

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA



ANÁLISIS DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA Y COMPLICACIONES EN PACIENTES CON HEPATITIS C MANEJADOS CON GLECAPREVIR-PIBRENTASVIR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

AUTORA:

Borja Velasco Cintya Alejandra.

DIRECTOR DE TESIS:

Dr Enrique Carrera E.

TUTOR METODOLÓGICO:

Carlos Carrera Reyes M. Sc

Quito – Ecuador

2022

DEDICATORIA

A Dios por guiarme en mi camino.

A mis padres Roman y Mercedes, pilar fundamental en mi vida por su apoyo siempre incondicional, por ser ejemplo de esfuerzo, bondad y generosidad.

A mi esposo Diego, eres la razón por la que cada día lucho por conseguir nuestras metas, siempre con la frase correcta, con tu amor infinito y tu apoyo hoy estoy aquí.

A mis hermanos, ejemplo de perseverancia y amor. A toda mi familia por ser siempre mi gran motivación libran mi mente de todas las adversidades que se presentan y me impulsan a cada día a superarme.

AGRADECIMIENTOS

Mi gratitud inmensa a la PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR por brindarnos las herramientas para conseguir nuestra especialidad y agradecida con el Dr. Galo Pazmiño quien fue la guía adecuada y la coordinación en este posgrado.

A mis Profesores y maestros muchas gracias.

A los Hospitales de rotación y tutores, gracias por esa entrega, por cada consejo brindado, por ese apoyo incondicional durante este camino. Al Hospital Eugenio espejo mi segundo hogar durante la formación.

A mi director de tesis Dr Enrique Carrera, infinitas gracias por su ayuda, es un gran ejemplo de profesionalismo y nos enseña cada día dar un poco más de nosotros en bien de nuestros pacientes.

A M. Sc Carlos Carrera por su ayuda en este proyecto, y guía adecuada para culminar con este proceso.

Al Dr Jaysoom Abarca por sus aportes como tercer lector, y por ser mentor y guía durante mi formación. Por brindarme su tiempo y conocimiento cada día

A toda mi familia, gracias por apoyarme en este gran sueño.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	<i>i</i>
AGRADECIMIENTOS	<i>ii</i>
TABLA DE CONTENIDO	<i>iii</i>
LISTA DE TABLAS	<i>v</i>
LISTA DE FIGURAS	<i>vi</i>
GLOSARIO DE TÉRMINOS	<i>vii</i>
RESUMEN	<i>viii</i>
ABSTRACT	<i>ix</i>
CAPÍTULO I	<i>1</i>
1. INTRODUCCIÓN	<i>1</i>
2. MARCO TEÒRICO	<i>3</i>
2.1 EPIDEMIOLOGÍA	<i>4</i>
2.2 FISIOPATOLOGÍA	<i>5</i>
2.3 FACTORES DE RIESGO	<i>6</i>
2.4 DIAGNÓSTICO	<i>6</i>
2.5 MANEJO Y TRATAMIENTO	<i>7</i>
2.6 SEGUIMIENTO	<i>12</i>
2.7 EFECTOS ADVERSOS	<i>13</i>
2.8 RECOMENDACIONES DEL MANEJO	<i>14</i>
2.9 CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO	<i>18</i>
CAPÍTULO III	<i>19</i>
3. METODOLOGÍA	<i>19</i>
3.1 OBJETIVOS	<i>19</i>
3.4.1 OBJETIVO GENERAL	<i>19</i>
3.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	<i>19</i>
3.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	<i>19</i>
3.3 POBLACIÓN	<i>19</i>
3.4 MUESTRA	<i>19</i>
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	<i>19</i>
3.8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	<i>19</i>
3.8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	<i>19</i>
3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN	<i>20</i>
3.10.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	<i>20</i>
3.10.2 ACCESO A LA INFORMACIÓN	<i>20</i>
3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	<i>20</i>
3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS	<i>20</i>
CAPÍTULO IV	<i>22</i>
4. RESULTADOS	<i>22</i>
CAPÍTULO V	<i>28</i>
5. DISCUSIÓN	<i>28</i>
CAPÍTULO VI	<i>31</i>

6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	31
6.1 CONCLUSIÓN	31
6.2 RECOMENDACIONES	32
<i>CAPÍTULO VII</i>	33
7. REFERENCIAS CITADAS	33
8. ANEXOS.	38
ANEXO 1. PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN	38
ANEXO 2. LISTA DE INSTITUCIONES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN	1
ANEXO 3. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	2

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	22
Tabla 2. Caracterización de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	23
Tabla 3. Adherencia y efectos adversos de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	23
Tabla 4. Valores de pruebas de función hepática, antes y después del tratamiento en pacientes con Cirrosis Hepática y Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	24
Tabla 5. Respuesta viral sostenida y recaída al año en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	25
Tabla 6. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. _____	25

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C según sexo, en pacientes manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.....	26
Ilustración 2. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.	27

GLOSARIO DE TÉRMINOS

AAD: Antivirales de acción directa

ARN: Ácido Ribonucleico

CEISH PUCE: Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

CHC: carcinoma hepatocelular

CNMB: Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos

EA: Efecto adverso

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos

G/P: Glecaprevir-Pibrentasvir

MAFLD: Enfermedad metabólica asociada al hígado graso

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de polimerasa

RVS: Respuesta Viroológica Sostenida

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)

TFG: tasa de filtración glomerular

VHC: Virus de Hepatitis C

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de enfermedad hepática crónica en todo el mundo, junto con otras infecciones virales, consumo de alcohol y la enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD). El uso de Glecaprevir-Pibrentasvir, ha sido una buena alternativa económica y eficaz. **Objetivo:** Valorar la respuesta viral sostenida y complicaciones en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir, Hospital Eugenio Espejo. **Metodología:** estudio retrospectivo de cohorte, realizado en el Hospital Eugenio Espejo, con 8 pacientes con diagnóstico de hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir, previa aprobación del CEISH PUCE; se valoró la respuesta viral sostenida dada por la carga viral tomada antes y a los 12 meses del tratamiento. El análisis se lo realizó en el programa SPSS, utilizando estadística descriptiva e inferencial (t-student). **Resultados:** la muestra estuvo caracterizada por pacientes mujeres, con una media de edad media de 54,1 años, promedio de tiempo de diagnóstico - tratamiento de 108,7 meses, con una carga viral de 1 347 169 copias. La adherencia al tratamiento fue del 100%, el evento adverso más frecuente fue la cefalea (62,5%). Se identificó dos pacientes cirróticos, su perfil hepático antes y después del tratamiento fueron semejantes. La carga viral después del tratamiento fue indetectable a los 12 meses de seguimiento. **Conclusión:** el Glecaprevir-Pibrentasvir como tratamiento en pacientes con hepatitis C tiene una adecuada adherencia y control de la respuesta viral sostenida a los 12 meses.

Palabras clave: Hepatitis C, Respuesta viral sostenida, Glecaprevir-Pibrentasvir

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide, along with other viral infections, alcohol consumption and metabolic associated fatty liver disease (MAFLD). The use of Glecaprevir-Pibrentasvir has been a good economical and effective alternative. **Objective:** To assess the sustained viral response and complications in patients with Hepatitis C managed with Glecaprevir-Pibrentasvir, Hospital Eugenio Espejo. **Methodology:** retrospective cohort study, conducted at the Eugenio Espejo Hospital, with 8 patients diagnosed with hepatitis C managed with Glecaprevir-Pibrentasvir, prior approval from CEISH PUCE; the sustained viral response given by the viral load taken before and 12 months after treatment was assessed. The analysis was performed in the SPSS program, using descriptive and inferential statistics (t-student). **Results:** the sample was characterized by female patients, with a mean age of 54.1 years, mean diagnosis - treatment time of 108.7 months, with a viral load of 1,347,169 copies. Adherence to treatment was 100%, the most frequent adverse event was headache (62.5%). Two cirrhotic patients were identified, their hepatic profile before and after treatment were similar. Viral load after treatment was undetectable at 12-month follow-up. **Conclusion:** Glecaprevir-Pibrentasvir as a treatment in patients with hepatitis C has adequate adherence and control of sustained viral response at 12 months.

Keywords: Hepatitis C, Sustained Viral Response, Glecaprevir-Pibrentasvir

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La infección por virus de Hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial pues se ha determinado que cada año 4 millones de personas se infectan con este virus (Westbrook R, Dusheiko G, 2014); en nuestro país mantenemos una prevalencia del 2,3% que se encuentra por debajo de la media general, que puede ser debido a varios factores tales como un déficit captación activa de los programas a nivel nacional en los distintos niveles de atención, educación continua defectuosa en el personal sanitario, escasa prioridad de esta patología en los temas principales de debate de salud pública, lo que lleva a no tener datos reales de su frecuencia (Agurto L, 2018).

La infección crónica por Virus de Hepatitis C puede asociarse con patología Hepática crónica y con ello repercusiones sobre el sistema de salud pública (Westbrook R, Dusheiko G, 2014), más de 70 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas, y muchos países endémicos aún no cuentan con el tratamiento respectivo. Nuestro país no tiene estudios actuales que indiquen prevalencia, sin embargo, en trabajos de titulación de especialidad para el año 2018 informan que, en relación con hepatopatía crónica, de todos los pacientes cirróticos estudiados entre el 1 al 3 % de ellos tienen como etiología establecida la infección viral de tipo B Y C (Westbrook R, Dusheiko G, 2014).

Uno de los indicadores más importantes para identificar el impacto del tratamiento, es la respuesta viral sostenida, definida como la determinación de la carga viral indetectable luego de haber culminado el esquema terapéutico, la cual ha sido utilizada como indicador de efecto para terapias con interferón cuando es valorada a los 24 meses, y como medida de efecto para terapias libres de interferón cuando es dosificada a los 12 meses teniendo este último una mejor predicción; las guías sobre el manejo de la Hepatitis C colocan con una recomendación tipo A, el usar a la respuesta viral sostenida para estimar la curación de un paciente (Agurto L, 2018).

