

Caracterización de pacientes con hepatitis C crónica tratados en un hospital de alta complejidad de Medellín

Characterization of patients with chronic hepatitis C treated in a high complexity hospital in Medellín

Mónica Ledezma-Morales,^{1*} Juan Carlos Restrepo G.,² Pedro Amariles,¹ María Camila Trillos A.,³ Rubén Darío Vargas R.³

¹ Grupo Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

² Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe; Grupo Gastrohepatología, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

³ Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

*Correspondencia: monica.ledezma.morales@gmail.com

Fecha recibido: 10/12/18
Fecha aceptado: 04/03/19

Resumen

Introducción: la hepatitis C (HepC) representa un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que en Colombia la prevalencia de virus de la hepatitis C (VHC) está entre el 0,5-1 %, y asciende al 2,1 % en pacientes mayores de 50 años. La Unidad de Hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) ha sido un referente en el manejo de la HepC en Medellín y Colombia durante años. **Objetivo:** describir las características sociodemográficas/clínicas y los resultados en salud de los pacientes con HepC crónica atendidos en el HPTU entre 2013 y 2018. **Materiales y métodos:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de pacientes con HepC crónica atendidos entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2018. **Resultados:** se analizaron 108 pacientes. La edad promedio fue de 55,8 años (desviación estándar [DE] 13,7), 51,9 % eran hombres, y 78,7 % pertenecían al régimen contributivo. El mecanismo de transmisión más frecuente fue la hemotransfusión; el genotipo 1 predominó en el grupo de pacientes analizados. La efectividad de los esquemas con interferón fue del 46,9 % y de los antivirales de acción directa (AAD) del 94,6 %. La presencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) fue del 68,2 % en pacientes con esquemas con interferón/ribavirina y del 25,9 % en pacientes con AAD. **Conclusiones:** se realiza la caracterización de los pacientes atendidos en el HPTU, en quienes los AAD han mostrado mayor efectividad y seguridad en comparación con esquemas con interferón/ribavirina.

Palabras clave

Hepatitis C, Colombia, antivirales, interferones, antivirales de acción directa.

Abstract

Introduction: Throughout the world hepatitis C (HepC) is a public health problem. Estimates for its prevalence in Colombia range from 0.5% to 1% but 2.1 % for patients over 50 years of age. The Hepatology Unit at the Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) has been a benchmark for management of HepC in Medellín and Colombia for years. **Objective:** To describe sociodemographic and clinical characteristics together with health outcomes of patients with chronic HepC who were treated at the HPTU between 2013 and 2018. **Materials and methods:** This is an observational, descriptive and retrospective study of patients with chronic HepC, treated between January 1, 2013 and March 31, 2018. **Results:** One hundred and eight patients were analyzed. The average age was 55.8 years (SD 13.7), 51.9% were men, and 78.7% belonged to the contributory health care scheme. Most frequently, the disease was transmitted by blood, and genotype 1 predominated in the group of patients analyzed. The effectiveness of interferon schemes was 46.9% while that of Direct-Acting Antivirals (DAA) was 94.6%. Adverse drug reactions were found in 68.2% of patients treated with interferon/ribavirin schemes but in only 25.9% of the patients treated with DAA. **Conclusions:** In this group of patients treated at HPTU, DAA were safer and more effective than interferon/ribavirin schemes.

Keywords

Hepatitis C, Colombia, antivirals, interferons, direct action antivirals.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis C (HepC) es un problema de salud pública mundial por su prevalencia (2-3 %), progresión a la cronicidad (70-90 % de los pacientes desarrolla enfermedad hepática crónica: cirrosis y carcinoma hepatocelular [CHC]) (1, 2), y afectación de poblaciones vulnerables, como usuarios de drogas inyectables y personas con asistencia sanitaria inadecuada. En Colombia, se estima que la prevalencia de la HepC está entre 0,5-1 %, y asciende al 2,1 % en mayores de 50 años (3).

El objetivo del tratamiento es reducir la mortalidad por cualquier causa y las consecuencias adversas para la salud relacionadas con el hígado, incluyendo la enfermedad hepática terminal y el CHC; mediante el alcance de la respuesta virológica sostenida (RVS) (4), definida como una carga viral indetectable medida a las 12 o 24 semanas después del final del tratamiento en terapias libres de interferón o terapias basadas en interferón, respectivamente (5).

El tratamiento de la HepC ha evolucionado considerablemente, y ha reemplazado a las terapias con interferón pegilado (peg-IFN) y ribavirina (RBV), que presentaban poca tolerabilidad y RVS entre 6-56 % (2, 6), por los antivirales de acción directa (AAD), que ofrecen tasas superiores de RVS (mayores al 90 %) (7), disminución del tiempo de tratamiento y reducción de eventos adversos (5, 8). En los Estados Unidos se aprobaron los AAD de segunda generación en el 2013; después se utilizaron en Colombia como vitales no disponibles, para luego comenzar la comercialización de simeprevir (SMV), daclatasvir (DCV) y asunaprevir en el 2015, seguidos del paritaprevir/ombitasvir/ritonavir/dasabuvir (PrOD) en el 2016 y, de sofosbuvir (SOF) y ledipasvir (LDV) en 2017 (9).

El Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), como centro de referencia en hepatología, ha sido responsable del manejo de pacientes con HepC crónica de diversos lugares de Colombia; sin embargo, allí no se cuenta con información sistematizada sobre sus características. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue describir las características sociodemográficas/clínicas y los resultados en salud de los pacientes con HepC atendidos en el HPTU entre 2013 y 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Población de estudio

Pacientes con HepC crónica (diagnóstico confirmado por presencia de ARN del virus de la hepatitis C [VHC]), aten-

didados en el HPTU entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de marzo de 2018. Se excluyeron los pacientes sin tratamiento farmacológico entre las fechas analizadas, tratados antes del 2013 o con información incompleta de tratamiento.

