento previo del 50%. (Ver Gráfico 4).

Gráfico 4. Tratamiento DCV/ASV. % de RVS de pacientes con o sin antecedente de haber recibido PEG-IFN.



El siguiente grafico representa el número de pacientes que presentan una característica segun el color y su respectivo porcentaje de RVS. Punto negro: sin tratamiento previo; punto amarillo: con tratamiento previo .

Durante el tratamiento con los AAD, no se reportó ninguna reacción alérgica con las dos combinaciones de fármacos usados en el grupo de intervención.

Comparación de la eficacia de AAD vs PEG-IFN±RBV mediante índices serológicos

Parte del objetivo principal fue la medición de la eficacia con la medición periódica de estudios de laboratorio para el cálculo de índices serológicos, APRI y FIB-4, para ser comparados entre sí en dos tiempos diferentes. Estos índices se calcularon al inicio, final y posterior al tratamiento. Se obtuvo una reducción estadísticamente significativa en los índices APRI y FIB-4 al compararlos con los solicitados al “inicio de tratamiento” definido como índices calculado antes de iniciar el tratamiento para la infección crónica por VHC y compararlo con el solicitado al “final del tratamiento” definido como índices calculados al concluir el tratamiento antiviral para la infección crónica por VHC” en el subgrupo de SFV/LPV. En el resto de las comparaciones en los diferentes grupos de tratamiento no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de los índices serológicos en los grupos de estudio

Tratamiento	APRI			FIB-4		
	Inicial *	Final [∞]	Valor P	Inicial *	Final [∞]	Valor P
IFN-PEG ± RV	1.43 (0.21-5.21)	1.84 (0.14-13.45)	0.289	3.06 (0.64- 9.14)	5.13 (0.68-51.92)	0.101
SFV/LPV	2.07(0.22-11.96)	0.78 (0.12-1.66)	<u>0.047</u>	5.74 (0.58-22.40)	3.71 (0.56-7.76)	<u>0.037</u>
ASV/DCV	1.54 (0.14-3.16)	1.01 (0.8-4.82)	0.192	3.93 (0.38-11.40)	3.59 (0.32-11.27)	0.354

Tratamiento	APRI			FIB-4		
	Inicial *	Postratamiento [^]	Valor P	Inicial *	Postratamiento [^]	Valor P
IFN-PEG ± RV	1.43 (0.21-5.21)	3.50 (0.15-74.34)	0.327	3.06 (0.64- 9.14)	5.43 (0.59-62.44)	0.212
SFV/LPV	2.07(0.22-11.96)	1.41 (0.13-8.89)	0.311	5.74 (0.58-22.40)	4.13 (0.71-8.76)	0.106
ASV/DCV	1.54 (0.14-3.16)	0.95 (0.06-3.09)	0.055	3.93 (0.38-11.40)	3.60 (0.94-9.60)	0.183

En cursiva y subrayado se encuentran los valores estadísticamente significativos. El resto no mostraron significancia estadística.
 *Antes de iniciar tratamiento contra VHC. [∞] Al terminar el tratamiento contra VHC. [^] 12 semanas después de finalizar AAD o 24 semanas después de finalizar IFN-PEG. RV: Ribavirina, AAD: antivirales de acción directa, SFV/LPV: Sofosbuvir/Ledipasvir, ASV/DCV: Asunaprevir/Daclatasvir.

8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evaluó la eficacia de los antivirales de acción directa en 30 pacientes que se encuentran distribuidos en 2 grupos de tratamiento; Daclatasvir/Asunaprevir (DCV/ASV) se administró en 13 pacientes con genotipo 1 y Sofosbuvir/Ledipasvir (SFV/LPV) con o sin Ribavirina (RBV) en 17 pacientes con genotipo 1 o 2.

