

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Medicina

Coordinación General de Posgrado e Investigación

Protocolo de Investigación

Título:

“Efectos Adversos Y Calidad De Vida En Pacientes Con Tratamiento Para Hepatitis C En HGZ No. 30 Mexicali, BC.”

Folio: F-2020-204-030

Trabajo terminal para obtener el diploma de Especialidad en:

M E D I C I N A F A M I L I A R

Presenta:

Martha Viviana Solorio Sandoval
Residente de la Especialidad en Medicina Familiar

Investigadores Asociados
Dra. Vanessa Johanna Caro
Dr. Alberto Barreras Serrano
Dra. Aranzazú Briseño Rodríguez

Mexicali, Baja California a 27 de agosto de 2021



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 204.
H. GRAL. REGIONAL, NUM 20

Registro COFEPRIS 17 CI 02 004 049

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 02 CEI 004 2019081

FECHA Lunes, 04 de enero de 2021

M.E. ARANZAZU BRISEÑO RODRIGUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "Efectos adversos y calidad de vida en pacientes con tratamiento para Hepatitis C en HGZ No. 30 Mexicali, BC." que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-204-071

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

ATENTAMENTE

Cesar alberto Figueroa Torres

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 204

[Imprimir](#)

IMSS

SALUD PARA TODOS LOS MEXICANOS



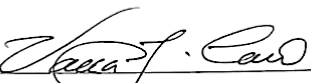
GOBIERNO DE
MÉXICO



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA REGIONAL BAJA CALIFORNIA
Unidad de Medicina Familiar No. 28
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

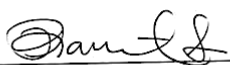


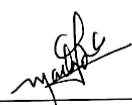
SINODALES EXAMEN DE GRADO


Dra. Vanessa Johanna Caro
Presidente


Dr. Alberto Barreras Serrano
Sinodal


Dra. Adriana Domínguez Martínez
Sinodal


Dra. Dalia Guadalupe Kautzman López
Sinodal


Dra. Madtie de León Aldaba
Secretario



IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal.

Nombre: Martha Viviana Solorio Sandoval
Adscripción: Residente de la especialidad de Medicina Familiar
Matricula: 98025739
Lugar de trabajo: Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 28 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Teléfono: 686 182 94 19
Correo electrónico: dra.vivianasolorio@gmail.com

Investigador Responsable:

Nombre: Dra. Aranzazú Briseño Rodríguez
Matricula: 98387133
Adscripción: Hospital General de Zona No. 30
Lugar de trabajo: IMSS
Teléfono: 5578581740
Correo electrónico: dra.abriseño@gmail.com

Investigador Metodológico:

Nombre: Dr. Alberto Barreras Serrano
Adscripción: Profesor e investigador en el Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias UABC
Lugar de trabajo: Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias, UABC
Teléfono: 6862255342
Correo electrónico: abarreras@uabc.edu.mx

Investigador asociado:

Nombre: Dra. Vanessa Johanna Caro
Adscripción: Coordinador Clínico de Educación en Investigación en Salud UMF 28
Matricula: 99264825
Adscripción: UMF No. 28
Lugar de trabajo: IMSS
Teléfono: 6671170521
Correo electrónico: vanessa.caro@imss.gob.mx

índice

RESUMEN.....	7
Objetivo.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
Generalidades.....	8
Factores de riesgo	9
Epidemiología	9
Diagnóstico	10
Objetivos y metas de la terapia para VHC.....	11
Costo de la enfermedad.....	12
Hepatitis C y calidad de vida.....	12
Farmacovigilancia	14
Tratamiento actual.	15
Antivirales de acción directa	16
Reporte de efectos adversos.....	17
Evaluación de la Calidad de vida relacionada con la salud: Cuestionario EQ-5D.....	18
ANTECEDENTES	19
JUSTIFICACIÓN	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
OBJETIVOS	25
Objetivo general:.....	25
Objetivos específicos:.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS	26
Diseño del estudio:	26
Población de estudio:.....	26
Lugar de estudio:	26
Periodo de estudio:	26
Muestreo:.....	26
Tamaño de muestra.....	26
Criterios de selección.....	27
De inclusión:.....	27
De Exclusión	27
De eliminación.....	27
Procedimiento:	27
Instrumentos de Medición:.....	29

Operacionalización de las Variables.....	30
Análisis Estadístico	33
Aspectos Éticos:	33
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD.....	34
Recursos Humanos	34
Recursos Materiales	34
Recursos financieros	35
Resultados.....	36
Discusión	49
Conclusiones	51
Recomendaciones.....	51
Conflictos de interés	52
BIBLIOGRAFÍA.....	53
ANEXOS.....	58
Anexo 1. Cuestionario de salud EUROQOL-5D	59
Anexo 2. Escala de EVA.....	60
Anexo 3. CARTA DE AUTORIZACIÓN	61
Anexo 5 Instrumento de recolección de datos generales.....	63
Anexo 6. Aviso de sospecha de reacciones adversas de medicamentos	64
Anexo 7. Cronograma.....	68

RESUMEN

“Efectos Adversos Y Calidad De Vida En Pacientes Con Tratamiento Para Hepatitis C En HGZ No. 30 Mexicali, BC.”

Autores: Dra. Martha Viviana Solorio Sandoval, Dra. Vanessa Johanna Caro, Dr. Alberto Barreras Serrano, Dra. Aranzazú Briseño Rodríguez.

Introducción: La infección por el virus de Hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía en todo el mundo. La OMS estima 1,75 millones de casos nuevos por año. En México, 1-25% de la población adulta se encuentra infectada. Presenta impacto variable: desde cambios mínimos histológicos hasta fibrosis avanzada o cirrosis con o sin carcinoma hepatocelular (CHC). Actualmente se cuenta con manejo farmacológico que evita y/o retrasa su progresión, siendo importante el vigilar los posibles efectos adversos y la calidad de vida que este manejo condicione al paciente.

Objetivo: Conocer los principales efectos adversos y calidad de vida en pacientes bajo nuevo régimen de tratamiento para manejo de Hepatitis C en HGZ No. 30, Mexicali B.C.