Variables

- Sociodemográficas: sexo, edad, escolaridad, aseguradora, régimen de afiliación, departamento de residencia.
- Clínicas: mecanismo de transmisión del VHC, genotipo/subtipo del VHC, estado de fibrosis/cirrosis, coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o virus de la hepatitis B (VHB), esquema tratamiento previo, tratamiento con AAD, variantes asociadas a la resistencia (VAR), reacción adversa a medicamentos (RAM), número de medicamentos no anti-VHC utilizados por el paciente, y hospitalización en el HPTU relacionada con la HepC, y la RVS.

Proceso de recolección de la información

Se solicitó el consolidado de pacientes con códigos CIE-10 B182 y B171, el cual se completó con pacientes reportados por el hepatólogo investigador. Se extrajeron las variables sociodemográficas/clínicas de la historia clínica electrónica (HCE), y se registraron en un formulario en Microsoft Access® 2010.

Análisis estadístico

Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y frecuencias relativas, y para las variables cuantitativas, media y desviación estándar. El análisis estadístico de los datos se realizó con SPSS 23®.

Consideraciones éticas

Se recibió la aprobación por parte del Comité de Investigaciones y Ética en la Investigación del HPTU (Protocolo 2018.033).

RESULTADOS

En el análisis se incluyeron 108 pacientes (**Figura 1**); un 51,9 % eran hombres, y la edad promedio fue de 55,8 años (desviación estándar [DE] 13,7) (**Tabla 1**). El mecanismo de transmisión más frecuente fue la transfusión de hemoderivados (25 %), y el genotipo 1 tuvo mayor prevalencia (77,8 %). El 39,8 % de los pacientes presentaban fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4) y el 77,5 % de los pacientes en F4 tenían cirrosis compensada. El 4,6 % de los pacientes tenía reporte de CHC; el 90,7 % no presentaba coinfeccio-

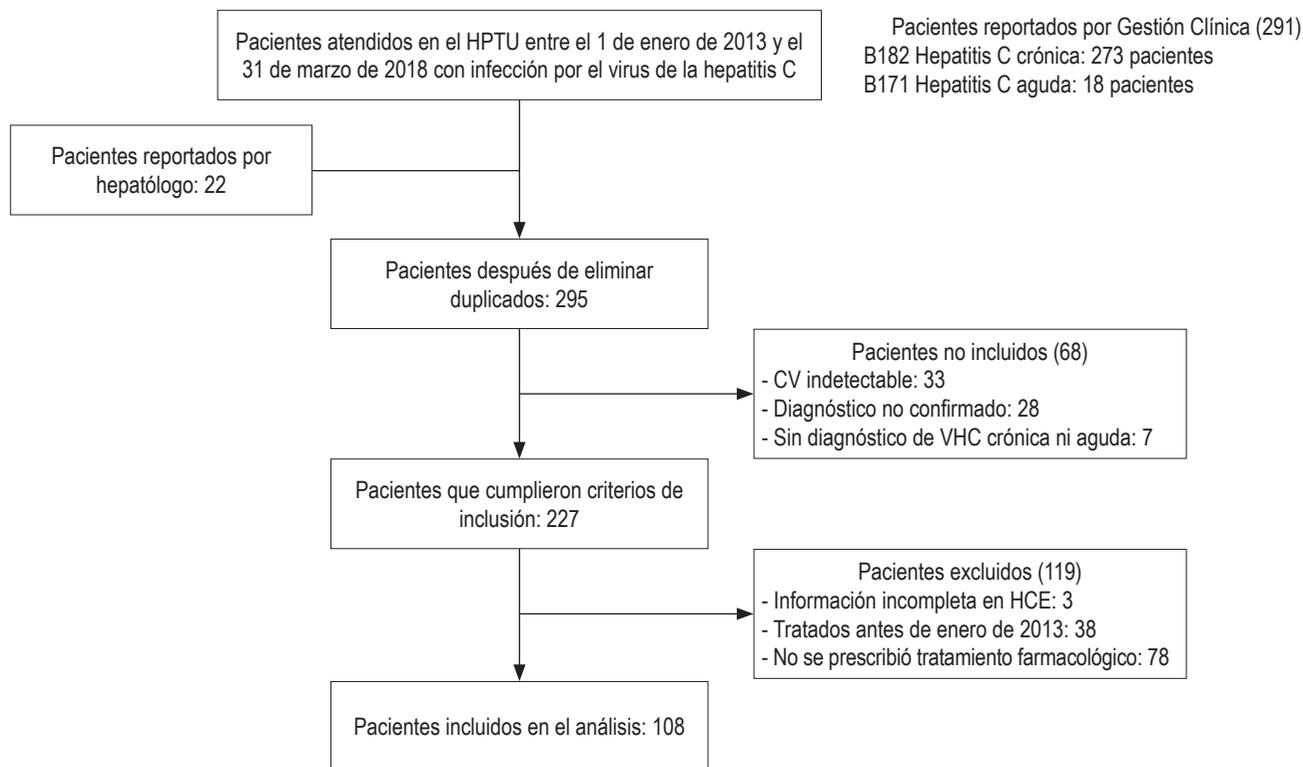


Figura 1. Diagrama general de la investigación. CV: carga viral; HCE: historia clínica electrónica; HPTU: Hospital Pablo Tobón Uribe.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con hepatitis C crónica