En el Ecuador, al tener recursos limitados en el sistema nacional de salud, la falta de los medicamentos antivirales de primera línea, pero sí con la opción de brindar Glecaprevir – Pibrentasvir, así como el poder determinar la carga viral, el uso del fármaco puede ser una opción totalmente viable para su tratamiento y evitar complicaciones que pueden limitar la calidad de vida de estos pacientes (Westbrook R, Dusheiko G, 2014).

Más de 70 millones de personas tienen viremia por VHC en todo el mundo, y sigue aumentando. Si no se trata, la infección crónica puede conducir a una enfermedad hepática avanzada con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Por ello la OMS dispone una lista modelo de medicamentos esenciales de los cuales en nuestro país desde el año 2019 se ha incluido en el cuadro nacional de medicamentos, 1 fármaco para la hepatitis C (Consejo Nacional de salud, 2019). La OMS ha iniciado recientemente la renovada "Estrategia del Sector Mundial de la Salud sobre Hepatitis Viral, 2016-2021", que tiene la visión y misión eliminar la hepatitis viral de los problemas de salud pública, se plantea reducir a nivel mundial las nuevas infecciones por hepatitis viral en un 90% (Feldman M, 2018). Para lograr estas metas propuestas, existen muchos desafíos, entre ellos la accesibilidad al tratamiento, la posibilidad de genotipificar a los pacientes, y el seguimiento correcto de la enfermedad (Agurto L, 2018).

En el marco de la cooperación internacional entre el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y el Gobierno de Brasil, en el 2019 el hospital Eugenio Espejo recibió un total de 1.512 tabletas de Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg, siendo estos pacientes los primeros en recibir tratamiento en nuestro país, por ello es relevante el analizar y caracterizar a cada paciente, describir la evolución clínica, valorar adherencia y complicaciones. Debido a ello nos hemos planteado responder a la siguiente pregunta: ¿Cuál es la respuesta viral sostenida y complicaciones en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo?

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÒRICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el objetivo de eliminar la infección por hepatitis C, a nivel mundial para 2030, con objetivos específicos para disminuir nuevas infecciones por hepatitis viral en un 80 % y reducir las muertes relacionadas en un 65%. Sin embargo, un aspecto pasado por alto que puede obstaculizar estos esfuerzos, es el impacto que podrían tener otras enfermedades hepáticas, al continuar impulsando la progresión de la enfermedad hepática y contrarrestar el impacto beneficioso de los agentes antivirales de acción directa. La reducción en la prevalencia del VHC ha sido contrapuesta a nivel mundial por un aumento importante en la prevalencia de la enfermedad metabólica asociada al hígado graso (MAFLD) (Westbrook R, Dusheiko G, 2014).

El VHC es un virus ARN monocatenario de sentido positivo (cubierto por una cápside icosaédrica “core”), perteneciente a la familia Flaviviridae y clasificado como único miembro del género Hepacivirus. El genoma del VHC contiene unos 9.600 nucleótidos con un marco de lectura abierto (ORF), que codifica un gran precursor de polipéptidos virales de unos 3.000 aminoácidos (Feldman M, et al 2018); envuelto por dos glicoproteínas (E1 y E2). Se han identificado 8 genotipos con varios subtipos 90 cuya distribución global varía en diferentes regiones geográficas (López M, et al 2021).

El genotipo 1 tiene una distribución geográfica generalizada a nivel mundial (Forns X, 2017). SU mayor prevalencia se encuentra en el continente americano junto con Europa, Australia, Nueva Zelanda y Asia (central-Este), representando el 46% de todas las infecciones por el VHC. El genotipo 3 es el segundo más prevalente y representa el 30% de las infecciones mundiales (Coppola N, et al 2019).

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

La infección por el VHC ocasiona un daño hepático progresivo (Manns M, et al 2017) constituyéndose como un problema de salud pública. Se estima que, a nivel mundial 71 millones de personas viven con dicha patología (World Health Organization, 2017). Su mayor prevalencia se encuentra en la región Mediterránea Oriental y Europa (Corma A, 2021). La OMS, dentro de la agenda 2030 para el desarrollo sostenible, establece que es importante el trabajo conjunto de los países a nivel mundial para la eliminación de las hepatitis víricas (OMS, 2016). En el año 2015 se estimó unos 1,75 millones de nuevos casos (23,7 casos por cada 100 000 habitantes), siendo la Región del Mediterráneo Oriental (62.5/100 000) y Europa (61.8 por 100.000) en donde se registró una incidencia más alta (Lombardi A, 2019). La mayoría de los casos han sido relacionados principalmente con el uso de drogas intravenosas. (Waheed Y, 2015). La población afectada por lo general desconoce su infección que en la actualidad al ser diagnosticada oportunamente, cuenta con un tratamiento efectivo por medio de la adición de los AAD (Aiza I, et al 2018). Cabe mencionar que la infección por el VHC tiene importantes variaciones según la zona geográfica (Pawlotsky J, et al 2020).

A nivel de Latinoamérica, la OMS determina que la tasa de prevalencia de esta enfermedad es de 6.4 por cada 100 000 habitantes (Lucas P, et al 2019). En Colombia, mediante un estudio realizado por López M. determinaron que, la infección por este virus (realizado en dos grupos poblacionales), en donantes de hemoderivados tuvieron frecuencias bajas (1,35-0,32%) contrarrestando su alta incidencia en pacientes con factores de riesgo (López M, et al 2021).

En otros países como Chile, la frecuencia de esta infección es baja, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (0,01%) (Ministerio de salud de Chile, 2017). En nuestro país también es baja; se realizó un estudio en el año 2019 donde se estudió la ocurrencia de anticuerpos del VHC en el grupo poblacional del Sur de Manabí donde los resultados no determinaron positividad (Lucas P, et al 2019). Así mismo en nuestro medio, la prevalencia del

VHC (carcinoma hepatocelular, -hospital de SOLCA Guayaquil 2012-2016) se ha determinado con el 1,9% (Agurto L, 2018). En el año 2016 (niveles de anticuerpos IgG contra Hepatitis C en estudiantes de laboratorio clínico) se evidenció que dichos niveles estuvieron presentes en el 2,13% de los alumnos (Caiza M, 2016).

Con estos antecedentes, en nuestro país no existen datos concretos, ni datos epidemiológicos publicados en la población general, por lo que es imprescindible realizar estudios con metodologías complejas para determinar en nuestra realidad cuál es el comportamiento de estos antivirales en este grupo de pacientes, e inclusive aclarar los posibles factores implicados en la respuesta al tratamiento que se planteó (Lucas P, et al 2019).

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La historia natural de la infección por VHC es muy variable, misma que puede ocasionar desde cambios histológicos mínimos hasta fibrosis y cirrosis extensas con o sin carcinoma hepatocelular (HCC) (Aiza I, et al 2018). Cuyo mecanismo por el cual evade el sistema inmune, no está totalmente esclarecido; su patogenia y cronicidad está determinada por su alta variabilidad genética (Manns M, et al 2017).

El período de incubación es de 6 a 9 semanas; una vez que el virus infecta al hepatocito (a través de su glucoproteína E1) se reproduce mediante la expresión de su ARN (replicación catalizada por la proteasa NS5B y dominio helicasa NTPasa de NS3 con su cofactor NS4A), de manera consecuente la célula hepática infectada expresa antígenos en su membrana celular que rápidamente es reconocido por el sistema inmunológico generando una respuesta por los linfocitos B que producen anticuerpos contra las partículas virales nuevas impidiendo que estos infecten a nuevas células hepáticas, de manera conjunta los linfocitos T CD8 (citotóxicos) destruyen a los hepatocitos que expongan los antígenos en sus membranas y a las células vecinas. El VHC se reproduce y replica en el interior de la célula hasta que ésta muere, posterior a ello, por medio del torrente sanguíneo, infectando a un nuevo hepatocito (vía principal de

transmisión). Todo este proceso antes dicho desencadena inflamación y necrosis en el tejido hepático, ocasionando una lesión lenta y progresiva (infección crónica) estimulando a su vez la fibrogénesis (Caiza M, 2016).

El 60% al 80% evoluciona a la cronicidad y el 20% termina en cirrosis donde el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular aumenta (1-4%) (García M, 2019). Es importante realizar diagnóstico oportuno a través de los medios adecuados (Crespo J, et al 2019) para con ello incidir en la disminución de la incidencia de la enfermedad.

2.3 FACTORES DE RIESGO

La vía principal de transmisión es parenteral mediante la realización de ciertos procedimientos médicos (transfusión de hemoderivados, hemodiálisis) o a través de compartir dispositivos contaminados; otras formas menos frecuentes de transmisión son a través de la vía sexual y de manera vertical (Manns M, et al 2017). En la población general la incidencia del VHC es causada en gran medida por el uso de drogas intravenosas, en Estados Unidos y en países europeos esta etiología inclusive representa del 50 al 60% de las infecciones agudas por VHC, los mismos también están en riesgo de reinfección después de tratamiento con Antivirales de acción directa (AAD) (Aiza I, et al 2018).

2.4 DIAGNÓSTICO

La infección por el VHC puede ser aguda o crónica cuyo diagnóstico se realiza mediante técnicas indirectas de determinación de anticuerpos (IgG – IgM) a través de la técnica de enzima inmunoensayo (Aguilera R, 2015). Esta prueba se la utiliza como una primera línea diagnóstica y prueba rápida para determinar la presencia de anticuerpos en el suero o plasma del paciente (infección activa o pasada), método que tiene alta sensibilidad y especificidad (99 y 97%) además por su costo es más accesible (Trasobares E, Álvarez A, 2016). Para identificar la infección activa, es a través de la determinación del ARN molecular del virus mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) detectable en la primera y segunda semana posterior

a la exposición cuya sensibilidad y especificidad son altas (100% y $r= 0,89$, IC95%: 0,82-0,94, respectivamente), corroborado por el ensayo SUMASYGNAL VHC (Montalvo M., et al 2022).

La hepatitis C crónica se define por la permanencia de la carga viral detectada luego de seis meses de ocurrida la infección aguda, caracterizada por la presencia de anticuerpos junto con el ARN del VHC. Además con fines estadísticos se puede determinar genotipo y estudios filogenéticos (Crespo J, et al 2019).