Material y métodos: Previa autorización por el Comité Local de Ética e Investigación y el director de la unidad, previo consentimiento informado, se realizará un estudio observacional, analítico, longitudinal en el período de diciembre 2020 a marzo de 2021 que incluirá pacientes de la Clínica de Hepatitis del HGZ 30 Mexicali con diagnóstico de Hepatitis C bajo tratamiento, a quienes se les aplicará cuestionario sobre calidad de vida EQ 5D y se interrogará sobre reacciones secundarias esperadas y no esperadas, se realiza reporte de aviso de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. Se analizará con estadística inferencial con medidas de tendencia central, porcentajes y frecuencias, utilizando el programa estadístico SPSS v.21.

Palabras clave: Hepatitis C, Calidad de vida, Harvoni, Epclusa, Mavyret, efectos adversos, antivirales de acción directa, AAD, COFEPRIS.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

La hepatitis C es una infección viral de hígado ocasionada por el virus de la Hepatitis C (VHC). Es un virus que cuenta con amplia variabilidad genética, lo que permite clasificarlo en genotipos (denominadas por números del 1-6) y subtipos (denominadas por una letra minúscula). La evolución del virus explica la distribución geográfica de los fenotipos, de forma que los 1,2 y 3 son más frecuentes en Norteamérica y Europa, el 4 es más habitual en medio oriente y 6 en sudeste asiático. (1)

Los mecanismos de transmisión son los parenterales: compartir jeringas utilizadas, hemotransfusiones, mala esterilización de equipo médico, inoculación por pinchazo con aguja, etc. y no percutáneos: Contacto sexual, exposición perinatal, entre otros. (2)

Los factores que determinan la persistencia del VHC incluyen: 1) Evasión de las respuestas inmunitarias por varios mecanismos víricos; 2) Inducción inadecuada de la respuesta inmunitaria innata; 3) Insuficiente inducción o mantenimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa; 4) producción de quasiespecies víricas, 5) inducción de la tolerancia inmunitaria. Aunque la respuesta inmunitaria es elemental para prevenir la persistencia del virus, en pacientes que no lo eliminan, la respuesta inmunitaria interviene en la destrucción de los hepatocitos y desarrollo de fibrosis. (3)

El VHC es responsable de un 20% de los casos de hepatitis aguda, la cual casi no se ve en la práctica clínica, siendo la mayoría de los casos asintomáticos. A los 7 a 21 días de la transmisión se vuelve detectable en sangre, dependiendo de la cantidad de inóculo y la vía de transmisión. Los escasos pacientes que llegan a desarrollar síntomas durante esta fase los manifiestan entre la semana 2 y 12 y estos resultan bastante inespecíficos: fatiga, náuseas, cefalea, dolor abdominal, hiporexia, febrícula, prurito, náuseas, la ictericia sólo es en menos del 50% de los pacientes, por lo que no resulta fácil el identificarlos en esta fase. Se desarrolla una hepatitis crónica en un 50-90% de los casos tras la infección aguda por VHC (4)

Factores de riesgo

Son múltiples los factores de riesgo a los cuales se asocia el adquirir esta enfermedad, dentro de los cuales destacan:

Tabla 1. Factores de riesgo para hepatitis C.
Hemotransfusiones y/o trasplante de órganos antes de 1995
Uso de drogas parenterales o nasales (desde uso único a abuso establecido)
Contacto a través de solución de continuidad con sangre de persona infectada
Punciones accidentales
Prácticas "generales" con punzocortantes no estériles (tatuajes, piercings, acupuntura, manicure, etc.)
Tratamiento o extracciones dentales sin adecuada higiene
Hemodiálisis, uso de viales multidosis
Personal de salud, así como personal de policía y bomberos
Endoscopia con toma de biopsia
Transmisión vertical
Promiscuidad (más común en hombres que tienen sexo con hombres)
Hemofílicos
Población en estancia en hospital psiquiátrico, casa de retiro o confinado a cárcel
VIH o VHB seropositivos
5 .Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. Ann Hepatol. 2015;14: S5–48.

Al disminuir los casos de hepatitis C relacionados con transfusión en México es de esperarse que aumenten en importancia como factores de riesgo la transmisión nosocomial y el uso de drogas vía intravenosa o vía intranasal (5).

Epidemiología

Se dice que un aproximado de 71 millones de personas son las portadoras de infección por hepatitis C, generando así una prevalencia a nivel mundial del 2.3% y 1.5%,

siendo el Mediterráneo oriental y Europa las más afectadas y se presenta en forma epidémica de manera principal en regiones de África y del Pacífico Occidental. (6)

Se conoce que este virus es causante del 27% de los casos de cirrosis y 25% de los casos de carcinoma hepatocelular a nivel mundial. De manera anual se reportan entre 3 a 4 millones de nuevos casos y más de 350 defunciones por esta enfermedad. (7)

En México, según el último reporte de ENSANUT (2016) se reporta una seroprevalencia de 0.27%, esto en una población mexicana de 15-49 años, la cual incrementa a 0.3% si se considera solo la población de 20-49 años. 62% corresponden a casos diagnosticados y atendidos por ISESALUD, un 33% por IMSS y 5% restante en otras instituciones.

Aproximadamente se presentan 2,290 casos nuevos a nivel nacional y en Baja California el promedio anual es de 412 casos (18.8% del total nacional), no obstante, en el último boletín epidemiológico se reporta un total de 204 casos en la entidad, esto quizá dado a los programas de manejo establecidos para la enfermedad. (8)

Hablando de lo local, en el estado los últimos datos reportados refieren un total de 204 casos nuevos en todo el estado hasta 2017, lo cual representa una moderada disminución respecto a años previos, sin embargo, sigue siendo la mayor prevalencia por estado en el país. (9)

En cuanto a genotipo, se ha reportado el genotipo 1 como el más prevalente en México representando aproximadamente 70.5% de las infecciones por VHC, seguido por el genotipo 2 representando un 23%, genotipo 3 con 6% y genotipo 4 solo un 0.4% de todos los casos, siendo este caso importante a fin de determinar la terapéutica necesaria para el paciente en cuestión.(1)

Diagnóstico

El diagnóstico del estado agudo como el crónico se basa en la detección de ARN del VHC mediante un método molecular sensible y su relación con la clínica. Los anticuerpos anti-VHC se detectan mediante ELISA, pero pueden dar falsos negativos en estadio agudo temprano y pacientes inmunosuprimidos. El diagnóstico de la fase aguda puede realizarse con seguridad solo si la seroconversión a anticuerpos anti-VHC puede

ser documentada, ya que existe un marcador serológico que pruebe que la infección por VHC está en fase aguda de novo. No todos los pacientes infectados tendrán anti-VHC positivo al diagnóstico, en estos casos se sospecha positividad si los signos y síntomas son compatibles con hepatitis C aguda (ALT >10 veces el límite superior, ictericia) y ausencia de enfermedad crónica hepática u otras causas de hepatitis aguda y/o si se puede identificar una posible fuente de transmisión.