Características	Frecuencia	% (n = 108)	Características	Frecuencia	% (n = 108)
Sexo			Régimen de seguridad social		
Hombre	56	51,9	Subsidiado	11	10,2
Mujer	52	48,1	Contributivo	85	78,7
Edad			Excepción	6	5,6
≤30	5	4,6	Particular	2	1,9
31-40	12	11,1	No reporta	4	3,7
41-50	15	13,9	Empresa administradora de planes de beneficios		
51-60	32	29,6	SURA EPS	24	22,2
61-70	30	27,8	Nueva EPS	19	17,6
71-80	12	11,1	Coomeva EPS	14	13,0
>81	2	1,9	Otras	50	46,3
Escolaridad			No reporta	1	0,9
Básica primaria	12	11,1	Departamento de residencia		
Básica secundaria	23	21,3	Antioquia	86	79,6
Técnica profesional	5	4,6	Atlántico	5	4,6
Tecnológica	2	1,9	Risaralda	5	4,6
Profesional	24	22,2	Quindío	3	2,8
Posgrado	3	2,8	Cundinamarca	2	1,9
No reporta	39	36,1	Otros	7	6,5

nes y el 31,5 % tuvo hospitalización en el HPTU por causas relacionadas con la HepC. Las demás características clínicas pueden observarse en la **Tabla 2**.

Tratamiento de la infección por VHC

El 37 % de los pacientes fue tratado únicamente con terapias con peg-INF, el 24,1 % con esquemas con peg-INF con posterior prescripción de terapia de rescate con AAD, y al 38,9 % solo se le prescribió tratamiento con AAD (**Tabla 3**).

Del total de pacientes que recibió terapias con peg-INF (61,1 %), el 59,1 % recibió boceprevir o telaprevir. El 46,9 % de los pacientes que recibió peg-INF alcanzó RVS (**Figura 2**). En 5 pacientes no se reportó RVS, 3 pacientes quedaron a la espera de terapias libres de interferón y un paciente falleció debido a un choque séptico de origen urinario y una encefalopatía hepática grave. A 26 pacientes que no alcanzaron la curación se les prescribieron AAD.

El 68,2 % de los pacientes con peg-IFN tenía reporte de RAM en la HCE, los esquemas con boceprevir en mayor

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con hepatitis C crónica

	Frecuencia	%		Frecuencia	%
	(n = 108)			(n = 108)	
Possible mecanismo de transfusión			Estado de trasplante hepático		
Hemotransfusión	27	25,0	Trasplantado	16	14,8
Transmisión sexual	8	7,4	Trasplante previo y en lista de trasplante	1	0,9
Uso de equipos de inyección contaminados (persona que se inyecta drogas psicoactivas)	7	6,5	Estado de fibrosis		
Evento adverso relacionado con procedimientos de salud	4	3,7	No especificada	20	18,5
Exposición ocupacional	1	0,9	F0	8	7,4
Hemotransfusión y otras formas de transmisión sanguínea (tatuajes, <i>piercings</i> , escarificaciones)	1	0,9	F1	15	13,9
Otras formas de transmisión sanguínea (tatuajes, <i>piercings</i> , escarificaciones)	1	0,9	F1-2	3	2,8
Transmisión materno infantil	1	0,9	F2	12	11,1
Desconocido	58	53,7	F2-3	3	2,8
Genotipo			F3	4	3,7
1	7	6,5	F3-4	3	2,8
1a	33	30,6	F4 (Cirrosis)	40	37,0
1a-1b	1	0,9	Cirrosis (<i>Child-Pugh-Turcotte</i>)		
1b	43	39,8	Compensada (A)	31	77,5
2	7	6,5	No compensada (B)	6	15,0
2a	1	0,9	No compensada (C)	2	5,0
2b	2	1,9	No clasificada	1	2,5
3	2	1,9	Carcinoma hepatocelular		
4	3	2,8	Sí	5	4,6
No genotipificado	9	8,3	No	101	93,5
Coinfección			Sospecha	1	0,9
VIH	7	6,5	No reporta	1	0,9
VHB	3	2,8	Manifestaciones extrahepáticas		
Ninguna	98	90,7	Dermatológicas	9	8,3
Estado de trasplante hepático			Hematológicas	5	4,6
Sin trasplante	91	84,3	Desórdenes autoinmunes	3	2,8
			Renales	2	1,9
			Ninguna	89	82,4
			Hospitalización en HPTU asociada a VHC		
			Sí	34	31,5
			No	74	68,5

Tabla 3. Esquemas de tratamiento prescritos para el manejo de la hepatitis C

Antivirales acción directa	Esquemas con interferón					Total general
	BOC/peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/peg-INF/RBV	peg-INF	Ninguno	
Ninguno	24	10	5	1		40
SOF/LDV					12	12
SOF/DCV/RBV	3	4	1		4	12
SOF/DCV		1	1		7	9
PTV/OBV/R/Dasabuvir /RBV				1	8	9
PTV/OBV/R/Dasabuvir		3		1	5	9
DCV/Asunaprevir	1	2	1		4	8
SOF/LDV/RBV	1	3	1		2	7
SOF/SMV/RBV		1				1
SOF/RBV	1					1
Total general	30	24	9	3	42	108

BOC: boceprevir; DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; peg-IFN: interferón pegilado; PTV: paritaprevir; R: ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; TPV: telaprevir.