En nuestro país se ha usado también la quimioluminiscencia (antígenos del VHC) como instrumento diagnóstico, sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad tiene muy baja especificidad como lo demostró un estudio que determinó la positividad a la prueba de solo el 3.6% de la muestra ($n= 101$) por lo que en caso de sospecha de infección por VHC, debe realizarse una prueba confirmatoria a través de PCR (Tinoco-moreno, Esthela N. et al. 2017).

Las complicaciones como fibrosis hepática se pueden determinar mediante métodos invasivos como la biopsia hepática (que actualmente se usa con menos frecuencia) y no invasivos con marcadores séricos de fibrosis (FIB-4) o a través de la medición de la rigidez del tejido por elastografía (Fibroscan y Shear Wave) para confirmar o descartar cirrosis (Manns MP, Buti M, Gane E, 2017).

2.5 MANEJO Y TRATAMIENTO

El objetivo principal de la terapia contra el VHC es curar la infección, es decir para lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) definida como ARN del VHC indetectable 12 semanas (RVS12) o 24 semanas (RVS24) después de la finalización del tratamiento (Heimbach JK, Kulik LM, et al 2018). Desde el uso de interferón en el año 1991, continuamente se ha ido desarrollando nuevas estrategias terapéuticas con la llegada posterior de ribavirina e interferón pegilado (Caiza M. 2016).

Posteriormente con el desarrollo de la terapia antiviral de acción directa, se ha modificado el panorama del manejo de la infección por VHC y se plantea la posibilidad de eliminación de este virus en un futuro cercano, en éste estudio el Glecaprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A) y pibrentasvir (inhibidor del VHC NS5A) (Peribañez M, 2021). La combinación de los dos fármacos tiene una alta eficacia, demostrado por varios estudios realizados en pacientes adultos, en comparación con interferón, ribavirina y/o sofosbuvir, en pacientes con infección por VHC genotipo (GT) 1, 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis; estos ensayos clínicos se utilizaron durante un período de 8 o 12 semanas: ENDURANCE-1, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (Parte 2) y SURVEYOR-2 (Parte 2 y Parte 4). ENDURANCE-1 fue un ensayo aleatorizado y abierto que comparó 8 y 12 semanas de tratamiento con Glecaprevir / pibrentasvir en pacientes con infección por GT 1 (Cotter T, Jensen D, 2019).

Hubo una respuesta viral sostenida a las 12 semanas del 99%, y se encontró que el grupo de tratamiento de 8 semanas fue numéricamente similar al resultado del grupo de tratamiento de 12 semanas. El resto de ensayos clínicos (ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 y SURVEYOR-2), mostraron tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas del 98% (193/197), 93% (43/46), 100% (2/2) y 100% (10/10) para los GT 2, 4, 5 y 6 en pacientes tratados durante 8 semanas. Las tasas de RVS12 fueron del 100% (27/27) y 100% (30/30) en los pacientes GT 5 y 6, respectivamente tratados durante 12 semanas. Estos estudios demostraron su elevada eficacia para el tratamiento de cualquier genotipo viral (GT3 ENDURANCE-3 y SURVEYOR-2, part 3) (Cotter T, Jensen D, 2019).

Un estudio publicado que incluye 343 pacientes cirróticos con tratamiento. El Glecaprevir / pibrentasvir de ocho semanas fue bien tolerado y condujo a una tasa de respuesta viral sostenida a las 12 semanas similar al régimen de 12 semanas en pacientes sin tratamiento previo con infección crónica por VHC y cirrosis compensada (Brown R, et al 2020). Esta combinación ha demostrado ser un antiviral pan genotípico altamente eficaz, descrito en la bibliografía con más

de 98% de efectividad y buena biodisponibilidad, posee alta barrera a la resistencia como un medicamento oral y tolerable. (Peribañez M, et al 2021). Dicha combinación es bien tolerada por todos los pacientes, incluso en mayores de setenta y cinco años (Kinoshita A, 2020). Su excreción se realiza principalmente por la vía biliar y su aclaramiento a nivel renal es muy bajo. Con estos antecedentes, el uso de estos dos fármacos recibe la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) el 3 de agosto de 2017, para el tratamiento de pacientes que cursan con infección crónica por genotipo del VHC Genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sin cirrosis o con cirrosis compensada (Lampertico P, et al 2020).

El tratamiento debe iniciarse lo más temprano posible en pacientes con diagnóstico de fibrosis, cirrosis hepática compensada, recurrencia de infección por virus de la hepatitis C luego del trasplante de hígado, receptores de trasplante de órganos sólidos, células madre y hepatitis B; infección con VIH y personas que tienen alto riesgo de transmitir el VHC. No se recomienda iniciar tratamiento en pacientes con una esperanza de vida limitada. Se recomienda el uso de AAD (Antivirales de acción directa) en pacientes infectados con cirrosis compensada, incluidos los pacientes con y sin tratamiento previo. (Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, 2020).

Se debe ofrecer tratamiento sin demora a todos los pacientes con infección por VHC crónica, independientemente de haber recibido previamente algún esquema de tratamiento. Se debe considerar el tratamiento urgente: en pacientes con fibrosis significativa o cirrosis (puntuación METAVIR F2, F3 o F4), incluida la cirrosis compensada (Child-Pugh A) o descompensada (Child-Pugh B o C); en pacientes con manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (por ejemplo, vasculitis sintomática asociada con crioglobulinemia mixta relacionada con el VHC, nefropatía relacionada con el complejo inmunitario del VHC y linfoma de células B no Hodgkin); en pacientes con recurrencia del VHC después de un trasplante de hígado; en pacientes con riesgo de una rápida evolución de la enfermedad hepática debido a

comorbilidades concurrentes (receptores de trasplante de células madre o órganos sólidos no hepáticos, coinfecciones por VHB y VIH, diabetes); y en personas con riesgo de transmitir el VHC (Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, 2020).

En el caso de pacientes con VHC y sin cirrosis, es aplicable en personas mayores de diez y ocho años que previamente no han recibido ningún tratamiento; además, los regímenes de tratamiento que comprenden un inhibidor de la proteasa del VHC, como Grazoprevir, Glecaprevir o Voxilaprevir, están contraindicados en pacientes con cirrosis descompensada (Child Pugh B o C) y en pacientes con episodios previos de descompensación. De igual manera no está indicado en pacientes con coinfección de VIH, Hepatitis B, pacientes con trasplante hepático, carcinoma hepatocelular (CHC), enfermedad renal estadio terminal y mujeres en estado de gestación, para lo cual, previo al inicio del tratamiento se debe realizar exámenes complementarios de laboratorio (determinación de HCV RNA o antígeno core, HIV, Ags HB, prueba de embarazo) con el fin de descartar lo anteriormente ya descrito.

Los regímenes recomendados según la Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas y la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas, recomienda el uso de Glecaprevir (300mg) / Prisventavir (120mg) con una duración de 8 semanas ó el uso de Sofosbuvir (400 mg) / Vepatasvir (100mg) (recomendación A1) un comprimido una vez al día, por una duración de 12 semanas (Ghany MG, Morgan TR, 2019).

Durante el tratamiento es importante realizar un monitoreo mediante un hemograma completo, pruebas de función hepática y la tasa de filtración glomerular (TFG). Para determinar la curación de esta enfermedad, se lo realiza mediante VHC ARN (indetectable) y la normalización de las transaminasas; en el caso de pacientes que resulten con curación por VHC, se recomienda evitar el abuso de alcohol y en pacientes con riesgo de volver a infectarse se debe realizar un control anual de VHC ARN y pruebas de función hepática (Ghany MG, Morgan TR, 2019).

Debido a su eficacia virológica, facilidad de uso, seguridad y tolerabilidad, los regímenes basados en AAD pangenotípicos sin IFN y ribavirina son los preferidos en pacientes infectados por el VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A), incluido el “tratamiento pacientes sin tratamiento previo” (definidos como pacientes que nunca han sido tratados por su infección por el VHC) y pacientes “con tratamiento previo” (definidos como pacientes que fueron tratados previamente con IFN-a pegilado y ribavirina; o IFN-a pegilado, ribavirina y sofosbuvir ; o sofosbuvir y ribavirina). Según la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado, se recomiendan los siguientes regímenes pangenotípicos para el tratamiento de pacientes infectados por el VHC, de acuerdo con las siguientes recomendaciones: la combinación de dosis fija de sofosbuvir (400 mg) y velpatasvir (100 mg) en una sola tableta administrada una vez al día; la combinación de dosis fija de glecaprevir (300 mg) y pibrentasvir (120 mg) en 3 comprimidos que contienen 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir, administrados una vez al día con alimentos; la combinación de dosis fija de sofosbuvir (400 mg), velpatasvir (100 mg) y voxilaprevir (100 mg) en una sola tableta administrada una vez al día con alimentos (Ghany MG, Morgan TR, 2019).

El Consenso Mexicano para el tratamiento de la Hepatitis C indica que, los esquemas basados en INFpeg/RBV o INFpeg/RBV/SMV se recomiendan en pacientes sin historia de tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada y únicamente en caso de no tener acceso a esquemas libres de IFN con agentes antivirales directos; en caso de no tener acceso a esquemas libres de IFN con agentes antivirales directos libres, los esquemas basados en INFpeg/RBV o INFpeg/RBV/SMV serían una alternativa terapéutica (Aiza-Haddad I, et al. 2021).

Es importante mencionar que posterior a completar el esquema es necesario realizar un seguimiento por ultrasonido para hepatocarcinoma cada 6 meses y en caso de existir hipertensión portal, considerar la endoscopia por el riesgo de varices esofágicas (39). En pacientes con cirrosis descompensada con previo episodio de descompensación se indica

sofosbuvir y velpatasvir con ribavirina por 12 semanas (recomendación A1, EASL) (se puede iniciar con 600 mg y ajustar dosis tolerancia), (Pawlotsky JM, Negro F, 2020).