El diagnóstico de la fase crónica se basa en la detección de anticuerpos anti VHC y ARN de VHC y en la presencia de signos biológicos o histológicos de hepatitis crónica, de ser infección reciente el aclaramiento viral espontáneo es poco común más allá de 4 o 6 meses de infección. A partir de ese período se puede realizar el diagnóstico de hepatitis C crónica. (5)

Una vez contando con el diagnóstico, es necesario ofrecer un tratamiento al paciente basado en el genotipo identificado y otros aspectos clínicos entre los que destaca el grado de fibrosis y cirrosis. A pesar de que se ha considerado a la biopsia hepática como el estándar de oro de referencia para determinar el diagnóstico histológico y con ello dar una escala pronóstica y orientar tratamiento, se sabe que es un estudio con múltiples limitaciones, como el ser invasivo, costoso, con alto riesgo de error en colección y toma de muestra y amplio margen de discrepancia entre quienes interpretan resultado (10), por lo que se cuenta en la actualidad con dos modelos bioquímicos que ofrecen índices predictivos de alta utilidad, siendo uno de ellos el FIB4, en el cual se considera el recuento plaquetario, valores de AST, ALT y edad del paciente y APRI que se basa en una relación entre AST y ALT y recuento plaquetario, lo cual nos ofrece valores que permiten predecir el nivel de fibrosis y cirrosis, basándose en la elevación de AST sérica al reducir su depuración hepática, daño mitocondrial y alteración en función plaquetaria. (11)

Objetivos y metas de la terapia para VHC

La meta inmediata del tratamiento del VHC es la respuesta viral sostenida (RVS), lo cual se define como la ausencia persistente del ARN del VHC por lo menos 12 semanas después del término del tratamiento. Es un marcador de curación de la infección por VHC y al momento ha mostrado ser perdurable en más del 99% de los

pacientes tratados con interferón (evaluado por un período de 5 años) sin embargo con los nuevos medicamentos aún no ha sido evaluado durante un período tan amplio de tiempo, sin embargo, se espera sea la misma respuesta.

La curación de la infección por VHC también reduce los síntomas y la mortalidad derivada de las manifestaciones extrahepáticas graves relacionadas a la infección crónica por VHC. En pacientes con fibrosis avanzada se relaciona a una disminución en la tasa de descompensación hepática en el desarrollo del hepatocarcinoma y en la mortalidad. (12)

Costo de la enfermedad

En un artículo realizado en países sudamericanos (Argentina, Colombia, Venezuela y Uruguay) en 2015, apoyado por la WHO, se determinó por técnica de micro costeo, (involucrando costo de medicamentos, manejo ambulatorio, seguimiento de rutina, exámenes de laboratorio y diagnósticos y manejo de eventos adversos en relación al tratamiento), arrojando un gasto anual individual entre los 569 hasta 1442 dólares, tratándose en su mayoría de pacientes "Naive", es decir, sin tratamientos previos y con grado de fibrosis moderado únicamente. (13)

Una manera de clasificar al paciente con Hepatitis C es mediante el sistema Child-Pugh considerando el aumento de costos por el desarrollo de cirrosis por progresión de la enfermedad. En el INCMNSZ se hizo un estudio que involucró 1,044 pacientes en quienes se calculó costos de la atención del paciente con enfermedad avanzada, en su mayoría pacientes sin tratamiento o quienes lo iniciaron de manera tardía o con irregularidades o pobre respuesta, con lo que se pudo determinar que el paciente con clasificación C en escala de Child- Pugh, es el que presenta una mayor morbilidad y con ello requiere más procedimientos diagnósticos, terapéuticos, consumo de fármacos, consulta ambulatoria, hospitalización y en muchos casos hasta trasplante hepático lo que eleva por mucho los costos para su atención (14)

Hepatitis C y calidad de vida

La calidad de vida es un concepto bastante amplio que, en el ámbito de la salud, la OMS lo ha podido conceptualizar como " La percepción que un individuo tiene de su

lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes” Es un concepto que está influido por la salud física del sujeto, estado psicológico, nivel de independencia, relaciones sociales y relación con el entorno. (15) Sin embargo, la necesidad de ser más puntual al momento de calificar este aspecto al tratarse de individuos con una condición médica, orillo a generar el concepto de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS, o en inglés: Health Related Quality of Life, HRQL).

A lo largo de los años, se han hecho comparativas de la percepción de la CVRS en individuos sanos y aquellos con diagnóstico de hepatitis C, siendo notorio el bajo puntaje en estos últimos al aplicar las diversas herramientas de abordaje con las que se cuenta actualmente.

Los síntomas considerados de impacto en CVRS en pacientes con hepatitis C son fatiga, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, mialgias y artralgias, desconociéndose aún en la actualidad los mecanismos biológicos y patogenicidad que los originan, contando como sospecha teórica la liberación de citoquinas proinflamatorias o la presencia directa del virus en SNC. De igual manera es conocido el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas (van desde crioglobulinemia mixta tipo 2, linfoma no Hodgking, porfiria cutánea tarda, etc.) que amplifican el deterioro del estado general del paciente. (16)

No obstante, estudios recientes concluyen que la variante que es “punto de corte” en la percepción de CVRS es la viremia, ya que esta ha sido comparada en grupos de pacientes evaluando diversos aspectos clínicos como lo es la respuesta viral sostenida (RVS) y el grado de fibrosis, encontrando que este último resulta ser variable no dependiente de la CVRS. (17)

El primer cuestionario elaborado para la evaluación de la CVRS fue el SF 36, sin embargo resultaba poco práctico ya que incluía demasiados ítems, por lo que se elaboró otro instrumento más sencillo para su aplicación: EQ-5D que si bien no es específico para el diagnóstico de hepatitis C Rowen et Al. se encargaron de hacer una comparativa concluyendo que esta última ofrece predicciones similares tanto en entorno hospitalario

como ambulatorio e independiente de las condiciones médicas respecto al SF 36 calificando como factible su utilización (18)