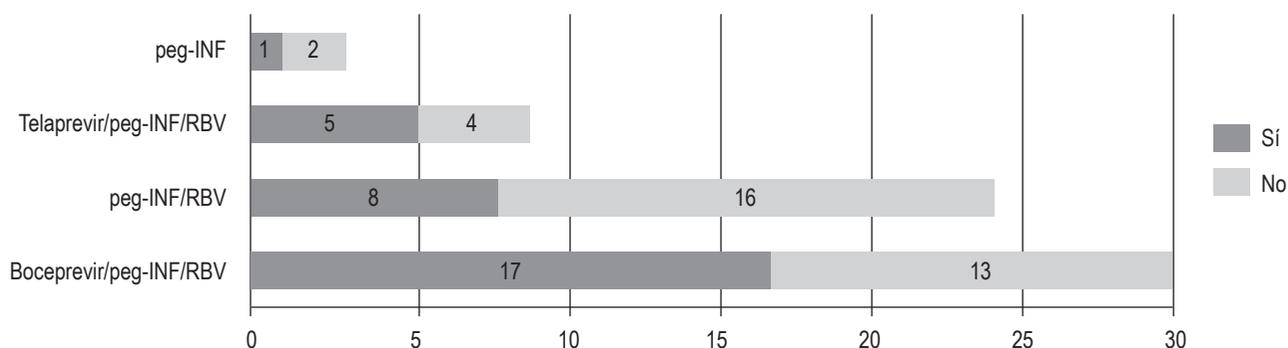


Figura 2. Alcance de respuesta virológica sostenida con interferón (n=66). peg-INF: Interferón pegilado; RBV: ribavirina.

frecuencia. Se registraron en total 216 RAM, siendo más frecuentes la astenia y la neutropenia (8,8 % cada una), la anemia (7,9 %), la leucopenia y la adinamia (6,9 % cada una) (**Tabla 4**).

Uso de antivirales de acción directa

Los AAD más prescritos fueron SOF/LDV y SOF/DCV/RBV (**Tabla 3**). El 79,4 % de los pacientes con prescripción de AAD tiene reporte de inicio de tratamiento, de los cuales el 88,9 % lo finalizó (**Figura 3**). De los pacientes que finalizaron tratamiento, el 77,1 % (37/48) tenía reporte de carga viral a las 12 semanas después del fin de tratamiento, de los cuales el 94,6 % alcanzó RVS (**Figura 4**). El 5,4 % restante

no logró RVS por existencia de VAR, principalmente a inhibidores de la NSSA. La primera paciente estuvo expuesta a DCV/asunaprevir por 24 semanas sin logro de RVS; para este caso no se inició otro esquema dados los costos y riesgos de efectos colaterales. El segundo paciente recibió SOF/SMV/RBV por 12 semanas, pero no alcanzó RVS, y el médico especialista reportó la no disponibilidad de tratamiento. Cabe resaltar que una tercera paciente presentó VAR con alcance de RVS (**Tabla 5**).

El análisis de la seguridad de los AAD se realizó con los pacientes que tenían un reporte de inicio de tratamiento; el 25,9 % (14/54) tenían registro de RAM asociadas a AAD. Se identificaron 37 RAM atribuidas a 7 esquemas de AAD, siendo SOF/DCV/RBV el de mayor frecuencia, seguido

Tabla 4. Reacciones adversas a esquemas con interferón, ribavirina e inhibidores de proteasa (boceprevir o telaprevir)

RAM	Medicamento			n	%
	BOC/ peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/ peg-INF/RBV		
Sistémicas	37	42	7	86	39,8
Astenia	8	9	2	19	8,8
Adinamia	7	7	1	15	6,9
Fiebre	5	5	1	11	5,1
Dolor muscular	2	6		8	3,7
Cefalea	4	2		6	2,8
Malestar general	2	4		6	2,8
Hiporexia	3	2		5	2,3
Escalofríos	2	1	1	4	1,9
Tos	1	2		3	1,4
Síntomas gripales	1	1		2	0,9
Odinofagia		1		1	0,5
Polimiositis con elevación de CK		1		1	0,5
Rinorrea		1		1	0,5
Disnea			1	1	0,5
Síntomas respiratorios	1			1	0,5
Sinusitis			1	1	0,5
Debilidad	1			1	0,5
Hematológicas	36	9	12	57	26,4
Neutropenia	12	4	3	19	8,8
Anemia	13	1	3	17	7,9
Leucopenia	8	3	4	15	6,9
Trombocitopenia	2		1	3	1,4
Pancitopenia	1		1	2	0,9
Alteraciones hematológicas		1		1	0,5
Gastrointestinales	10	9	2	21	9,7
Náuseas	3	2		5	2,3
Epigastralgia	3			3	1,4
Reflujo gastroesofágico	1	2		3	1,4
Vómito	2	1		3	1,4
Diarrea	1		1	2	0,9
Pérdida del apetito		2		2	0,9
Dispepsia		1		1	0,5
Eructos		1		1	0,5
Síntomas gastrointestinales			1	1	0,5
Neuropsiquiátricas	11	8		19	8,8
Depresión	6	4		10	4,6
Insomnio	1	1		2	0,9
Disgeusia	1			1	0,5
Hipersomnia		1		1	0,5
Hipomanía		1		1	0,5
Ideación suicida	1			1	0,5
Ansiedad		1		1	0,5
Irritabilidad	1			1	0,5
Vértigo	1			1	0,5

Tabla 4. Reacciones adversas a esquemas con interferón, ribavirina e inhibidores de proteasa (boceprevir o telaprevir) (continuación)

RAM	Medicamento			n	%
	BOC/ peg-INF/RBV	peg-INF/RBV	TPV/ peg-INF/RBV		
Dermatológicas	9	2	6	17	7,9
Prurito	4		2	6	2,8
Rash	2	1	3	6	2,8
Alopecia	3			3	1,4
Lesiones en piel		1	1	2	0,9
Misceláneos	4	4	4	12	5,6
Dolor anal			3	3	1,4
Aftas orales			1	1	0,5
Aumento de peso	1			1	0,5
Disfonia		1		1	0,5
Disminución de peso		1		1	0,5
Dolor pleurítico		1		1	0,5
Fosfenos	1			1	0,5
Hemoptisis		1		1	0,5
Hiperbilirrubinemia	1			1	0,5
Sangrado hemorroidal	1			1	0,5
Endocrinas	1	2	1	4	1,9
Alteraciones tiroideas		2	1	3	1,4
Aumento de glucemia	1			1	0,5
Total general	108	76	32	216	100,0

BOC: boceprevir; peg-INF: interferón pegilado; RAM: reacción adversa a medicamento; RBV: ribavirina; TPV: telaprevir.