Además, actualmente hay ya disponible, la combinación de glecaprevir-pibrentasvir, desarrollada por la empresa AbbVie en Estados Unidos, medicamento que analizamos en nuestro estudio; este fármaco es el primer inhibidor pan-genotípico del NS3/4A y el NS5A en combinación y da una importante opción libre de ribavirina para la mayor parte de los pacientes con VHC, incluso en pacientes no cirróticos con enfermedad renal o infección por VIH en esquema de 8 semanas. No es aplicable en pacientes con cirrosis descompensada en etapas de Child B o C por la presencia de un inhibidor de proteasa. Un tema de suma importancia para nuestro contexto económico representa el hecho de que esta combinación es la alternativa menos costosa de los AAD, aproximadamente un 50% o menos de las alternativas disponibles, lo que permite anticipar que podría ser de mucha ayuda para los países en vías de desarrollo (Aiza-Haddad I, et al. 2021).

2.6 SEGUIMIENTO

Una RVS corresponde a la curación de la infección por VHC (el tratamiento tiene una probabilidad muy baja de recaída tardía) asociándose generalmente con la normalización de las enzimas hepáticas y la mejora o desaparición de la necro inflamación y fibrosis hepática en pacientes sin cirrosis. Los pacientes con fibrosis avanzada (puntuación METAVIR F3) o cirrosis (F4) siguen teniendo riesgo de complicaciones potencialmente mortales. Sin embargo, la fibrosis hepática puede retroceder y el riesgo de complicaciones como insuficiencia hepática e hipertensión portal se reduce después de una RVS. Los datos recientes sugieren que el riesgo de carcinoma hepatocelular (CHC) y la mortalidad relacionada con el hígado se reducen significativamente, pero no se elimina (Heimbach J, 2018).

En entornos donde la determinación del genotipo y subtipo del VHC está disponible y es asequible y no limitaría el acceso a la atención, esta información sigue siendo útil para optimizar

los resultados virológicos de la terapia contra el VHC; sin embargo, en nuestro país no se disponen fácilmente de dichas pruebas (Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, 2020).

No se requiere seguimiento virológico durante el tratamiento. La carga viral del VHC debe evaluarse 12 semanas después de finalizar el tratamiento. Si la carga viral del VHC es indetectable, se considera que el paciente tiene una respuesta virológica sostenida, es decir, curado virológicamente. Los pacientes deben ser informados de la persistencia de anticuerpos contra el VHC después de la recuperación virológica. No se requiere evaluación del hígado durante el tratamiento (Tran A, Shili-Masmoudi S, Moga L, Chevaliez S, 2021).

Los pacientes con hepatitis C crónica no tratados y aquellos que fallaron definitivamente en varios tratamientos previos (pacientes incurables) deben ser seguidos regularmente (A1). Los métodos no invasivos para la estadificación de la fibrosis son los más adecuados para la evaluación de seguimiento a intervalos de 1 a 2 años (A1). La vigilancia del CHC cada 6 meses debe continuarse indefinidamente en pacientes con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4) (Pawlotsky JM, Negro F, et al. 2020). En pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis compensada, la erradicación del VHC reduce la tasa de descompensación y disminuye, sin eliminar el riesgo de CHC. En estos pacientes, la vigilancia para complicaciones y CHC debe continuar (Aiza-Haddad I, et al. 2018).

2.7 EFECTOS ADVERSOS

En general estos fármacos son bien tolerados donde los efectos secundarios suelen tener un porcentaje bajo (1.5%) (Framiñan LM, 2020). Dentro de los eventos adversos más comunes son: fatiga y prurito (pacientes con insuficiencia renal, cirrosis), dolor de cabeza y náuseas; en coinfección con VIH demostraron ser seguras. Sin embargo, en las variables sociodemográficas como la edad (>65 años) hay una ligera mayor incidencia de EA graves (>7.3%). Sin embargo,

ninguno de ellos ha llevado a la interrupción del tratamiento, por lo que se cataloga un fármaco probado y con alta adherencia (Sotoca J, et al 2020), cuando presentan algún síntoma, estos son leves y son superadas tras terminar el tratamiento (Hepatitis C guidance, 2018).

2.8 RECOMENDACIONES DEL MANEJO

En pacientes con riesgo alto de infección por VHC tales como: receptores sanguíneos o pacientes en los cuales se realice procedimientos invasivos y donde las prácticas de control de infección no sean adecuadas, pacientes en hemodiálisis o con VHB y VIH, hijos de madres con infección por el VHC, parejas de personas con VHC, personas con el uso de drogas inyectables o inhaladas, presos, personas con piercings o con tatuajes, enfermedad hepática crónica, personal de salud expuesto a fluidos de estos pacientes; es importante realizar una prueba de tamizaje que, en caso de ser negativa se recomienda dar consejería y control anual, sin embargo si el resultado es positivo se debe cuantificar la carga viral mediante la determinación del ARN viral (PCR VHC), seguido a ello es necesario realizar el estadiaje respectivo mediante el índice APRI o FIB 4 (en caso de duda usar elastografía hepática)(Davalos M, Cabrera Cabrejos M, et al. 2021).

Según las guías clínicas del Perú, que en general es similar a las recomendadas por la EASL, en donde si el paciente no ha tenido diagnóstico de cirrosis (F2-F4) o cirrosis compensada (F4 y Child-Pugh A), y no ha iniciado un tratamiento anterior, en la infección por los genotipos 1-6 se administra Sofosbuvir/Velpatasvir por doce semanas, cuyo tratamiento es el mismo que se recomienda en aquellos que ya han sido previamente tratados, incluidos aquellos con infección crónica (sin cirrosis o cirrosis compensada genotipos 1-6) y post-trasplante hepático, post-trasplante renal (VHC genotipos 1-4), coinfección por VIH y pacientes con VHB (en coinfección con cirrosis se indica tratamiento dual y sin no hay evidencia de cirrosis con HBsAg se debe monitorizar el ADN cada 4 o 8 semanas pero si anti VHBc es positivo, monitorizar las transaminasas cada cuatro semanas). Recomiendan Grazoprevir/Elbasvir por doce semanas en

pacientes con enfermedad renal crónica (TFG<30 ml/min/1,73 m²) o diálisis con fibrosis hepática genotipo 1 y/o 4 y si en estos la carga viral es mayor a 800.000 UI/ml usar Grazoprevir/Elbasvir durante diez y seis semanas, estos fármacos usarlos solos por un tiempo de doce semanas si la carga viral es < 800 000 UI/ml. Por último, en aquellos con VHC y cirrosis descompensada (F4 y Child-Pugh B o C) genotipos 1-6, Velpatasvir/Sofosbuvir administrar por 24 semanas pudiendo añadir ribavirina (iniciar con 600mg cada día siempre basado en el peso, si <75 Kg 1000mg y si > 75 Kg 1200mg diario), en este contexto si el paciente tiene indicado el trasplante hepático y puntaje de MELD < 18, se debe primero trasplantar salvo que el tiempo de espera sea mayor a 6 meses (Dávalos M, Cabrera Cabrejos M, et al. 2021).

Las recomendaciones según la guía de práctica clínica colombiana, indica que la meta del tratamiento de VHC se encamina a una respuesta viral sostenida (RVS) mismo que se ha logrado con la introducción de los antivirales de acción directa actuando en varios sitios del genoma evitando de esta manera su replicación. En el genotipo 1a, 1 b y 4, en pacientes naive o pre tratados con PEG-IFN, sin cirrosis o con cirrosis compensada, recomiendan cualquiera de las tres combinaciones terapéuticas siguientes: 12 semanas con Elbasvir/Grazoprevir (carga viral < 800 000UI/ml) considerando este tiempo para pacientes con genotipo 4, Glecaprevir/pibrentasvir en 8 (sin cirrosis) y 12 semanas (cirrosis compensada) o Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas; en el genotipo 2, 5 y 9 con las mismas condiciones del tipo 1 y 4: Glecaprevir/pibrentasvir en 8 (sin cirrosis) y 12 semanas (cirrosis compensada) o Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas; para el genotipo 3 se indica Sofosbuvir/Velpatasvir para pacientes sin o con cirrosis por 12 semanas o el uso de Glecaprevir/pibrentasvir en aquellos sin diagnóstico de cirrosis por 8 semanas, pudiendo extenderse a doce semanas en caso de que coexista factores de mal pronóstico, y, hasta 16 semanas para cirrosis compensada (Marìn J. 2020).

En el caso de falla terapéutica inicial con AAD en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada, se recomienda Sofosbuvir/Velpatasvir/voxilaprevir por el tiempo de doce semanas en el caso independientemente del genotipo o tratamiento previo que haya recibido, esto basado en los estudios POLARIS-1 y POLARIS-4 con una tasa de RVS del 96% y 98% respectivamente; en pacientes con cirrosis descompensada se recomienda Sofosbuvir/Velpatasvir con ribavirina por 24 semanas. A lo antes dicho cabe agregar que la combinación de Sofosbuvir/Glecaprevir/pibrentasvir se lo indica solamente en el cual el tratamiento de rescate fracase. Con base a lo descrito se puede concluir que la combinación Sofosbuvir/Velpatasvir es pan genotípico 1 al 6, sin embargo, su uso se excluye en pacientes con una TFG $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (Marìn J. 2020).

En Chile, el tratamiento se basa en la instauración de un fármaco pan genotípico y “panfibrótico”, con el objetivo de simplificar el esquema de tratamiento (recomendación de la OMS), por ello recomiendan como primer elección Sofosbuvir 40mg/Velpatasvir 100mg, un comprimido por doce semanas y si existe cirrosis descompensada (Child-Pugh B o C) o antecedentes de ésta, sumar ribavirina iniciando con 600mg por día según tolerancia y hemograma con su respectivo seguimiento cada dos o cuatro semanas, de igual manera, al igual que otras guías clínicas, no se recomienda este esquema en pacientes con una TFG $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, para estos casos recomienda Elbasvir/Grazoprevir (genotipo 1 y 4) o Glecaprevir/pibrentasvir con una duración de 12 semanas. El tratamiento de rescate en caso de falla al tratamiento de primera línea, recomienda el mismo esquema ya antes mencionado como es Sofosbuvir/Velpatasvir/voxilaprevir (Santander S. 2020).