En el grupo de SFV/LPV se clasificaron a los pacientes en 4 subgrupos según lo recomiendan tanto en el conceso mexicano, guías americanas y europeas para la elegibilidad del tratamiento en; paciente con cirrosis con tratamiento previo de PEG-IFN±RBV, con cirrosis sin tratamiento previo, sin cirrosis sin tratamiento previo y sin cirrosis previamente tratados. La RVS fue evaluada a las 12 semanas de finalizar el tratamiento obteniéndose un RVS global del 94% (16/17) con 12 semanas de tratamiento. Al analizarlo por subgrupos los pacientes con cirrosis con y sin tratamiento previo y los pacientes sin cirrosis sin tratamiento previo obtuvieron una RVS del 100% el cual difirió del subgrupo de pacientes sin cirrosis con tratamiento previo que fue del 75% debido a que uno de los pacientes presentó genotipo 2b lo que pudo haber generado falla terapéutica. En otras palabras, se obtuvo RVS del 100% en pacientes con genotipo 1a y 1b en los 4 distintos subgrupos.

Si bien, incluimos 3 pacientes con genotipo 2b, dos pacientes obtuvieron RVS con SFV/LPV + RBV durante 12 semanas; uno de ellos con cirrosis con tratamiento previo y el otro sin cirrosis sin tratamiento previo. Actualmente en el consenso mexicano del 2018 el tratamiento recomendando para los pacientes con genotipo 2 es con Sofosbuvir + Ribavirina durante 12 semanas (nivel de evidencia A1) y extender la terapia de 12 a 16 semanas en caso de haber recibido tratamiento previamente (B1). No hay estudios mexicanos que sustenten dicha evidencia. Por la accesibilidad de nuestro centro se tuvo que usar el SFV/LPV±RBV el cual no está descrito en el consenso.²

En el grupo de tratamiento con Daclatasvir/Asunaprevir (DSV/ASV) se incluyeron 13 pacientes obteniéndose una RVS global del 85% con 24 semanas de tratamiento y en pacientes con genotipo 1b con una RVS del 92%. Solo 1 paciente con genotipo 1a se incluyó en este subgrupo (Tabla 1) obteniendo falla terapéutica, lo cual por la eficacia demostrada en múltiples estudios y lo recomendado en el consenso mexicano actual solo se debe de indicar en pacientes exclusivamente con genotipo 1b con nivel de evidencia y recomendación A1. Por cuestiones de priorización (Child-pugh A), la necesidad de tratar la enfermedad, la ausencia de respuesta al tratamiento previo con PEG-IFN±RBV y no haber otra opción terapéutica se decidió DSV/ACV.

Específicamente en el grupo de DCV/ASV se comparó el porcentaje de RVS en pacientes sin tratamiento previo y con tratamiento previo (Gráfico 4). Esto es debido que en los pacientes con genotipo 1b con antecedente de haber recibido PEG-IFN±RBV no se consideran buenos candidatos a este esquema (nivel de evidencia y recomendación A2)² por la eficacia que es menor al 90% en múltiples estudios.^{2,3,4} En nuestro estudio demostramos que los pacientes con tratamiento previo tienen una RVS de 91%. El 31% (4/13) de los pacientes tenían como antecedente enfermedad renal crónica dos (15%) fueron catalogados con TFG ≤ 30 ml/min/1.73 m² (Ver Tabla 1). Uno de los pacientes con ERC con una TFG ≤ 30 ml/min/1.73 m² no tubo RVS debido a que presentó genotipo 1a lo que influyo en la falla terapéutica obtenida en este grupo de tratamiento. La guía actual de la KDIGO 2018 en pacientes con infección crónica por VHC y enfermedad renal crónica se recomienda (grado 2C) el tratamiento con DSV/ACV en pacientes con genotipo 1b que presenten una TFG < 30 ml/min/1.73 m². Por lo tanto, el DCV/ASV es considerado como una alternativa terapéutica en la ausencia de los agentes de primera línea con actividad pangotípica que no se ve alterada su eficacia, es decir, su farmacocinética por una disminución en la TFG con la que curse el paciente al momento del inicio del tratamiento antiviral directo siendo de primera elección el Glecaprevir/pibrentasvir o Grazoprevir/elbasvir con evidencia 1B.²⁷