Farmacovigilancia

Es bien conocido que actualmente se cuenta con tratamiento para la hepatitis C que, en la mayoría de los casos, utilizado en etapas tempranas de la enfermedad ofrece una tasa de curación del 95% retrasando así la progresión y manifestación de secuelas como lo son la cirrosis y el hepatocarcinoma. (19)(20) No obstante, a pesar de contar actualmente con fármacos de nueva generación como son los Antivirales de Acción Directa (AAD), es de esperarse que puedan desarrollar en sus consumidores efectos secundarios que pueden generar detrimento en apego a tratamiento así como en calidad de vida, radicando en ello la importancia de que, como trabajadores de la salud, nos mantengamos pendientes de ellos y demos el abordaje y seguimiento pertinente. (21)

Hay dos aspectos importantes a los que hay que estar pendientes tras administrar un medicamento, el primero de ellos son las reacciones adversas, las cuales se definen desde 1972 por la OMS como "Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de una función fisiológica", y el otro que es parte principal de este estudio es el efecto secundario, definido como "Cualquier evento diferente de la acción terapéutica buscada (efecto clínico) que puede o no ser razón de retiro de terapia farmacológica" (22)

La seguridad de los medicamentos es una parte esencial de la seguridad de los pacientes. La OMS define 'farmacovigilancia' como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos. (23)

En México el programa de notificación voluntaria inició en el año de 1989 y posteriormente la secretaría de salud instituyó la farmacovigilancia dentro de las reformas del sector salud 1995-2000 con la consecuente creación del centro nacional de farmacovigilancia a través de la dirección general de control de insumos para la salud.

México se integra al programa internacional de monitoreo de medicamentos en 1999 por medio de COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), teniendo como finalidad recibir información de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, vacunas y dispositivos médicos así como evaluación, análisis y retroalimentación de la información, contando con un aviso de sospecha de reacciones adversas de medicamentos en el cual se reportan los datos del paciente, así como el fármaco (formulación, laboratorio de origen, lote, posología, farmacoterapia concomitante, clínica del paciente así como datos del informante). (24)

Tratamiento actual.

En México se cuenta actualmente con el consenso mexicano para el tratamiento de la hepatitis C, que en su más reciente actualización (2018) sigue algunas de las directrices ofrecidas por lineamientos internacionales (OMS, por ejemplo). (25)

Es importante saber que el virus tiene una persistencia del 54-86% y de ellos solamente un 2.6 a 42% de los casos evolucionará a un estadio de cronicidad y consecuentes cambios histológicos y clínicos que ameritarán tratamiento, (26) de manera que el consenso refiere como prioritario el tratamiento en todo paciente con infección crónica por VHC haya o no sido tratado previamente e independientemente de si presenta o no un estado de descompensación (exceptuando tratamiento con interferón) o sean o no candidatos a trasplante hepático, siendo indicado en quienes si son candidatos a dicho procedimiento, iniciar tratamiento en periodo post - trasplante (25)

La meta de tratamiento es lograr una Respuesta Viral Sostenida (RVS), es decir la presencia de una carga viral RNA del VHC indetectable a la semana 12 de tratamiento (27), la cual al momento ha sido la variable que ha determinado una importante mejoría clínica independiente de las demás características clínicas que pueda manifestar el paciente, incluso se sabe que pacientes que han desarrollado estados de cirrosis avanzada han ampliado por mucho la esperanza de vida tras la erradicación de carga viral y además brinda una mejor calidad de vida al paciente (28). De igual manera se considera parámetro de mejoría la ausencia persistente del VHC por lo menos 12 semanas posterior al tratamiento completo. (25)

Las principales manifestaciones identificadas tras la RVS son disminución de la fatiga, mejoría en la actividad física, regularizan niveles de aminotransferasas, así como retraso en progresión de fibrosis, la necesidad de trasplante hepático en estadios iniciales y disminuye los episodios de descompensación en estadios avanzados de la enfermedad y consecuente disminución de la mortalidad. (5)

Antivirales de acción directa

El desarrollo de los antivirales de acción directa vino a revolucionar el tratamiento en hepatitis C, trayendo consigo una alta efectividad a la resolución de la enfermedad, ya que ofrece manejos por periodos más breves, mejor tolerancia a las tomas y no es necesario el lidiar con las múltiples contraindicaciones para el inicio de tratamiento con interferón, de manera que se ofrece al fin una oportunidad al paciente con cirrosis descompensada requiriendo en este únicamente agregar ribavirina. (28)

Con estos fármacos se han reportado rangos de respuesta viral sostenida mayores al 90% sin importar el estadio de fibrosis en el cual se inicie la intervención farmacológica al paciente. Esto se considera una gran ventaja para el paciente bajo este tratamiento, ya que se asocia a una disminución del riesgo de descompensación hepática, necesidad de trasplante hepático y con ello disminuye la mortalidad por complicaciones hepáticas. Además, se ha identificado una disminución en el riesgo de desarrollo de novo de la enfermedad tras una RVS en pacientes sin cirrosis. (29)

No obstante a lo mencionado, los pacientes bajo estos nuevos regímenes de tratamiento no se encuentran exentos de llegar a manifestar efectos secundarios.

Dentro de las opciones de tratamiento se cuenta actualmente en el HRZ. No 30 con Mavyret (Glecaprevir/Pibrentasvir), Epclusa (Sofosbuvir/velpatasvir) y Harvoni (ledipasvir-sofosbuvir), bajo esquemas de tratamiento con una duración de 12 semanas. En lo que respecta a Mavyret un 80% de los pacientes presentan RVS a las 8 semanas de tratamiento, considerándose superior respecto a otros medicamentos, dependiendo el genotipo, estado de cirrosis, entre otras características del paciente, la duración del esquema puede ir de las 8 hasta las 12 semanas.

Los principales efectos adversos conocidos y reportados al momento se enlistan a continuación (19) (30) (31):

Mavyret	Epclusa	Harvoni
Reactivación de hepatitis B	Dolor torácico	Bradicardia grave
Riesgo de	Angioedema	Bloqueo cardíaco
descompensación hepática	Mareo	Fatiga
Insuficiencia hepática	Desvanecimiento	Cefalea
Cefalea	Rash cutáneo	Insomnio
Fatiga	Bradicardia	Náuseas
	Disnea	Diarrea
	Pérdida del estado de alerta	Tos
	Fatiga inexplicable	Mareos
	Cefalea	Mialgias
	Diarrea	Irritabilidad
	Tristeza, anhedonia	Angioedema
	Irritabilidad	Rash
	Pérdida del apetito	
	náuseas	
	Dificultad a la concentración	
	Insomnio	
	Rinofaringitis	
	Elevación de bilirrubinas	

Reporte de efectos adversos

El centro nacional de farmacovigilancia ofrece un formato de notificación estandarizado (formato para el aviso de sospecha de reacciones adversas de medicamentos COFEPRIS-04-017) que permite sea colectada información necesaria para la notificación de las reacciones adversas a medicamentos, eventos adversos así como cualquier otro

problema de seguridad relacionado con el uso de medicamentos y vacunas. Algunos de los datos son información personal del paciente para su identificación y datos relevantes de historia clínica, así como fecha de inicio y sintomatología que condiciona la sospecha, si presenta secuelas, datos del medicamento, fármacos concomitantes, datos y domicilio del informante.