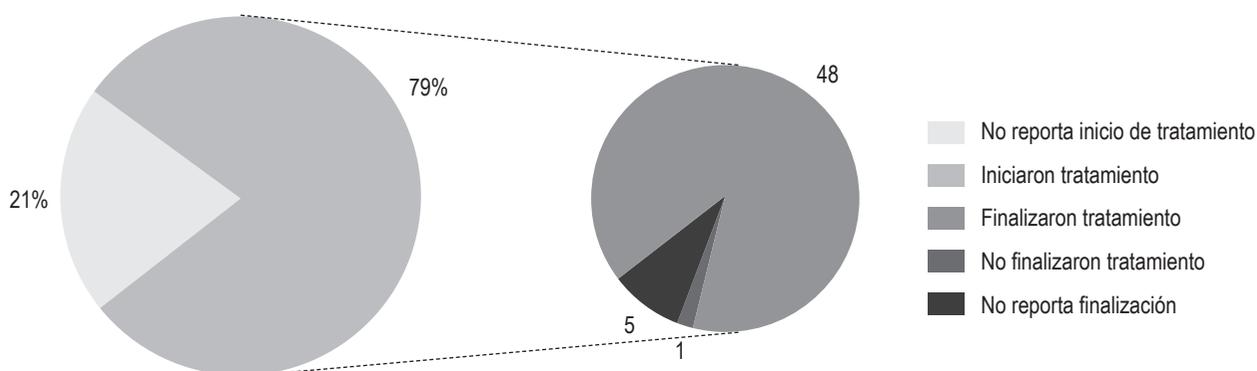


Figura 3. Estado del tratamiento con antivirales de acción directa (n=68).

de SOF/LDV/RBV. Las RAM más frecuentes fueron anemia (16,2 %), astenia (10,8 %), cefalea y síntomas gripales (8,1 % cada una) (Tabla 6). Ninguna de las RAM reportadas ocasionó suspensión del tratamiento.

Polifarmacia en pacientes con HepC

El 46,3 % de los pacientes utilizaba cuatro o más medicamentos diferentes a los esquemas anti-VHC (Tabla 7).

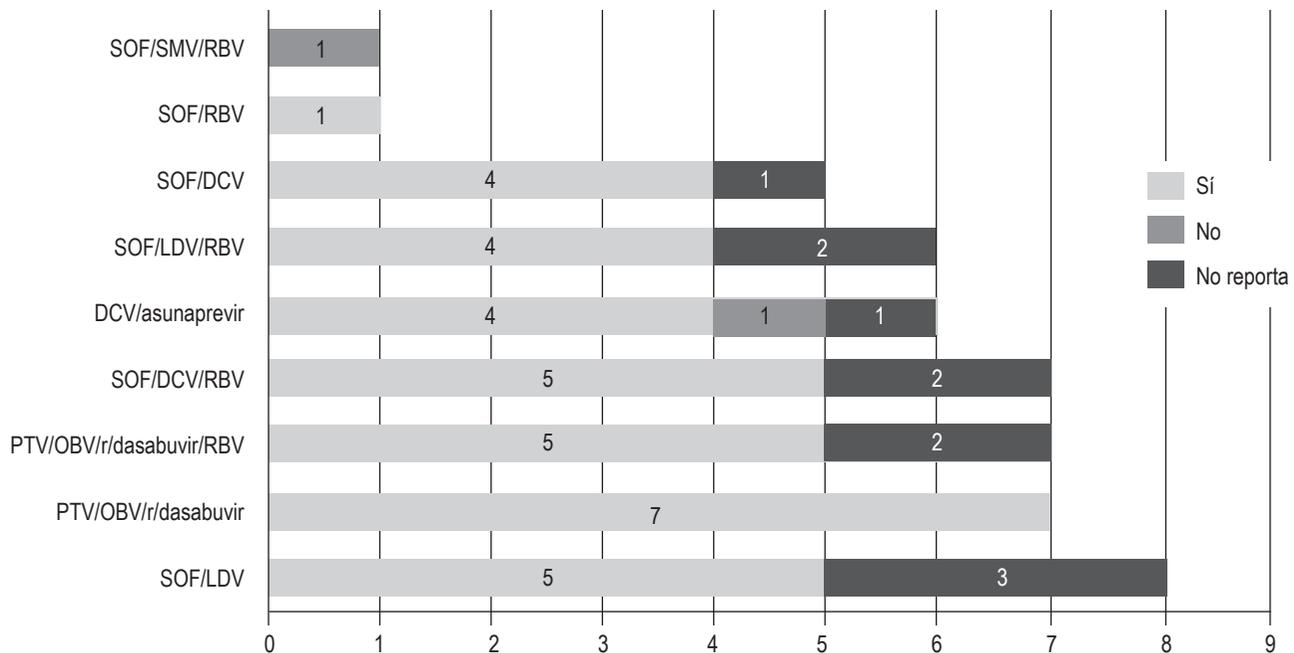


Figura 4. Alcanse de respuesta viral sostenida con esquemas Antivirales de Acción Directa (n=48). DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir.