Es muy importante comentar que en el grupo de tratamiento con DCV//ASV se incluyeron 2 pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B) en donde está contraindicado la administración de inhibidores de proteasa NS3/4A como el Asunaprevir (ASV). Aunque se comentó a los pacientes de los riesgos y de la necesidad de una vigilancia y seguimiento más estrecho; la falta de disponibilidad de la terapéutica ideal, la ausencia de respuesta al tratamiento previo con PEG-IFN±RBV, la necesidad de frenar la evolución natural de enfermedad para evitar futuras descompensaciones y mejorar la calidad de vida fueron elementos determinantes para dar el tratamiento a favor de un beneficio sobre el riesgo, según nuestro criterio médico. Los 2 pacientes obtuvieron RVS a las 12 semanas del tratamiento sin reportarse eventualidades clínicas ni bioquímicas durante y posteriores al tratamiento. Por lo tanto, se puede tomar como una alternativa terapéutica siempre y cuando se anteponga el riesgo-beneficio y se dé información de los riesgos y la eficacia de dicha terapéutica. Recomendamos ser juiciosos con esta información ya que se requieren de estudios más extensos para demostrar su eficacia en este grupo de pacientes. El régimen actual de los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) es con sofosbuvir/ledipasvir+RBV (genotipo 1, 4, 5 y 6) o sofosbuvir/velpatasvir+ribavirina (pangenotipo) por 12 semanas con nivel de recomendación A1.^{2, 28}

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los índices serológicos, APRI y FIB-4 calculados al inicio y final del tratamiento en el subgrupo de SFV/LPV. Probablemente indique que al eliminar el agente inductor de la lesión hepática reduce la respuesta inflamatoria local reflejándose en la disminución de la transaminasemia y, por lo tanto, mejorando ambos índices temporalmente. Recordando que estos típicamente reflejan la tasa de recambio de matriz desencadenado por la inflamación y no el depósito extenso de matriz ya establecido que puede pasar desapercibido si hay inflamación mínima. Por lo que podemos inferir que se puede dar seguimiento con estas dos herramientas para identificar quienes están teniendo una respuesta al SFV/LPV y quienes pueden empezar a catalogarse como fibrosis avanzada/cirrosis.

Si bien al comparar los índices inicial con el postratamiento de SFV/LPV no se encontró una diferencia estadísticamente significativa es probable a que en este grupo se incluyeron pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C), es decir, pacientes con cirrosis y que esté relacionado a estudios previamente publicados en donde no hay regresión de la fibrosis anular, de la inflamación portal y la capilarización sinusoidal aun después de haber alcanzado la RVS lo que intervenga en estos resultados. Por lo que es importante mantener con vigilancia endoscópica y ultrasonido de por vida a los pacientes con cirrosis aun cuando alcancen RVS por el riesgo secuelas generadas por la hipertensión portal y hepatocarcinoma, respectivamente.³⁶

Los índices serológicos comparados con inicio-final e inicio-postratamiento en los grupos de tratamiento PEG-IFN ± RBV y DCV/ASV no se encontró diferencia significativa. Es posible que se deba a que los pacientes incluidos en estos dos grupos de tratamiento tengan una mayor proporción de pacientes sin cirrosis o cirrosis compensada (Child Pugh A) debido a que estos esquemas no están recomendados en pacientes con cirrosis descompensada. (Ver Tabla 1). Por lo tanto, es muy probable que los pacientes seleccionados en el grupo de PEG-IFN ± RBV y DCV/ASV aún no presenten trombocitopenia marcada o una transaminasemia importante que haga una variación estadísticamente significativa cuando se compara el índice inicial-final y el índice inicial-postratamiento debido a que ambos índices (APRI y FIB-4) requieren de la cantidad total de plaquetas, AST y ALT para ser calculados.

El principal inconveniente en el estudio fue que los pacientes tratados en un inicio con PEG-IFN ± RV (n= 51) y que no obtuvieron respuesta viral sostenida o no fueron candidatos al tratamiento 61% (32/51) formaron parte del grupo de intervención siendo etiquetados como “Recibieron PEG-IFN ± RBV previamente” 73% (23/30). Ver Tabla 1. Posteriormente, se agregaron 7 pacientes catalogados como “vírgenes a tratamiento” para formar el grupo de experimentación. Por lo tanto, fueron catalogados como poblaciones distintas ya que los tiempos entre el final de tratamiento de PEG-IFN ± RBV y el inicio de AAD fue de un promedio de 1387 días

(3.8 años) dando pie a un perfil del paciente clínica y bioquímicamente diferente tanto de su enfermedad hepática crónica, es decir, de ser compensada Child Pugh A paso a ser descompensada B o C aumentando un 21%, así como, la aparición de nuevas comorbilidades como DM, HAS (13%) o exacerbaciones de estas como el avance de una enfermedad renal crónica.