Se dispone también de un sistema de gestión electrónico para compartir información a nivel nacional e internacional y cumplir el compromiso de fortalecer el programa internacional para el monitoreo y seguridad de medicamentos de la organización mundial de la salud. (32)

Evaluación de la Calidad de vida relacionada con la salud:

Cuestionario EQ-5D

El Cuestionario EQ-5D es un instrumento para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), es considerado estándar ya que se pretende valorar en conjunto diversos aspectos de la salud de individuo y genérico ya que no es específico de una enfermedad. Uno de los propósitos por el cuales fue realizado, es el ver reflejado sus resultados en una evaluación económica, ya que nos habla sobre la funcionalidad laboral del paciente. De igual manera ofrece una medida de salud auto percibida dando relevancia a las preferencias individuales del estado de salud y favorece a mejorar los sistemas de salud en cuanto a la elaboración de políticas de mejora sanitaria. (33)

La primer parte del instrumento es el sistema descriptivo y consta de 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor / malestar y ansiedad / depresión. Cada una es referida en escala del 1 al 5 según su gravedad y el entrevistado señala el que considera más similar a su caso, otorgando 4 cifras que nos permitirán dar una calificación al evaluado.

La segunda parte es la escala de EVA en la que el individuo puntúa su salud entre dos extremos, 0 y 100, peor y mejor estado de salud imaginables. (34)

Estos cuestionarios resultan con amplia versatilidad ya que dados sus resultados se pueden presentar de distintas formas. Una manera práctica de interpretarlos es

basándose en los principios de la clasificación de cambios en la salud de Pareto (the Pareto Classification of Health change, PCHC) en el cual se espera que el estado de salud sea mejor en por lo menos una de las dimensiones estudiadas y no haya empeorada en otra, y se considera peor si por lo menos una de las dimensiones es peor o empeora respecto a un estado previamente evaluado, otorgando así 4 posibilidades distintas del estado de salud: "el estado de salud es mejor", "el estado de salud es peor", "el estado de salud es exactamente el mismo", " los cambios en el estado de salud son mixtos, mejoró una dimensión, pero empeoró otra". (35)

ANTECEDENTES

Un estudio realizado por Raguza et al (2018) se otorga importancia a la evaluación de la calidad de vida como indicador clave en condiciones crónicas en las que no solo es necesario el aumentar el promedio esperado de vida, sino también la calidad de esta, evaluando así el estado de salud en los pacientes con hepatitis C bajo tratamiento independientemente fuera manejado con interferón o terapia libre de interferón (en este caso, con los Antivirales de acción directa. Su estudio es enfocado en evaluar de manera comparativa ante el uso de los dos tipos de terapéutica la percepción en calidad de vida utilizando como herramienta principal el cuestionario EQ-5D y la escala visual análoga, percibiendo así valores negativos en pacientes tratados con interferón al contrario que los esquemas de nueva generación como lo son los antivirales de acción directa sugiriendo estos últimos como una mejor opción de tratamiento para el paciente. (36)

En un artículo publicado en la revista de psiquiatría y salud mental, se reporta un estudio realizado aceptado en junio de 2018 en el cual se habla sobre el efecto de los síntomas psiquiátricos y calidad de vida sobre el desempeño cognitivo en el VHC, en el cual se reporta que es ya conocida una alteración a nivel cerebral, afectando región frontoestriatal condicionando manifestaciones extrahepáticas como fatiga, anhedonia, ansiedad, insomnio y depresión, y disminución de la función cognitiva que se manifiesta por un descenso en las funciones instrumentales de la vida diaria y la autonomía al realizar actividades físicas diarias y afecta a la memoria verbal, haciendo hincapié en la importancia de la evaluación de calidad de vida percibida por el paciente con el diagnóstico y tratamiento para hepatitis C.(37)

En un estudio realizado en Colombia entre los años 2016 y 2017 se estudió por medio del cuestionario SF 36 la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con hepatitis C y por medio de análisis estadístico se determinaron las variantes de peso que condicionaron peores puntuaciones en calidad de vida siendo estas la edad, género y cirrosis hepática es decir, a mayor edad, en género femenino y estadio de fibrosis más avanzado el puntaje fue peor (38)

Rui Huang y colaboradores aplicaron el EQ-5D en población china con infección crónica de hepatitis C para identificar la existencia de un deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud así como encontrar una relación entre esto y los factores clínicos más relacionados a la enfermedad, determinando que son los síntomas de discomfort, el perfil de la enfermedad (estadio de fibrosis, hiporexia, fiebre, etc.) y la depresión los que mayor relación tienen con un bajo puntaje en los cuestionarios aplicados, enfatizando en la importancia de un manejo integral y óptimo del paciente con hepatitis C a fin de mejorar calidad de vida. (39)

En la era previa a los antivirales de acción directa (AAD), se disponía de la combinación Interferón pegilado + Ribavirina, (la combinación generaba astenia, prurito, sintomatología gastrointestinal, insomnio, cefalea principalmente) refiriéndose en diversos artículos, entre los cuales está el de Mortillas y colaboradores, quienes evidencian que, la ribavirina en combinación con otros fármacos independientes del interferón, como los AAD, presenta menor toxicidad lo que se manifiesta en la disminución de efectos adversos señalándose como persistentes anemia, fatiga e insomnio, sin embargo no se encuentra una relación en la tasa de abandono en pacientes con o sin uso de ribavirina. (40)

Vergara y colaboradores reportaron en un análisis realizado en pacientes bajo tratamiento con interferón pegilado + ribavirina la importancia de los efectos adversos, ya que de ello depende en gran parte el cumplimiento o abandono al tratamiento y con ello una disminución del desarrollo de una respuesta viral sostenida así como disminución en la percepción de calidad de vida del paciente. Algunos de los principales efectos adversos manifestados fueron (en 13.7%) de tipo psicológicos (ansiedad,

depresión, insomnio, brote psicótico, etc.), los digestivos 6.4% (epigastralgia), metabólicos 1.3% (hipo e hipertiroidismo). (41)