Según la guía para diagnóstico y tratamiento por VHC en Argentina en pacientes se basa en primer lugar, uno simplificado, dirigido a pacientes sin cirrosis y sin antecedentes de tratamiento previo con tres opciones terapéuticas: Sofosbuvir/Velpatasvir por 12 semanas o Glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas o Sofosbuvir/daclatasvir por 12 semanas. En segundo

lugar uno especializado que incluye a niños y adolescentes, haber recibido previamente fármacos para VHC, cirrosis compensada y descompensada, coinfección con VHB o VIH, embarazo, Ca hepatocelular, trasplante hepático u otros órganos sólidos; en el casos de cirrosis compensada el esquema que se recomienda es el del tratamiento simplificado, en cirrosis descompensada la primera elección es Sofosbuvir 400mg /Velpatasvir 100mg un comprimido diario por veinte y cuatro semanas y sumar ribavirina en el caso de falla a los antivirales (Vizzoti C. 2021).

En el caso de fracaso terapéutico inicial (sin cirrosis o cirrosis compensada Child-Pugh A) se indica Sofosbuvir/Velpatasvir/voxilaprevir o Sofosbuvir/Glecaprevir/pibrentasvir por doce semanas y por último en el caso del fracaso a dos o más esquemas se recomienda cualquiera de los dos esquemas nombrados anteriormente por diez y seis o veinte y cuatro semanas. Con respecto a casos especiales como el de pacientes pos trasplante (con estabilidad clínica mayor a 3 meses) o de otros órganos sólidos se indica dar el tratamiento previo y posterior al procedimiento se indica Sofosbuvir/Velpatasvir o Glecaprevir/pibrentasvir por 12 semanas; en las otras poblaciones el esquema es similar para la población general siempre con la individualización de cada caso (Vizzoti C. 2021).

En Brasil, la guía clínica del año 2019, indica que para el tratamiento de la hepatitis C aguda o crónica, para paciente mayores a los 18 años, que nunca han sido tratados, indica como primera línea el uso de Sofosbuvir+daclatasvir \pm ribavirina; por su parte, el Glecaprevir/pibrentasvir se ubica en la era y 4ta casilla de elección para todos los genotipos; a pacientes que no tienen cirrosis dicho tratamiento dura 8 semanas, para los pacientes que tienen cirrosis Child-A la duración es de 12 semanas; y para casos más avanzados no está indicada aún el uso de estos fármacos. La dosis habitual es de 3 comprimidos una vez al día via oral, en la presentación de Glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg comprimidos. Y para los pacientes que ya recibieron tratamientos previamente, el tratamiento dura 12 meses, asociado o no a

sofosbuvir (Villalobos J, et al. 2019). Por su parte la Organización Mundial de Gastroenterología, expresa que, el manejo debería comenzar inmediatamente luego del diagnóstico o postergar el comienzo de la terapia por aproximadamente 4 meses para evitar tratar a los pacientes que se recuperan espontáneamente (10%-30%) (Guarner, F; et al. 2008).

2.9 CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO

La presentación usada en el presente estudio fue de 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir. Glecaprevir es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS3/4A del VHC, la cual es necesaria para la ruptura proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC, con ello dar lugar a las formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y esencial para la replicación viral (Knollstrasse; et al).

Pibrentasvir en cambio, es un inhibidor pangenotípico de la proteína NS5A del VHC, la cual es fundamental para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones. El mecanismo de acción de pibrentasvir (inhibidor de NS5A), teniendo como diana múltiples etapas del ciclo de vida del VHC. Es importante recordar que, el Glecaprevir/Pibrentasvir no está recomendado en pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con (Child-Pugh C) (Knollstrasse; et al).

Finalmente, La administración análoga con medicamentos que son inductores moderados de la gp-P o el CYP3A (p. ej., oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib) puede acortar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir. No se recomienda la administración conjunta con dichos fármacos (Knollstrasse; et al).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1 OBJETIVOS

3.4.1 OBJETIVO GENERAL

Valorar la respuesta viral sostenida y complicaciones en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

3.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir a los pacientes parte de la muestra.
- Analizar adherencia al tratamiento con Glecaprevir-Pibrentasvir en consideración a aceptabilidad y efectos adversos.
- Relacionar cambios en valores de pruebas de función hepática, antes y después del tratamiento en pacientes con Cirrosis Hepática.
- Analizar carga viral antes y después del tratamiento y valorar recaída después de un año de tratamiento.

3.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo longitudinal.

3.3 POBLACIÓN

En total 8 pacientes que fueron manejados en el servicio de Gastroenterología del hospital Eugenio espejo.

3.4 MUESTRA

La muestra fue de 8 pacientes, los mismos que han sido captados por más de 5 años por el servicio de Gastroenterología del hospital Eugenio espejo.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.81 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 18 a 65 años, con diagnóstico confirmado con carga viral de Hepatitis C, que recibieron tratamiento con GLECAPREVIR-PIBRENTASVI; que no hayan tomado dicho tratamiento previamente, independientemente de sus comorbilidades.

3.8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cuenten con los datos completos para ser incorporados en el estudio.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Ver cuadro de operacionalización de variables.

3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida se recolectó de las historias clínicas de los pacientes en una tabla como instrumento de recolección electrónico elaborado para el propósito en Microsoft Excel.

3.10.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se diseñó un formulario para la recolección de información, en la cual están contempladas todas las variables expuestas en el cuadro de operacionalización.

3.10.2 ACCESO A LA INFORMACIÓN

La información obtenida se recolectó de las historias clínicas de los pacientes en una tabla como instrumento de recolección electrónico elaborado para el propósito en Microsoft Excel.

3.7 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se registraron todos los datos obtenidos en una tabla matemática de Microsoft Office Excel 2016, se analizaron estadísticamente los datos en el programa estadístico SPSS Statistics versión 25. Para el análisis de las variables, cuantitativas se estudió la media, desviación estándar.

En el caso de la variable Respuesta Viral Sostenida, al ser una variable cualitativa se estimaron frecuencias y porcentajes, y para determinar su relación con las otras variables estudiadas, en una tabla de doble entrada, se analizaron con los estadísticos Chi cuadrado y t student según el tipo de variable.

3.8 ASPECTOS BIOÉTICOS

El estudio fue sujeto a revisión por parte del comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, además para garantizar el respaldo del paciente se emitió una carta de dispensación del consentimiento informado, en el que se detalla la confiabilidad de los datos y el respeto de los principios de bioética: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía;

siendo utilizada la información únicamente para fines investigativos y sujeta de verificación por parte de ambas instituciones. Además, se procedió a obtener la información bajo el respectivo protocolo de anonimización de datos.

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

La muestra estuvo caracterizada por pacientes preferentemente del género femenino con el 62,5% y en un 37,5% del masculino, el 62,5% de los casos tuvieron una edad menor a los 65 años, con una media de edad de 54,1 años, además únicamente el 25% presentaba cirrosis, un promedio de tiempo de diagnóstico - tratamiento fue de 108,7 meses, así como una carga viral media de $1\ 832\ 696,4 \pm 1\ 347\ 169,0$ copias, como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

		n=8	%
Sexo	Masculino	3	37,5
	Femenino	5	62,5
Edad	Menor 65 años	5	62,5
	Mayor o igual a 65 años	3	37,5
Cirrosis	Si	2	25,0
	No	6	75,0

	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años)	54,1	16,8	30	76
Tiempo diagnóstico – tratamiento (meses)	108,7	92,8	24	288
Carga viral (copias RNA/ml)	1 832 696,4	1 347 169	4 818	5 331 112

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo.

Elaboración: Cintya Borja.

Se puede determinar en la Tabla 2 que, las medias de la edad, tiempo de diagnóstico-tratamiento y carga viral, fueron semejantes para el sexo masculino y femenino, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Caracterización de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

	Masculino		Femenino		Valor p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Edad (años)	51,3	18,9	55,8	17,5	0,78
Tiempo diagnóstico – tratamiento (meses)	101,6	63,2	113	114,1	1,0
Carga viral (copias RNA/ml)	1 235 767,29	786 460	2 176 470,8	1 683 594	1,0

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo. **Elaboración:** Cintya Borja.

*Estadístico: U Mann Whitney.

En relación con la adherencia al tratamiento, todos los pacientes terminaron el tratamiento por completo es decir tuvieron una completa adherencia al tratamiento; además, el efecto adverso que más frecuentemente presentaron los pacientes estudiados fue la cefalea, que lo presentó el 62,5% de los casos (Tabla 3).

Tabla 3. Adherencia y efectos adversos de los pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Variable		n=8	%	
Adherencia	Si	8	100	
	No	0	0	
Efectos adversos	Cefalea	Si	5	62,5
		No	3	37,5
	Astenia	Si	1	12,5
		No	7	87,8
	Mareo	Si	3	37,5
		No	5	62,5

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo. **Elaboración:** Cintya Borja.

En cuanto a los valores del perfil hepático de los dos pacientes con cirrosis captados, antes y después de haber recibido el tratamiento, hay unas ligeras diferencias en la mayor parte de valores, sin embargo, estas no fueron estadísticamente significativas como se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores de pruebas de función hepática, antes y después del tratamiento en pacientes con Cirrosis Hepática y Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

	Antes	Después	Diferencia	Valor p*
Enzima Aspartato Aminotransferasa (U/L) paciente 1	179	28	151	0,18
Enzima Aspartato Aminotransferasa (U/L) paciente 2	36	26	10	
Enzima Alanina Aminotransferasa (U/L) paciente 1	275	26	249	0,18
Enzima Alanina Aminotransferasa (U/L) paciente 2	27	14	13	
Enzima Gamma-glutamil transferasa (U/L) paciente 1	29	16	13	0,18
Enzima Gamma-glutamil transferasa (U/L) paciente 2	16,3	10	6,7	
Fosfatasa alcalina (U/L) paciente 1	100	88	12	0,18
Fosfatasa alcalina (U/L) paciente 2	158	154	4	
Bilirrubina total (mg/dl) paciente 1	0,76	0,77	-0,01	0,65
Bilirrubina total (mg/dl) paciente 2	0,31	0	-0,01	
Bilirrubina directa (mg/dl) paciente 1	0,31	0,35	-0,04	0,65
Bilirrubina directa (mg/dl) paciente 2	0,18	0	0,04	
Bilirrubina indirecta (mg/dl) paciente 1	0,45	0,42	0,03	0,18
Bilirrubina indirecta (mg/dl) paciente 2	0,13	0	-0,05	

*Estadístico: Rangos de Wilcoxon

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo. **Elaboración:** Cintya Borja.