Tabla 5. Pacientes con variantes asociadas a la resistencia

	VAR	Sexo	Edad	GT	Esquema	Semanas	RVS
1	L31V y Y93H: resistencia a DCV, EBV, LDV, OBV, VEL	Mujer	78	1b	DCV/asunaprevir	24	No
2	Y93N: resistencia a DCV, ELB, LDV, OBV	Hombre	78	1a	SOF/SMV/RBV	12	No
3	L31V: resistencia a: DCV, EBV, LDV, OBV, susceptibilidad reducida a VEL Q80K: resistencia a SMV.	Mujer	35	1a	SOF/LDV/RBV	24	Sí

DCV: daclatasvir; EBV: elbasvir; GT: genotipo; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; RBV: ribavirina; RVS: respuesta virológica sostenida; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; VAR: variante asociada a la resistencia; VEL: velpatasvir.

El 17,6 % no contaba con registro de sus medicamentos ambulatorios.

DISCUSIÓN

Este estudio es un primer acercamiento al conocimiento de la población con HepC tratada en el HPTU y a los resultados de efectividad/seguridad de los AAD en esta población. La distribución de HepC por sexo y edad fue similar a la reportada por Santos y colaboradores, quienes a partir de 1538 muestras recolectadas en laboratorios de referencia en Colombia, encontraron una edad promedio de 53 años (DE 14), con aproximadamente el 70 % de los pacientes entre los 40-70 años (10). El genotipo 1 y subtipo 1b se encontraron en el 77,8 % y el 39,8 % de los pacientes anali-

zados, respectivamente, lo que corresponde con los genotipos y subtipos predominantes en Colombia según Santos y colaboradores (10).

El 39,8% de los pacientes presentaba fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4), con predominio de cirrosis compensada en el 77,5 % de los casos en estadio F4. Un estudio transversal analítico realizado en Cartagena durante tres meses encontró que de 41 pacientes, el 50 % de los sujetos presentaba cirrosis/fibrosis avanzada, y el 68 % tenía cirrosis compensada (11). Estas diferencias pueden deberse al número de pacientes analizados y al corto tiempo de recolección de información de dicho estudio. La proporción de pacientes que presentaron cirrosis fue mayor en comparación con la descrita por Hajarizadeh y colaboradores (4-24 %) (1). Esto puede explicarse por el nivel de complejidad del

Tabla 6. Reacciones adversas registradas por el esquema de tratamiento con antivirales de acción directa

RAM	Medicamento	SOF/DCV/ RBV	SOF/LDV/ RBV	DCV/ asunaprevir	PTV/OBV/r/ dasabuvir/ RBV	SOF/ DCV	SOF/ LDV	PTV/ OBV/r/ dasabuvir	n	%
Sistémicas		7	3	4	1			1	16	43,2
Astenia		2		1				1	4	10,8
Síntomas gripales		1		1	1				3	8,1
Cefalea		2	1						3	8,1
Dolor en miembros inferiores		1	1						2	5,4
Síntomas inespecíficos constitucionales			1						1	2,7
Artralgias				1					1	2,7
Adinamia				1					1	2,7
Mareo		1							1	2,7
Hematológicas		4	2						6	16,2
Anemia		4	2						6	16,2
Neuropsiquiátricas		2	1	1		1	1		6	16,2
Insomnio		1				1			2	5,4
Depresión		1	1						2	5,4
Irritabilidad				1					1	2,7
Alteración de la memoria inmediata							1		1	2,7
Gastrointestinales		1	2		2				5	13,5
Diarrea		1			1				2	5,4
Náuseas			1						1	2,7
Síntomas gastrointestinales					1				1	2,7
Dispepsia			1						1	2,7
Misceláneas		1			1	1			3	8,1
Hipotensión		1							1	2,7
Pérdida de peso						1			1	2,7
Leve hiperbilirrubinemia indirecta					1				1	2,7
Dermatológicas				1					1	2,7
Prurito				1					1	2,7
Total general		15	8	6	4	2	1	1	37	100,0

DCV: daclatasvir; LDV: ledipasvir; OBV: ombitasvir; PTV: paritaprevir; r: ritonavir; RAM: reacción adversa a medicamento; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir.

HPTU, en el que generalmente se tratan a pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad.

La transfusión de hemoderivados fue el principal factor de riesgo para contraer el VHC, como lo reportan otros autores en Colombia y Latinoamérica (12, 13); estos son resultados esperables, puesto que en Colombia se inició el tamizaje de VHC en las donaciones de sangre en 1993, pero solamente hasta 1995 alcanzó una cobertura del 99 % (14), y, considerando que la aparición de cirrosis comienza

Tabla 7. Polifarmacia en pacientes con hepatitis C crónica (n= 108)

Número de medicamentos no anti-VHC	Frecuencia	%
<4	39	36,1
4-7	35	32,4
8-11	13	12,0
>12	2	1,9
No reporta	19	17,6

20 años después de la exposición al VHC (1), durante los próximos años podría aumentar el número de diagnósticos de HepC como consecuencia de las transfusiones realizadas antes de 1993.

Efectividad de la terapia antiviral

El 46,9 % de los pacientes con peg-IFN alcanzaron RVS, lo cual tiene relación con lo reportado en la literatura (6-56 %) (8); adicionalmente para el genotipo 1, predominante en el grupo analizado, la tasa de respuesta puede llegar hasta el 50 % (15).

En el subgrupo de pacientes que finalizaron tratamiento con AAD se encontró una RVS del 94,6 %. Al 5,4 % restante se les realizaron estudios de resistencia para analizar la causa del fallo terapéutico, y se encontró VAR de inhibidores de la NSSA. Estos hallazgos son congruentes con los de Buti y colaboradores, quienes afirmaron que el 1-7 % de los pacientes tratados con AAD no alcanzan la RVS (16); esto podría ser atribuido a causas relacionadas con el paciente, el régimen del tratamiento y el virus (17).