No se pudo recolectar más muestra debido a que estamos limitados a la cantidad de antivirales de acción directa brindada por nuestro centro.

9. CONCLUSIÓN

El genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial, nacional y en nuestra población estudiada por lo que es importante conocer la eficacia, indicaciones precisas y contraindicaciones de los tratamientos SFV/LPV y DCV/ASV para lograr obtener una mayor eficacia y disminuir la mortalidad. Aunque en el mundo real las circunstancias actuales del paciente, la disponibilidad del tratamiento limitados por cuestiones administrativas y económicas, las actitudes idealmente a realizar descritas en las guías de práctica clínica nacionales y extranjeras, así como el riesgo beneficio y la información clara y detallada brindada al paciente son determinantes para la elección del tratamiento en países en vías de desarrollo.

El Sofosbuvir/ledipasvir, además de mostrar un porcentaje de RVS global del 94%, tiene un efecto anti-inflamatorio en los pacientes con infección crónica por VHC los cuales se pueden observar mediante el cálculo de índices serológicos como APRI y FIB-4 realizados al inicio y al final del tratamiento. Siendo herramientas accesibles, no invasivas y prácticas en nuestro medio para predecir que pacientes van a presentar respuesta viral sostenida. Este efecto encontrado en el grupo SFV/LPV no se presentó en ninguno de los otros grupos de tratamiento por lo que puede dar pie a futuras investigaciones.

El Daclatasvir/Asunaprevir es un tratamiento que no debe ser olvidado ya que ofrece mayores porcentajes de respuesta en comparación al tratamiento con PEG-

IFN±RBV. Puede ser una opción terapéutica en pacientes no respondedores inicialmente a PEG-IFN±RBV y también para los pacientes con genotipo 1b que padezcan enfermedad renal crónica con TFG ≤ 30 ml/min/1.73 m² en quienes no está recomendado el uso de Sofosbuvir/Ledipasvir. Además de que es probable que el costo disminuya por su menor eficacia a comparación con las terapias recién emergentes que por su actividad pangénotípica, como Glecaprevir/Pibrentasvir, y sin importar el estadio de ERC en el que se encuentre el paciente al momento de valorar el inicio del tratamiento son los recomendados actualmente. Por lo anterior, puede que sea el DCV/ASV más accesible para los hospitales públicos.

El número de semanas de tratamiento es considerablemente menor con los nuevos antivirales de acción directa lo que puede favorecer el apego al tratamiento y por lo tanto una mayor respuesta a diferencia del tratamiento con PEG-IFN±RBV.

El PEG-IFN ± RBV sigue siendo una opción terapéutica en países sin acceso al tratamiento con los antivirales de acción directa por lo que es importante conocer su eficacia en comparación con los AAD para dar una información real de la respuesta que obtendrá el paciente.²