Al analizar la respuesta viral se pudo determinar que, todos los pacientes tuvieron una respuesta viral sostenida a los 12 meses de seguimiento, y que en este período de tiempo ninguno presentó alguna recaída (Tabla 5).

Tabla 5. Respuesta viral sostenida y recaída al año en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

Variable		n=8	%
Respuesta viral sostenida	Si	8	100
	No	0	0
Recaída	Si	0	0
	No	8	100

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo. **Elaboración:** Cintva Boria.

Todos los pacientes tratados con Glecaprevir-Pibrentasvir, tanto a las 12 semanas como al año del manejo terapéutico, no tuvieron niveles de RNA viral, evidenciando así su efectiva respuesta viral sostenida (Tabla 5).

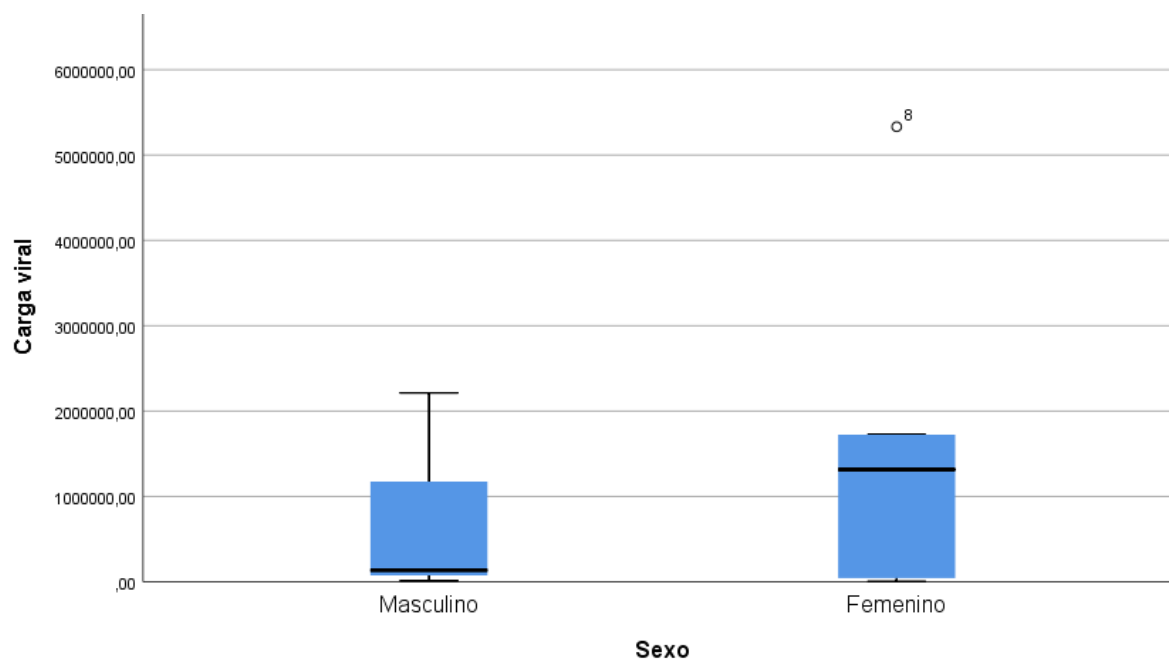
Tabla 6. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

	Inicio	12 semanas del tratamiento	12 meses del tratamiento
Paciente 1	44000,00	0	0
Paciente 2	4818,00	0	0
Paciente 3	11814,00	0	0
Paciente 4	1722720,00	0	0
Paciente 5	2211600,00	0	0
Paciente 6	1315320,00	0	0
Paciente 7	135967,00	0	0
Paciente 8	5331112,00	0	0

Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo.

Elaboración: Cintya Borja.

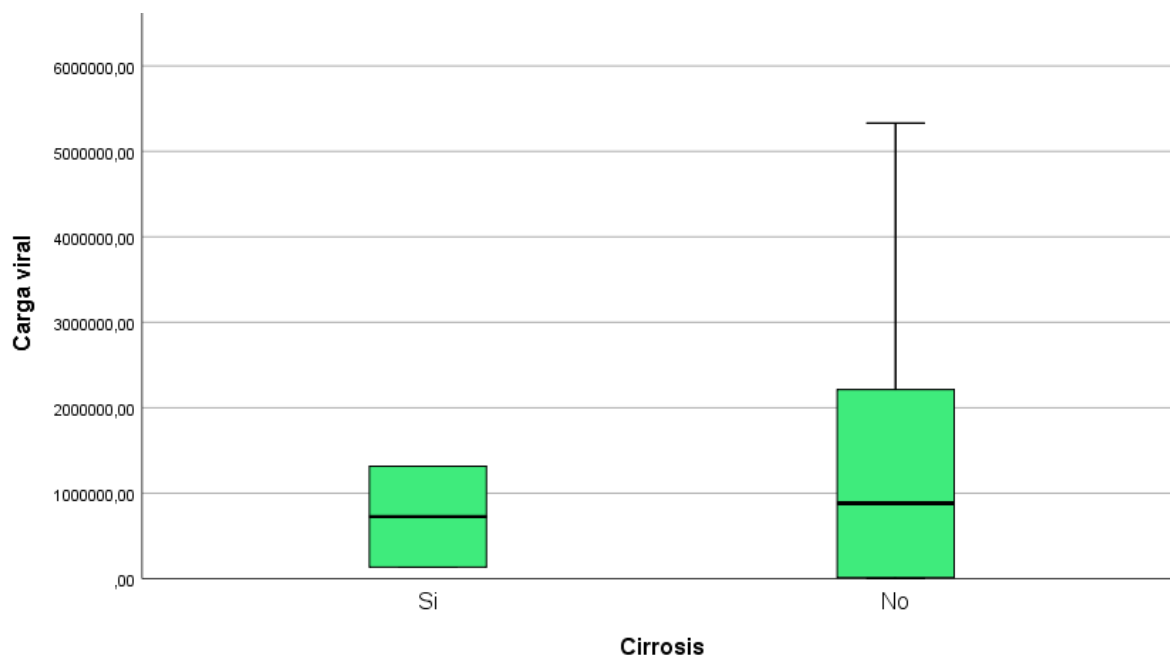
ILUSTRACIÓN 1. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C según sexo, en pacientes manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.



Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo

En relación con la carga viral según sexo, para el masculino presentó una media de 786 460.3 copias, y para el femenino de 1 683 594 copias, sin embargo, dichas diferencias no fueron significativas (valor p: 0,88. U Mann Whitney) (ILUSTRACION 1).

ILUSTRACION 2. Carga viral (copias RNA/ml) en pacientes con Hepatitis C manejados con Glecaprevir-Pibrentasvir en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.



Fuente: base de datos del Hospital Eugenio Espejo.

Elaboración: Cintya Borja.

Respecto a la carga viral según el padecimiento de cirrosis, para los dos pacientes cirróticos se observó una media de 7 256 435,5 copias (IC -6 766 906,8 a 8 218 193,8), y para los no cirróticos una mediana de 1 554 344,0 copias (IC -636 232,2 a 3 744 920,2), estas diferencias no fueron significativas (valor p: 1,0. U Mann Whitney) (Ilustración 2).

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

El tratamiento con antivirales de acción directa pangenotípico como Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) es una de las opciones terapéuticas que tienen los pacientes con hepatitis C para su manejo, y uno de los indicadores para determinar su eficacia y seguridad, son la respuesta viral sostenida y las complicaciones potenciales, respectivamente; y que fueron el principal objetivo del presente estudio. Se pudo determinar que la respuesta viral fue indetectable a los 12 meses de seguimiento en los 8 pacientes tratados, y la principal complicación fue la cefalea que lo presentó el 62% de los pacientes (Forns X, 2021).

La respuesta viral sostenida (RVS) en nuestro estudio a los 12 meses, luego de haber completado el esquema terapéutico, fue del 100% de los casos, además es importante mencionar que varios estudios han evaluado el tiempo de tratamiento con el fin de reducir el mismo y tener las iguales tasas de efectividad y seguridad, por un lado, para limitar la exposición al paciente a estos fármacos y a sus efectos adversos, así como para tener mejores resultados en términos de costo efectividad; en este contexto, un estudio japonés indicó que el 98,9% de su muestra analizada tuvo una RVS inclusive a los 2 años de seguimiento, aporta además que este análisis fue independiente de las comorbilidades del paciente, favoreciendo a la inclusión de pacientes comórbidos para que reciban el tratamiento planeado (Naganuma A, et al, 2019).

En un estudio reciente sobre la eficacia de 8 semanas de tratamiento con P/G en 343 pacientes infectados por el VHC sin tratamiento previo con cirrosis compensada, se logró una tasa de RVS del 99,7 % (Brown R, Et al, 2020). El esquema utilizado en el estudio actual, que incluye pacientes cirróticos y no cirróticos, asegura una TVS del 100% a las 12 semanas de seguimiento, sin embargo, es importante tomar en cuenta que únicamente valoramos a 8 pacientes en total, hecho que impide que sea extrapolable los resultados, pero son la base para el inicio de nuevos proyectos con metodologías más complejas, un estudio piloto de personas

con infección reciente por VHC tratadas con terapia P/G ultracorta (6 semanas) demostró una alta tasa de RVS del 96 % (Martinello M, et al 2020).

El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue la cefalea, que se presentó en el 62,5% de los pacientes, estudios por su parte, reportan que la cefalea es uno de los principales efectos adversos reportando incidencias que oscilan el 1,4%, además de describir otros efectos como el prurito en el 2,2% (Toyoda H, et al 2020), esta gran diferencia entre la ocurrencia de eventos adversos como la cefalea entre nuestros resultados respecto a la literatura en general, se debe principalmente al número muy limitado de pacientes investigados, en los que además no se descartó que dicha cefalea sea precisamente secundario al fármaco o que sea debido a otra condición clínica o psicoemocional previa, que el paciente podría haber experimentado.