Las VAR son cambios en la secuencia de nucleótidos encargada de la síntesis de proteínas que son blanco molecular de los AAD; esta facultad de generar resistencia, propia de los virus, es mayor en el VHC que en otros virus como el VHB y VIH (17). Las VAR encontradas en este estudio fueron L31V y Y93H, dirigidas a los inhibidores de la NSSA. No se reportaron VAR del análogo de nucleótido NSSB sofosbuvir, y esto puede ser explicado por su alta barrera genética a la resistencia (18).

En este estudio, la tasa de RVS fue similar en pacientes con VAR a la NSSA y sin ellas, como ha sido reportado por otros autores (19). Algunos investigadores discrepan entre la relación de presentar VAR y la RVS, por lo que recomiendan determinar estas variantes de manera basal, especialmente en los casos que impliquen una respuesta nula previa a la terapia (17, 18). En Colombia, las guías actuales para el manejo de la HepC recomiendan hacer un análisis de resistencias a NS3 o NSSA únicamente en pacientes que no han alcanzado RVS (20).

Se han descrito que las VAR más frecuentes en el genotipo 1b son L31V/M y Y93H/N, principalmente la Y93H otorga una alta resistencia a los medicamentos que actúan sobre la NSSA. Resulta importante destacar que las VAR a NSSA se encuentran presentes incluso dos años tras finalizar el tratamiento y es indispensable considerarlas antes de administrar terapia de rescate (17).

Seguridad de la terapia antiviral

La disponibilidad de AAD ha supuesto una mejora en la tolerabilidad del tratamiento (8), como se observó en este

estudio, donde el 25,9 % de pacientes con AAD presentó alguna RAM en comparación con un 68,2 % de aquellos con peg-IFN. Aunque el análisis de gravedad de las RAM no fue objeto de este estudio, durante la recolección de datos pudo observarse que los pacientes con peg-IFN/RBV presentaron más RAM graves, principalmente hospitalizaciones por anemia con requerimiento de hemoderivados, e infecciones asociadas con leucopenia o neutropenia.

Se observó que el 39,8 % de los pacientes con peg-IFN/RBV presentaron RAM sistémicas, principalmente astenia, adinamia, fiebre, mialgia y cefalea, lo cual tiene relación con lo encontrado en la literatura, donde se describe que estos síntomas pueden presentarse entre el 11-50 % de los casos (21-25), aparecen a las pocas horas después de la aplicación del medicamento, y tienen una remisión espontánea a las 24-48 horas (21) o varios días después (23). Las RAM hematológicas por peg-IFN/RBV son las más comunes, y constituyen la principal causa de baja adherencia, disminución de dosis y suspensión del tratamiento (21, 22, 26). En este estudio se presentaron en el 26,4 % de los pacientes, con neutropenia y anemia, que podrían asociarse con la supresión de la médula ósea por peg-IFN y la hemólisis extravascular inducida por RBV (23, 27).

En los pacientes tratados con AAD, las RAM sistémicas fueron las de mayor ocurrencia (43,2 %), seguidas de las neuropsiquiátricas (16,2 %), hematológicas (16,2 %) y gastrointestinales (13,5 %). Barrajón y colaboradores presentaron resultados muy similares en un análisis retrospectivo de 355 pacientes tratados con AAD, en donde el 43,7 % presentó RAM, en su mayoría sistémicas (37,1 %), gastrointestinales (18 %) y neurológicas (15,8 %) (28). Se podría inferir que la aparición de RAM hematológicas y neuropsiquiátricas estuvo relacionada con el uso de RBV en combinación con SOF/DCV o SOF/LDV, siendo en ellos más frecuente el desarrollo de anemia y depresión, en comparación con quienes no usaron RBV. Calleja y colaboradores también mostraron una alta incidencia de anemia (91 %) en pacientes con SOF/LDV/RBV (7).

Estos resultados muestran que, aunque el uso de AAD aumenta la tolerabilidad al tratamiento antiviral, aún se presentan casos en los que es necesaria la adición de RBV o peg-IFN, especialmente en pacientes expuestos previamente a interferón que presentan cirrosis (4, 20), lo cual aumenta el riesgo de aparición de RAM (28).

Polifarmacia en pacientes con HepC

La polifarmacia puede ser definida como el uso de cinco o más medicamentos diarios (29). En este estudio se encontró que el 46,3 % de los pacientes estaban polimedicados. Esta polifarmacia puede explicarse por la edad (>50 años) y el estado pluripatológico de los pacientes con HepC, en

los que se hace necesario el uso de múltiples medicamentos para tratar las enfermedades coexistentes.

La polifarmacia puede aumentar la susceptibilidad a problemas relacionados con medicamentos (PRM) como RAM, caídas, reingresos hospitalarios, interacciones, entre otros (29), lo que hace necesaria la instauración de programas integrales de atención en salud en los que se incluya el seguimiento farmacoterapéutico con el fin de prevenir y resolver dichos PRM.

CONCLUSIONES

Se realizó la caracterización de los pacientes con HepC atendidos en el HPTU durante el período de estudio, en la que se encontró una distribución similar entre hombres y mujeres, con mayor prevalencia entre los 40-70 años, cuyo mecanismo de transmisión más frecuente es el transfusional. Los AAD presentaron mayor efectividad y seguridad en comparación con los esquemas con peg-IFN/RBV; sin embargo, el uso de RBV sigue siendo necesario en pacientes cirróticos con exposición previa a tratamiento, lo que aumenta el riesgo de aparición de RAM.

Se plantea la necesidad de implementar una atención integral centrada en el paciente que procure el acceso a los servicios de salud y medicamentos durante todo el curso del tratamiento, además del seguimiento farmacoterapéutico apropiado. Asimismo, son necesarios estudios prospectivos que evalúen los resultados de seguridad/efectividad de los AAD en los pacientes con HepC crónica.

LIMITACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones dado su carácter retrospectivo, directamente dependiente de la calidad de la información registrada en la HCE. Durante la recolección de datos se detectaron registros incompletos, lo cual pudo atenuarse por el amplio período del estudio. Asimismo, se encontró una falta de uniformidad entre las notas médicas, lo que hace necesaria una estandarización de registros en la HCE que incluya el reporte de las fechas de inicio y terminación de tratamiento, las cargas virales, los tratamientos concomitantes y los posibles mecanismos de transmisión, con el fin de llevar un seguimiento adecuado del paciente y del reporte epidemiológico nacional.

Agradecimientos

Al grupo de investigación Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia por el apoyo académico; y a la Unidad de Hepatología del HPTU por permitir el desarrollo de esta investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2018-2019 del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;10(9):553-62. doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.
2. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085.
3. Center for Disease Analysis. Hepatitis C prevalence [Internet]. 2012 [acceso 19 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.centerforda.com/HepC/HepMap.html>
4. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C [Internet]. 2016 [acceso 23 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
6. Strader DB, Seeff LB. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2012 Mar 6;1(1):6-11. doi: 10.1002/cld.1.
7. Calleja JL, Crespo J, Rincón D, Ruiz-Antorán B, Fernandez I, Perelló C, et al. Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1138-1148. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.028.
8. Yang S, Britt RB, Hashem MG, Brown JN. Outcomes of Pharmacy-Led Hepatitis C Direct-Acting Antiviral Utilization Management at a Veterans Affairs Medical Center. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3):364-369. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3.364.
9. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [acceso 30 de julio de 2018]. Disponible en: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
10. Santos Ó, Gómez A, Vizcaíno V, Casas MC, Ramírez MDP, Olaya P. [Hepatitis C virus genotypes circulating in Colombia]. *Biomedica*. 2017 Jan 24;37(1):22-27. doi: 10.7705/biomedica.v37i1.3173.

11. Yepes I de J, Carmona ZA, Múnera MN. Calidad de vida en pacientes con hepatitis C crónica en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2017;32(2):112. doi: 10.22516/25007440.139.
12. Yepes I de J, Lince B, Caez C, Vuono G de. Factores de riesgo para la infección por el virus de la hepatitis C en la Costa Caribe colombiana: un estudio de casos y controles. *Biomédica.* 2016;36(4):564-71. doi: 10.7705/biomédica.v36i4.3105.
13. Claudino Botero R, Tagle M. Los nuevos tratamiento de hepatitis C: Perspectivas latinoamericanas. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015 Mar 4;5(1):11-13. doi: 10.1002/cld.466.
14. Beltrán M. Riesgo de infección transfusional de hepatitis C en Colombia. *Iatreia.* 2004;17(3-S):305.
15. Saludes V, Ausina V, Martró E. Posibilidades actuales para predecir la respuesta a la terapia en pacientes con hepatitis C crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica.* 2011;29:51-8. doi: 10.1016/S0213-005X(11)70044-1.
16. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol.* 2015 Dec;63(6):1511-22. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.010.
17. Llerena S, Cabezas J, Iruzubieta P, Crespo J. Resistencias al virus de la hepatitis C. Implicaciones y posibilidades terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;484-94. doi: 10.1016/j.gastrohep.2017.04.007.
18. Dietz J, Susser S, Berkowski C, Perner D, Zeuzem S, Sarrazin C. Consideration of Viral Resistance for Optimization of Direct Antiviral Therapy of Hepatitis C Virus Genotype 1-Infected Patients. *PLoS One.* 2015 Aug 28;10(8):e0134395. doi: 10.1371/journal.pone.0134395.
19. Sarrazin C, Dvory-Sobol H, Svarovskaia ES, Doehle B, Martin R, Zeuzem S, et al. The prevalence and the effect of HCV NSSA resistance associated variants in subjects with compensated cirrhosis treated with ledipasvir/sofosbuvir +/- RBV. *J Hepatol.* 2015;62:S620. doi: 10.1016/S0168-8278(15)30976-4.
20. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Vía clínica para el tratamiento de hepatitis C. Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2017. p. 41.
21. Santos OM, Orrego M. Tratamiento: Efectos adversos del tratamiento de hepatitis C. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2012;27:37-40.
22. Mulet Pérez A, Pullés Labadié M, Gámez Escalona M, Mulet Gámez A, Díaz Santos O, Infante Velázquez M. Efectos adversos del tratamiento con interferón alfa-2b humano recombinante y rivabirina en pacientes con hepatitis crónica C. *Rev Cuba Med Mil.* 2011;40(1):76-84.
23. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, Shiffman ML, Yurdaydin C, Dalgard O. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Apr;8(4):212-23. doi: 10.1038/nrgastro.2011.21.
24. Huang YM, Wang H, Wang C, Chen M, Zhao MH. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239.
25. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, Ramadori G, Bodenheimer H Jr, Bernstein D, Rizzetto M, Zeuzem S, Pockros PJ, Lin A, Ackrill AM; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):346-55. doi: 10.7326/0003-4819-140-5-200403020-00010.
26. Nachnani JS, Rao GA, Bulchandani D, Pandya PK, Alba LM. Predictors of hematological abnormalities in patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ann Hematol.* 2010 Feb;89(2):121-5. doi: 10.1007/s00277-009-0774-y.
27. UpToDate Inc. Ribavirin (systemic): Drug information [Internet]. [acceso 10 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
28. Barrajón L, Soler E, Lorente L, Pérez J. Efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C. *Rev OFIL.* 2016;26(4):243-50.
29. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017 Oct 10;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.