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C (Review) 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
2. Aiza-HaddadaA, Ballesteros-Amozurrutiab, O.D.Borjas-Almaguer et al. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. Revista de Gastroenterología de México, Volume 83, Issue 3, July–September 2018, Pages 275-324
3. M. Manns, S. Pol, I.M. Jacobson. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitisC virus genotype1b: A multinational, phase 3, multicohort study. Lancet, 384 (2014), pp. 1597-1605
4. H. Kumada, Y. Suzuki, K. Ikeda. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype1b infection. Hepatology, 59 (2014), pp. 2083-2091
5. N. Afdhal, S. Zeuzem, P. Kwo. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype1 infection. N Engl J Med, 370 (2014), pp. 1889-1898
6. N. Afdhal, K.R. Reddy, D.R. Nelson. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype1 infection. N Engl J Med, 370 (2014), pp. 1483-1493
7. K.V. Kowdley, S.C. Gordon, K.R. Reddy. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. N Engl J Med, 370 (2014), pp. 1879 1888
8. M. Curry, A.A. Modi, S. Pungpapong. Real-world effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) in treatment-experienced cirrhotic genotype1 patients with chronic hepatitisC: A comparative analysis of Gilead sponsored trials with 4 real-world cohorts. J Hepatol, 64 (2016), pp. S797
9. K.S. Townsend, A. Osinusi, A.K. Nelson. High efficacy of sofosbuvir/ledipasvir for the treatment of VHC genotype1 in patients coinfectd with HIV on and off antiretroviral therapy: Results from the NIAID ERADICATE trial. Hepatology, 60 (2014), pp. 240A
10. M. Bourlière, M.S. Sulkowski, M. Omata. An integrated safety and efficacy analysis of >500 patients with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin. Hepatology, 60 (2014), pp. 239A
11. M. Bourlière, J.P. Bronowicki, V. de Ledinghen. Ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination is safe and efficacious in cirrhotic patients who have previously failed protease-inhibitor based triple therapy. Hepatology, 60 (2014), pp. 1271^a
12. E.J. Lawitz, F.E. Membreno. Response-guided therapy in patients with genotype1 hepatitisC virus: Current status and future prospects. J Gastroenterol Hepatol, 29 (2014), pp. 1574 1581
13. J. Chen, J. Florian, W. Carter. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitisC therapies. Gastroenterology, 144 (2013), pp. 1450-1455.e2

14. M. Martinot-Peignoux, C. Stern, S. Maylin. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitisC virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*, 51 (2010), pp. 1122-1126
15. J.F. Sanchez-Avila, M. Dehesa-Violante, N. Mendez-Sanchez. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitisC infection. *Ann Hepatol*, 14 (2015), pp. 5-48.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*, 66 (2017), pp. 153-194
17. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. HepatitisC guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitisC virus. *Hepatology*, 62 (2015), pp. 932-954
18. Hepatitis C treatment: where are we now?. Nicholas J Burstow1 Zameer Mohamed *International Journal of General Medicine* 2017:10 39–52
19. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1485–1492.
20. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):2S–10S.
21. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):83S–88S.
22. Lin ZH , Xin YN, et.al Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3)
23. Vallet-Pichard A , Mallet V et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):32-6
24. I.M. Jacobson, S.C. Gordon, K.V. Kowdley, et al. Sofosbuvir for hepatitisC genotype2 or3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*, 368 (2013), pp. 1867-1877
25. S. Zeuzem, G.M. Dusheiko, R. Salupere, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes2 and3. *N Engl J Med*, 370 (2014), pp. 1993-2001
26. G.R. Foster, S. Pianko, A. Brown, et al. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitisC virus genotype3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitisC virus genotype2 infection. *Gastroenterology*, 149 (2015), pp. 1462-1470

27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. 2018 Oct, Vol 8, Issue 3.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. Journal of hepatology (2018) vol. xxx.
29. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C, datos y cifras. 9 de julio de 2019
30. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. J Viral Hepat 1999; 6: 35-47
31. Dra. Lizeth Vera de León, Dr. Jesús Alberto Juárez Navarro, Dr. Marcelino Díaz Gómez, et al. Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. Revista de Gastroenterología de México. 2005
32. Ana María Rivas-Estilla; Paula Cordero-Pérez; Karina del Carmen Trujillo-Murillo, et al. Genotyping of hepatitis C virus (HCV) in infected patients from Northeast Mexico. Annals of Hepatology 2008
33. Ladrón de Guevara L, Gómez N, Vázquez-Cantarell M y col. Prevalencia y factores de riesgo para hepatitis C en donadores de sangre. Rev Gastroenterol Mex 2002; 67 (1): 11-16.
34. Guerrero-Romero JG, Castañeda A, Rodríguez-Morán M. Prevalence of risk factors associated with hepatitis C in blood donors in the municipality of Durango, México. Sal Pub Mex 1960; 38 (2): 94-100
35. González-Michaca L, Mercado A, Gamba G. Hepatitis C viral in patients with terminal chronic kidney failure. I. Prevalence. Rev Invest Clin 2000; 52(3): 246-54
36. Roberta D'Ambrosio, Alessio Aghemo, Maria Grazia Rumi, et al. A Morphometric and Immunohistochemical Study to Assess the Benefit of a Sustained Virological Response in Hepatitis C Virus Patients With Cirrhosis. Hepatology 2012;56:532-543.