En pacientes cirróticos valorados, encontramos que los valores de las enzimas hepáticas al ser comparadas antes de iniciar el tratamiento así como después de haberlo hecho, no tuvieron alguna diferencia significativa pese a una muy leve reducción de los parámetros de laboratorio en el perfil hepático; un estudio de cohorte multicéntrico, encontró que 1 paciente (n = 138) tuvo un valor de bilirrubina > 3 veces el límite superior normal, también que, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) fueron 240 U/L y 228 U/L al inicio, 66 U/L, y 49 U/L y 111 U/L postratamiento, respectivamente, ningún paciente tuvo valores de ALT > 3 (n= 147), por lo que la terapia con glecaprevir/pibrentasvir fue efectiva y bien tolerada en dicha investigación, siendo por lo tanto candidatos para ser manejados con estos medicamentos, y con un mínimo impacto a nivel hepático hecho muy importante a tomar en cuenta en pacientes con cirrosis, puesto que da un margen de seguridad en su uso (Klinker, H, et al, 2021).

Las guías clínicas refieren que, el Glecaprevir/pibrentasvir está indicado ofrecer por un período de 8 semanas en pacientes que no tengan una cirrosis y por 12 semanas a quienes tengan cirrosis pero compensada como nuestros pacientes (Marín J, et al, 2020), a la actualidad la Asociación

Europea para el Estudio del Hígado (Pawlotsky JM, 2020) y la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas (Ghany MG, et al, 2019), indican que el tratamiento a las 8 semanas de seguimiento puede ser igual de efectivo que a las 12 semanas, de hecho, un estudio reciente indica que, una terapia en este período de tiempo tuvo una buena adherencia por los pacientes y fue igual de efectiva (Klinker, H, et al, 2021); esto se traduce no solo a la disminución del riesgo de reacciones adversas en el paciente, adherencia, sino que también involucran temas de costo-efectividad.

La principal limitación que se presentó en el estudio es claramente el número de pacientes muy reducido que estudiamos, que podrá no ser extrapolables nuestros resultados a la población en general, como por ejemplo la poca variabilidad del perfil hepático antes y después del tratamiento que quizá pueden ser más notorias con una muestra más significativa, esto puede deberse a varios factores como la falta de captación por los diferentes niveles de atención, sin embargo, marca un precedente muy importante al ser el primer tratamiento en nuestro país, y nos obliga a emprender nuevas investigaciones en favor de los pacientes con VHC.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIÓN

La eficacia del Glecaprevir-Pibrentasvir en los 8 pacientes cirróticos y no cirróticos valorados a los 12 meses de seguimiento, y medidas en términos de Respuesta viral Sostenida mediante la dosificación de la carga viral indetectable fue del 100%, y la seguridad según lo efectos adversos presentados y cambios en el perfil hepático, fue representado por la cefalea en el 62% de los casos, y no hubo cambios estadísticamente significativos en el perfil hepático antes y después de la terapéutica antiviral; por lo descrito que es un fármaco que puede ser utilizado en este tipo de pacientes, concordado con guías internacionales, sin embargo, por el limitado número de pacientes estudiados, no es extrapolable a la población general, y se sugiere iniciar estudios de metodologías más complejas.

6.2 RECOMENDACIONES

- Se recomienda a nivel del Sistema Nacional de Salud, considerar el uso y la inclusión en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos a antivirales de acción directa como GLECAPREVIR-PIBRENTASVIR, puesto que existe suficiente evidencia que lo respalda a nivel internacional.
- Empezar investigaciones de mayor complejidad en la aplicación del GLECAPREVIR-PIBRENTASVIR, en la población local, con el fin de ajustar las necesidades a la realidad nacional.
- Fomentar la educación médica continua sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con hepatitis C, en los diferentes niveles de atención, y mejorar la captación activa.
- Modificar las estrategias contempladas en los programas nacionales de salud, para abarcar a la infección por virus de la hepatitis C, y tener un respaldo académico para un mejor sustento de su abordaje.

CAPÍTULO VII

7. REFERENCIAS CITADAS

Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, Chávez-Tapia N, et al. (2018). Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. *Rev Gastroenterol México*.;83(3). <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.11.001>

American Association for the Study of Liver Diseases. (2018). AASLD/IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Vol. 12, Clinical Liver Disease.

Aguilera A, Alonso R, Córdoba J, Ortíz A. (2014) Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, ed. Sociedad Esp. de Enf. Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Arias LDA (2018). Prevalencia del virus de hepatitis b y c en pacientes con carcinoma hepatocelular del hospital oncológico solca. Guayaquil-ecuador. 2012-2016. Universidad de especialidades espíritu santo.

Brown RS, Buti M, Rodrigues L, Chulanov V, Chuang WL, Aguilar H, et al. (2020). Glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks in treatment-naïve patients with chronic HCV genotypes 1–6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol*.;72(3).

Caiza M (2016). Determinación de niveles de anticuerpos IgG contra Hepatitis C en estudiantes de Laboratorio Clínico UCE mediante técnica de Elisa, en el laboratorio de Genética e Inmunología de la facultad de Ciencias Médicas. Universidad central del Ecuador.

Chirapongsathorn S. (2018) EASL recommendation on treatment hepatitis C - what is new? *Thai J Hepatol*.;1(3).

Consejo Nacional de Salud (2019). Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos. Ecuador. Comisión Nacional de Medicamentos e Insumos 10ma. Revisión 2019, disponible en: https://compracorporativasalud.compraspublicas.gob.ec/wp-content/uploads/2019/11/Cuadro_Nacional_de_Medicamentos_Basicos-10ma-revision.pdf

Coppola N, Alessio L, Onorato L, Sagnelli C, MacEra M, Sagnelli E, et al. (2019) Epidemiology and management of hepatitis C virus infections in immigrant populations. Vol. 8, *Infectious Diseases of Poverty*.

Cotter TG, Jensen DM. (2019) Glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C: Design, development, and place in therapy. Vol. 13, *Drug Design, Development and Therapy*.

Crespo J, Lázaro de Mercado P, Blasco Bravo AJ, Aguilera Guirao A, García-Samaniego Rey J, Eiros Bouza JM, et al. (2019). El diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C en España: una oportunidad para mejorar. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl)*;37:231–8. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.016>

Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García-Samaniego J, Hernández-Guerra M, et al. (2019) Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol* 2019a;42:579–92. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.09.002>.

Dasgupta S, Imamura M, Gorstein E, Nakahara T, Tsuge M, Churkin A, Yardeni D, Etzion O, Uprichard SL, Barash D, Cotler SJ, Dahari H, Chayama K. (2020) Modeling-Based Response-Guided Glecaprevir-Pibrentasvir Therapy for Chronic Hepatitis C to Identify Patients for Ultrashort Treatment Duration. *J Infect Dis*. Sep 1;222(7):1165-1169. doi: 10.1093/infdis/jiaa219. PMID: 32363394; PMCID: PMC7768761.

Dávalos M, Cabrera Cabrejos M, García Delgado C, Padilla M, Pereda Vejarano CY, Vera Mujica RA, et al. (2021). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección crónica por el virus de hepatitis C en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *Rev Gastroenterol Perú*. 30 de diciembre de 2021;41(4):275.

Farfan Y, (2007). Prevalencia de hepatitis C por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en donantes del banco de sangre. *Rev Col Gastroenterol [online]*., vol.22, n.4, pp.308-312. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572007000400009

Feldman, M; Friedman, L; Brandt L. Sleisenger y Fordtran (2018). Enfermedades digestivas y hepáticas. Vol. 8, *Journal of Chemical Information and Modeling*

Framiñán LM. (2020). Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis c. Foco en subpoblaciones especiales. *Universidade da Coruña*.

Forns X, Lee SS, Valdes J, Lens S, Ghalib R, Aguilar H, et al. (2017). Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10).

Forns X, Feld JJ, Dylla DE, Pol S, et al. (2021). Safety of Patients with Hepatitis C Virus Treated with Glecaprevir/Pibrentasvir from Clinical Trials and Real-World Cohorts. *Adv Ther*. 2021 Jun;38(6):3409-3426. doi: 10.1007/s12325-021-01753-3. Epub 2021 May 22. PMID: 34021887; PMCID: PMC8189955.

García Deltoro M, Ricart Olmos C. (2019). Infección por el virus de la hepatitis C y nuevas estrategias de tratamiento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019;37:15–9. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(19\)30177-6](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(19)30177-6).

Ghany MG, Morgan TR, Panel AIHCG. (2019). Hepatitis C Guidance Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*.;71(2):686-721.

Gómez AC (2021). Factores predictores de eventos clínicos tras la respuesta viral sostenida en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C y fibrosis hepática avanzada. *Universidad de Sevilla*.

Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., ... & Szajewska, H. (2008). World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Probiotics and Prebiotics-May 2008: guideline. *South African Gastroenterology Review*, 6(2), 14-25.

Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. (2018) AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de glecaprevir/pibrentasvir 2018. Maviret en hepatitis C. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2018/5/18/122706.pdf> .

Kinoshita A, Koike K, Mizuno Y, Ogata I, Kobayashi Y, Hasegawa K, et al. (2020). Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in patients with hepatitis C virus infection aged ≥ 75 years. *Geriatr Gerontol Int.*;20(6).

Klinker, H., Naumann, U., Rössle, M., Berg, T., Bondin, M., Lohmann, K., Cornberg, M. (2021). Glecaprevir/pibrentasvir durante 8 semanas en pacientes con cirrosis compensada: Datos de seguridad y eficacia del Registro Alemán de Hepatitis C. *Hígado Internacional*, 41(7), 1518–1522. doi:10.1111/liv.14937

Knollstrasse ET AL. (2019). Ficha técnica o resumen de las características del producto, glecaprevir/pibrentasvir.

Lampertico P, Carrión JA, Curry M, Turnes J, Cornberg M, Negro F, et al. (2020) Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of patients with chronic HCV infection: A meta-analysis. *J Hepatol*;72(6).

Lombardi A, Mondelli MU (2019). Hepatitis C: Is eradication possible? Vol. 39, *Liver International*. Blackwell Publishing Ltd; p. 416–26.