En un estudio realizado en 2017 se evalúa el impacto del tratamiento de la hepatitis C con los antivirales de acción directa (AAD) en el contexto del carcinoma hepatocelular (CHC) como complicación principal, concluyendo que estos presentan una respuesta viral sostenida de más del 90% en los pacientes tratados, ofreciendo una mejoría en el estado general del paciente con hepatitis C, incluso aquellos con estadios de fibrosis avanzados, en quienes se logra limitación en la progresión, se disminuye el riesgo de descompensación hepática, requerimiento de trasplante y de manera general disminuye la morbi-mortalidad por esta patología y con ello es evidente la mejoría en percepción de calidad de vida, y como último, recomendando que en pacientes con el diagnóstico ya establecido de CHC y haya sido realizada ablación se administre posterior a esto tratamiento con AAD y llevar monitoreo con imagen de ultrasonido y valores de alfafetoproteína para descartar progresión de daño hepático. (29)

Younossi et al. estudiaron la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en los pacientes sometidos a tratamiento con AAD relacionándolo con la funcionalidad laboral, dando relevancia como limitantes a la actividad necesaria complicaciones esperadas como la crioglobulinemia tipo 2, porfiria cutánea, fatiga y síntomas neuropsiquiátricos (insomnio, ansiedad, depresión) así como también el estadio de fibrosis inicial que presentaba el paciente siendo este último aspecto sin relación a la percepción de CVRS posterior a la toma de medicamentos, al contrario que los síntomas neuropsiquiátricos principalmente. De igual manera se encontró una relación importante de mejoría en aquellos pacientes tras presentar una RVS, concluyendo así en que es importante el ofrecer este tratamiento a los pacientes con hepatitis C independientemente de su estadio de fibrosis para mejorar percepción de CVRS y con ello productividad laboral dando lugar a un excelente resultado integral en beneficio del paciente y la sociedad. (17)

En un estudio realizado en España en 2016 se reportó en pacientes tratados con antivirales de acción directa, lo conocido como experiencia autorreferida, lo cual se define como: La medida basada en la información proporcionada por el paciente sobre su

estado de salud en ausencia de interpretación clínica especializada. En él se interrogan los síntomas principales que manifiesta el paciente bajo este régimen farmacológico, esto dado a las ya conocidas interacciones farmacológicas, así como preferencias del paciente reflejadas en calidad de vida percibida, adherencia, satisfacción tanto al llevar como terminar tratamiento concluyendo que, a pesar de ser menores las contrariedades respecto a fármacos utilizados anteriormente (como es el caso de interferón), resulta importante evaluar los aspectos mencionados a fin de generar en el paciente una mejor percepción de calidad de vida relacionada con la salud, cuidando así tanto el aspecto físico como emocional y con ello mejorar las expectativas de curación al mejorar la adherencia.(21)

Hórvath et al. En 2017, compararon los síntomas depresivos con la calidad de vida, procurando encontrar relación en base a un estudio que implicara correlación con las variables sociodemográficas y variables clínicas. Aspectos como la depresión fueron evaluados por medio del cuestionario de Beck con una cohorte de 60 pacientes con el diagnóstico de infección por VHC, encontrándose como resultado una menor percepción de la calidad de vida en pacientes con depresión, y encontrando diferencias en cuanto a género, siendo peores resultados en mujeres y edad al encontrar que a mayor edad, peor percepción de calidad de vida. En base a ello se concluyó que otra de las medidas, además de manejo para reducir carga viral es la de control de enfermedades mentales para una mejoría integral de los pacientes. (42)

JUSTIFICACIÓN

La hepatitis C es un problema de salud que, desde años atrás ha ocupado una amplia importancia puesto que condiciona un aumento en la morbimortalidad de quienes la padecen. Según la OMS 1.4 millones de personas en el mundo la padecen y cifras locales, de acuerdo con el último boletín epidemiológico (semana 47, 2019) reporta un total de 2,135 nuevos casos reportados en nuestra entidad, quedando entre los primeros lugares dentro del país. (43)

Los lineamientos del 2018 dictados por la OMS recomiendan el uso de los Antivirales de acción directa (AAD) en todo paciente mayor de 12 años de edad con infección crónica por hepatitis C, los cuales presentan rangos de respuesta viral

sostenida del 90% independiente de las características iniciales del paciente, (43) sugiriendo recalcar en la importancia de hacer saber al paciente que su uso se asocia a una disminución de las complicaciones esperadas de la enfermedad, incluyendo disminución en mortalidad y mejoría en percepción de calidad de vida. (29) reduciendo costos al no permitir la progresión de la enfermedad a estadios graves como el desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular. (14)

La evaluación de la percepción de calidad de vida en pacientes con enfermedades crónicas y como es el caso, bajo nuevos esquemas de manejo, resulta de suma importancia, pues nuestra labor como médicos no es únicamente el aumentar la longevidad de nuestros pacientes, sino también mejorar la calidad de vida, y todo esto verse en un contexto a fin de conocer el verdadero impacto de la enfermedad en el medio, facilitar estudios de costo-efectividad que guíen la toma de decisiones en cuanto a terapéutica con un adecuado apego a tratamiento (2)

La seguridad del paciente se considera un principio fundamental de la atención en salud (23). Dentro de las 8 acciones esenciales para la seguridad del paciente publicadas en el diario oficial de la federación, encontramos como relevante a este tema la número 3 que es sobre la seguridad en el proceso de medicación, tanto paciente hospitalizado como ambulatorio lo cual va directamente en relación al mantenernos pendientes de cualquier efecto adverso o reacción secundaria que se manifieste tras la administración de un medicamento a fin de evitar alguna complicación, secuela u otro evento inesperado. (44)

La vulnerabilidad de este estudio radica en la posibilidad de que la muestra disminuya por abandono de tratamiento ya que es de esperarse se manifiesten efectos adversos, así como otros factores de riesgo (toxicomanías, pobre red de apoyo, situaciones económicas) por lo que el paciente pueda abandonar tratamiento y con ello disminuya la muestra.

Se trata de un estudio factible ya que no implica riesgos a la salud del paciente, es de costo mínimo y se cuenta con la población, infraestructura e insumos necesario para ser llevado a cabo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Hepatitis C es un problema de salud considerado de suma relevancia dado su impacto tanto biológico como económico. La enfermedad por sí sola no es la única causa de la sintomatología del paciente que la padece, sino que también es conocido el desarrollo de efectos adversos a lo largo del tratamiento.

Años atrás se disponía únicamente de interferón pegilado, sin embargo, este presentaba múltiples contraindicaciones incluso para inicio de terapia y efectos adversos más frecuentes respecto a los AAD, los cuales por igual no exentan al paciente de desarrollar, por más leve que estos puedan presentarse. (45)

Es importante identificar el desarrollo de efectos adversos y la calidad de vida percibida por los pacientes bajo nuevos esquemas de tratamiento para poder garantizar al paciente una seguridad en su tratamiento y con ello una directriz hacia una atención integral y eficiente en cuanto a servicio y costos.

Es por ello que surge la siguiente pregunta de investigación:

“¿Cuáles son los efectos adversos y la calidad de vida en pacientes con tratamiento para Hepatitis C en HGZ No. 30 Mexicali, BC.?”

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar cuáles son los principales efectos adversos y calidad de vida en pacientes bajo nuevo régimen de tratamiento para manejo de Hepatitis C en HRZ No. 30

Objetivos específicos:

- Evaluar diferencias en la percepción de calidad de vida en pacientes con hepatitis C sometidos a nuevo régimen de tratamiento en la semana 0, 8 y 12 utilizando el cuestionario EuroQol 5 y escala de EVA
- Describir características de la enfermedad que presenten al inicio del tratamiento como son la carga viral, valor de fibroescan, coinfección, y tratamiento previo.
- Identificar factores de riesgo en pacientes bajo tratamiento.
- Identificar comorbilidades previas al inicio del tratamiento por Hepatitis C.
- Identificar los principales efectos adversos desarrollados en el paciente a lo largo del tratamiento
- Identificar los principales alteraciones de laboratorio durante el tratamiento farmacológico
- Determinar si existe una relación entre los efectos adversos y el abandono de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Tipo de estudio: Observacional, analítico, prospectivo, longitudinal.

Población de estudio:

Pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C que acuden para tratamiento y seguimiento a la clínica de hepatitis C del HGZ No 30 en Mexicali, BC. Y que se encuentren bajo tratamiento con los nuevos esquemas de manejo.

Lugar de estudio:

HRZ No 30 del IMSS Mexicali, B.C.

Periodo de estudio:

Diciembre 2020 a Marzo de 2021.

Muestreo:

No probabilístico

Tamaño de muestra

Se incluirá a todos los pacientes adultos con diagnóstico confirmado de hepatitis C bajo tratamiento con los nuevos esquemas de manejo y que acepten de manera voluntaria.

Criterios de selección

De inclusión:

Pacientes adultos que cuenten con diagnóstico de hepatitis C confirmado y que tras diagnóstico inicien de vez primera y estén llevando el tratamiento para hepatitis C en el HGZ. No 30 del IMSS en Mexicali Baja California, y que acepten participar en el estudio planteado previa firma de consentimiento informado.

De Exclusión

Pacientes con diagnóstico de enfermedades mentales diagnosticadas previas al diagnóstico de hepatitis C

De eliminación

Pacientes que no continúen seguimiento clínico en el HGZ No. 30 IMSS

Procedimiento:

Prevía autorización por el Comité Local de Investigación y del director del hospital (Anexo 2), se realizarán tres etapas:

Primera etapa: Identificar los pacientes adultos con diagnóstico de hepatitis C que acuden a la consulta de hepatitis y se les hará la invitación a participar en el estudio planteado, y al aceptar se les solicitará firma de consentimiento informado donde se le explicarán riesgos y beneficios de su participación y ya que firmen y se les citará en el consultorio 21 de la torre de especialidades del HGZ. No 30 para una entrevista, en la que se colectarán datos para la historia clínica y se le realizará cuestionario de calidad vida (EQ-5D-5 L y escala visual análoga) antes de que inicie tratamiento, y allí mismo se revisará el expediente del paciente para captura de datos de diagnóstico.

Se colectará de los expedientes datos generales de historia clínica para identificación del paciente (género, edad, factores de riesgo interrogados en historia clínica, antecedentes personales patológicos), así como valores diagnósticos y de control: carga viral, clasificación del estado de fibrosis (fibroscan o metavir), laboratorios generales (pruebas de función hepática, química sanguínea, tiempos de coagulación, EGO, electrolitos), reporte de ultrasonido de los pacientes y se vaciarán los datos en una hoja de datos de Excel, incluyendo valores laboratoriales y de imagen necesarios para el

diagnóstico y estadificación así como el tratamiento al cual sean candidatos por sus antecedentes.

Segunda etapa: En consultas subsecuentes ordinarias para prescripción de fármacos (las cuales se programarán cada 4 semanas) se interrogará la sintomatología manifestada en ese período, de manera intencionada buscando posibles efectos adversos generados por el tratamiento (descritos y no descritos en la información de prescripción de cada medicamento), se realizará búsqueda intencionada de signos clínicos y en caso de manifestarlos se llenará formato de aviso de reacciones adversas y se entregará al comité de farmacovigilancia del HGZ No. 30. Así mismo, se instruirá al paciente a que reconozca los signos y síntomas de alarma, y quedará con cita abierta a la consulta en caso de manifestar algún síntoma o dato de alarma siempre y cuando este no comprometa la vida y de ser así, se presente de manera inicial en servicio de urgencias del HGZ No 30. Todo esto con la intención de que estos efectos secundarios y/o reacciones adversas sean identificadas a tiempo para realizar acciones pertinentes procurando un mayor bienestar y funcionalidad en el paciente, pretendiendo, además, un mejor apego a tratamiento y resolución de la enfermedad.

Tercera etapa: Al completar el tratamiento individualizado del paciente se realizará de nueva cuenta el cuestionario de calidad de vida (EQ-5D-5 L y escala visual análoga) así como la recolección de datos con relación a efectos adversos manifestados por el tratamiento, los resultados se vaciarán en una hoja de cálculo de Excel y se hará uso de la calculadora del cuestionario para sacar el índice de percepción en calidad de vida. Posteriormente se vaciará la información en una hoja de recolección de datos (Anexo 3) para después ser analizada en el programa estadístico SPSS v.21.