López-Osorio MC, Beltrán M, Navas MC (2021). Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*; 45:e96. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.96>

Lucas Parrales EN, Murillo-Zavala AM, Duran-Pincay YE. (2019) Detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en habitantes de la zona sur de Manabí-Ecuador. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.3545659>.

Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky J-M, Razavi H, Terrault N, et al. (2017). Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17006. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6>.

Ministerio de salud de Chile (2016). “Caracterización del paciente con Hepatitis C bajo control en el Sistema Público de Salud Chile”. Disponible en: <http://163.247.51.50/bitstream/handle/2015/835/Informe-caracterizacion-del-paciente-con-HC-bajo-control.-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Marín J. (2020). Tratamiento actual de la hepatitis C en Colombia [Internet]. Disponible en: <https://revistahepatologia.com/wp-content/uploads/2020/12/Hepatologia-completa-2-020-web.pdf#page=21>

Ministerio de Salud Pública (2021). Informe Ejecutivo de Rendición de Cuentas 2021, Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/03/Informe_ejecutivo_RC_2021-V1.pdf

Montalvo-Villalba M, Rodríguez-Lay L, López-Hernández D, Bello-Corredor M, Martínez-Montesino Y, Marrero-Sánchez B, González-González Y, Armas-Cayarga A. (2022). Evaluación del desempeño del ensayo SUMASIGNAL VHC para la detección molecular del virus de la hepatitis C. *Revista Cubana de Medicina Tropical* [Internet]. [citado 25 Abr 2022]; 73 (3) Disponible en: <http://www.revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/695>

Naganuma A, Chayama K, Notsumata K, Gane E, Foster GR, Wyles D, Kwo P, Crown E, Bhagat A, Mensa FJ, Otani T, Larsen L, Burroughs M, Kumada H. (2019). Integrated analysis of 8-week glecaprevir/pibrentasvir in Japanese and overseas patients without cirrhosis and with hepatitis C virus genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol*. Aug;54(8):752-761. doi: 10.1007/s00535-019-01569-7. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30868245; PMCID: PMC6647445.

Martinello M, Orkin C, Cooke G, Bhagani S, Gane E, Kulasegaram R, Shaw D, Tu E, Petoumenos K, Marks P, Grebely J, Dore GJ, Nelson M, Matthews GV. (2020) Short-Duration Pan-Genotypic Therapy With Glecaprevir/Pibrentasvir for 6 Weeks Among People With Recent Hepatitis C Viral Infection. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):7-18. doi: 10.1002/hep.31003. Epub 2020 Apr 8. PMID: 31652357.

Organización Mundial de la Salud (2016). Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021.

Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. noviembre de 2020;73(5):1170-218.

Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*;69(2).

Poo-Ramírez JL, Borjas-Almaguer OD, Kershenobich-Stalnikowitz D, Marín-López E, Flores-Calderón J, Trejo-Estrada R, et al. (2018). Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. *Rev Gastroenterol México*.;83(3).

Peribañez-Gonzalez M, Cheinquer H, Rodrigues L, Lima MP, Álvares-da-Silva MR, Madruga J, et al. (2021) Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in treatment-naïve adults with chronic hepatitis C virus genotypes 1–6 in Brazil. *Ann Hepatol*. 2021;20.

Reau N, Kwo PY, (2018). Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. Oct;68(4):1298-1307. doi: 10.1002/hep.30046. Epub 2018 Jul 25. PMID: 29672891; PMCID: PMC6220874.

Santander S. (2019). Protocolo de manejo simplificado para pacientes con hepatitis C crónica. Chile. *Rev Gastroenterol Latinoam*. 2020;(1):43-8. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/12/PROTOCOLO-MANEJO-SIMPLIFICADO-PACIENTES-HEPATITIS-C.-MINSAL.-2019.pdf>

Sotoca-Momblona José Miguel, Rodríguez-Reyes Montserrat, Pagès-Puigdemont Neus, Bartres-Viñas Concepció, Rodríguez-Tajes Sergio, Lens-García Sabela et al. (2020) Efectividad del tratamiento de la hepatitis C en pacientes atendidos en la consulta de atención farmacéutica. *Ars Pharm* [Internet]. Mar [citado 2022 Abr 23]; 61(1): 45-47. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000100007&lng=es. Epub 20-Jul2020. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i1.11672>.

Tinoco-moreno, Esthela N. et al. (2017). Estudio correlacional de las técnicas quimioluminiscencia y P.C.R. para el diagnóstico de Hepatitis C. *Polo del Conocimiento*, [S.l.], v. 2,n.7,p.333-344, ago. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.23857/pc.v2i7.244>.

Toyoda H, Atsukawa M, et al. (2020). Real-world experience of 12-week direct-acting antiviral regimen of glecaprevir and pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. May;35(5):855-861. doi: 10.1111/jgh.14874. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31609495

Tran A, Shili-Masmoudi S, Moga L, Chevaliez S, Luciani A, Ruiz I, Ganne-Carrié N, Bureau C, Bourlière M, de Lédighen V. (2022). Non-invasive diagnosis and follow-up of chronic infection with Hepatitis C Virus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. Jan;46(1):101771. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101771. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34332129.

Trasobares EG, Álvarez AG. (2016). Clínica y diagnóstico de la infección por virus de la hepatitis c. *Revista Atalaya Medica* 2016:9–15.

Villalobos J, et al. (2019). Protocolo Clínico y directrices para hepatitis C y coinfecciones. *Brazil* 2019.

Vizzoti C. (2021). Hepatitis Virales Guía para el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de las hepatitis B y C Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-09/hepatitis-virales-diagnostico-tratamiento-de-infeccion-por-el-virus-de-hepatitis-B-y-C.pdf>

Waheed Y (2015). Hepatitis C eradication: A long way to go. *World J Gastroenterol*. Nov 21;21(43):12510–2.

Waheed Y (2015). Hepatitis C eradication: A long way to go. *World J Gastroenterol*. Nov 21;21(43):12510–2.

Westbrook RH, Dusheiko G (2014). Natural history of hepatitis C. Vol. 61, *Journal of Heatology*.

World Health Organization (2017). *Global Hepatitis Report*. Geneva; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Yu ML, Chen PJ, Dai CY, Hu TH, Huang CF, Huang YH, et al. (2020) Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part (I) general population. *J Formos Med Assoc*. 1 de junio de 2020;119(6):1019-40.

8. ANEXOS.

ANEXO 1. PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN

PERSONAL DE LA INVESTIGACIÓN						
FUNCIÓN	NOMBRE COMPLETO	CÉDULA DE CIUDADANÍA/ PASAPORTE	FORMACIÓN ACADÉMICA	ENTIDAD A LA QUE PERTENECE	CORREO ELECTRÓNICO PERSONAL E INSTITUCIONAL	TELÉFONO CELULAR
Patrocinador	No aplica					
Investigador principal	Borja Velasco Cintya Alejandra	1721831129	Médico egresada de la Especialidad de Gastroenterología y Endoscopia	Hospital Eugenio Espejo Pontificia Universidad Católica del Ecuador	caborjav@puce.edu.ec cintyaborja2345@gmail.com	0995063942
Director de Tesis	Carrera Estupiñán Enrique	1711898641	Médico Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Subespecialidad Hepatología	Hospital Eugenio Espejo Pontificia Universidad Católica del Ecuador	carreraestupinan.enrique@gmail.com	0979536894
Tutor metodológico	Carlos Enrique Carrera Reyes	1708972169	Docente	Pontificia Universidad Católica del Ecuador	ccarrera559@puce.edu.ec	0996009402

ANEXO 2. LISTA DE INSTITUCIONES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN

Nombre de la institución	Pública/ Privada	Dirección postal	Persona de contacto	Correo electrónico persona contacto	Teléfono persona de contacto
Hospital de Especialidades Eugenio Espejo	Pública	Av. Gran Colombia S/N y Yaguachi Código postal: 170403	Dra Viviana Salazar (responsable de Docencia e Investigación)	www.hee.gob.ec	(+593) 23814970

ANEXO 3. CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	TIPO DE VARIABLE
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico	simple	Media, mediana, moda	Años	Cuantitativa discreta
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina.	simple	Frecuencias Porcentajes	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
TIEMPO DE DIAGNOSTICO HEPATITIS C	Tiempo de vida de una persona desde su diagnóstico hasta el momento	simple	Media, mediana, moda	Meses	Cuantitativa Discreta
CIRROSIS	Presencia de fibrosis hepática metavir f3-f4	simple	frecuencia, porcentaje	SI NO	Cualitativa Nominal
SEVERIDAD CIRROSIS\ SCORE CHILD PUGH	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica	Compleja	Frecuencias Porcentajes	A B C	Cualitativa Ordinal
SEVERIDAD/ MELD NA	Sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica	compleja	Media, mediana, moda	Número	Cuantitativa
ETIOLOGIA DE LA INFECCION	Causal por la que se produce la enfermedad	simple	Frecuencias Porcentajes	Transmisión sexual Accidente laboral (pinchazo) transfusión sanguínea desconocida	Cualitativa Nominal

CARGA VIRAL	PCR en tiempo real con medición de ARN	simple	media, mediana y moda	carga viral / numero	cuantitativa
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	ARN del VHC indetectable por 3 y 12 meses después de haber culminado el tratamiento	12 meses	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
		24 meses	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
RECAIDA	Persistencia de carga viral luego de completar tratamiento	simple	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
EFECTO ADVERSO CEFALEA	Complicaciones reportadas durante el tratamiento: Dolor de cabeza intenso y persistente	simple	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
EFECTO ADVERSO MAREO	Complicaciones reportadas durante el tratamiento: sensación falsa de movimiento de sí mismo o del entorno	simple	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
EFECTO ADVERSO ASTENIA	Complicaciones reportadas durante el tratamiento: Debilidad o fatiga general	simple	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
COMPLICACIONES	Complicaciones reportadas durante el tratamiento	simple	Frecuencias Porcentajes	Falla renal Otros síntomas intolerables	cualitativa

ADHERENCIA	Termina tratamiento	simple	Frecuencias Porcentajes	SI NO	cualitativa
-------------------	------------------------	--------	----------------------------	----------	-------------