Instrumentos de Medición:

Los instrumentos elegidos para realizar este protocolo fueron elegidos por varios aspectos como lo son la facilidad para resolverse incluso por el paciente solo, la relación costo-beneficio en investigación y cuentan con una consistencia y constructo que otorgan fiabilidad y validez a ambos y con ello al índice que se obtiene de esas calificaciones.

1. EQ-5D. Consiste en dos páginas que incluyen el cuestionario referido (EQ-5D), el cual consta de un sistema descriptivo que comprende 5 rubros: Movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor/discomfort y ansiedad/depresión, y estos a su vez se evalúan en 5 niveles: sin problemas, leves problemas, moderados problemas, severos problemas y extremos problemas. El paciente dará un nivel a cada rubro según su propia percepción al momento de ser evaluado (1, 2, 3, 4 o 5) lo cual da como resultado una serie de números, de los que a mayor valor, es peor la percepción de calidad de vida en el paciente.
2. Escala de EVA. Este instrumento se puntúa en escala de 0-100 implicando peor a mejor estado de salud imaginable por el paciente.
3. Hoja de recolección de datos. En ella se incluyen datos generales del paciente, así como las variables operacionales a fin de obtener resultados sistematizados para facilitar el análisis y relación de ellos.

Operacionalización de las Variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Valor
Edad	Es tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad identificada a través de la cartilla de salud y citas medicas	Cuantitativa discreta	Número de años
Sexo	Conjunto de características fisiológicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer	Fenotipo del paciente identificado a través del expediente clínico	Cualitativa nominal	1:hombre 2: mujer
Ocupación	Actividad que se realiza como trabajo o profesión	Actividad laboral referida por el paciente	Cualitativa nominal	1. Ama de casa 2. Obrero 3. Meretriz 4. Profesionista 5. Empleado 6. Desempleado o 7. Estudiante
Factores de riesgo	Circunstancias o situaciones que aumentan las probabilidades de que una persona contraiga una enfermedad o problema de salud	Factor de riesgo identificado en expediente clínico para contraer la enfermedad	Cuantitativa nominal	1. Drogas IV 2. Hemotransfusión 3. Promiscuidad 4. H/H 5. Tatuajes
Carga viral	Cuantificación de infección por virus. Se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en fluidos corporales	Cuantificación viral detectada por laboratorio y registrada en el expediente clínico	Cuantitativa Continua	Unidades internacionales por litro (UI/L)
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos que ocurren en una persona además de un trastorno o enfermedad primaria	Circunstancias de salud referidas y registradas en el expediente clínico del paciente	Cualitativa nominal	1. DM 2. Obesidad 3. Varices Esofágicas 4. Hiperlipidemia 5. Hígado graso 6. Ansiedad

				7. Depresión 8. Sin comorbilidad es agregadas
Tratamiento previo	Conjunto de medios de cualquier clase (en este caso: farmacológicos) cuya finalidad es la curación de síntomas y/o enfermedades, y en este caso, llevados previo a tratamiento motivo del estudio actual	Esquema antiviral recibido para el manejo de Hepatitis C, otorgado en periodo previo al inicio del estudio y consignado en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase (en este caso: farmacológicos) cuya finalidad es la curación de síntomas y/o enfermedades	Esquema de tratamiento antiviral prescrito por medico infectólogo, consignado en expediente clínico	Cualitativa Nominal	1: Harvoni 2: Epclusa 3: Mavyret
Fibrosis	Desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo o reactivo. Se evaluará por medio de los índices Fib4 y APRI	Valor otorgado por índice Fib4 y APRI reportado en el expediente clínico que determina la presencia o ausencia de Fibrosis	Cualitativa Ordinal	1. F0 2. F1 3. F2 4. F3 5. F4
Coinfección	Estado en el cual el paciente está infectado por dos agentes o más, considerando como relevantes por repercusiones severas Hepatitis B y VIH	Coinfección identificada en el expediente clínico, (Infección activa)	Cualitativa Nominal	1. VHB 2. VIH 3. Ambas.
Síntomas Efectos adversos	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales	Signo o síntoma referido por el paciente o identificado durante la consulta en relación al tratamiento antiviral	Cualitativa nominal	1. Cefalea 2. Náuseas 3. Mialgias 4. Artralgias 5. Caída del cabello

	para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento	y reportado en formato de efectos adversos		6. Pérdida de visión 7. Osteopenia 8. Insomnio 9. Fatiga
Efectos adversos manifestados por cambios en laboratorio	Cualquier alteración respecto a valores normales esperados en cifras de laboratorio obtenidas	Interpretación de valores detectados por laboratorio y registrados en expediente clínico que implique(n) alteración en parámetros normales esperados	Cualitativa nominal	1.- leucopenia/leucocitosis 2.- trombocitopenia 4.- Hiperuricemia 5.- Hiperbilirrubinemia 6.- Transaminasemia 7.- anemia 9.- Alt. hidroelectrolíticas
Calidad de vida Relacionada con la salud	la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones	Valores correspondientes a percepción de calidad de vida, obtenidos mediante cuestionarios EuroQol 5D y escala EVA	Cualitativo nominal	Eq5D: 1. Sin problemas 2. Algunos problemas 3. Incapacitado a realizar la actividad
			Cuantitativa continua	Valor 1-100
Abandono a tratamiento	Omisión subsecuente de la toma de medicamentos por decisión propia del paciente por un período de dos semanas	Situación reportada en expediente clínico en la que el paciente omite de manera subsecuente la toma de medicamentos por periodo de dos semanas o más	Cualitativa dicotómica	1. Abandono 2. No abandono

Análisis Estadístico

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas incluyendo medias y medianas, desviación estándar y rangos intercuartiles. Para datos cualitativos se realizará un análisis de frecuencias y se reportarán porcentajes.

La hipótesis nula de no cambio en la percepción de calidad de vida por el paciente, medida a través de la aplicación de los instrumentos EQ-5D y EVA, al inicio y a las 8 semanas, se evaluará de aplicar la prueba de t de Student para muestras pareadas, cuando la distribución de los resultados sea normal. En caso de que los resultados muestren una distribución no normal, se utilizará la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas. Se considerará estadísticamente significativo (rechazo de la hipótesis nula) cuando $P < 0.05$.

La presencia de relación entre los efectos adversos y el abandono al tratamiento se determinará de aplicar el estadístico Chi-cuadrada en tablas de contingencia 2 x 2.

El análisis se realizará utilizando el paquete estadístico SPSS ver 24.

Aspectos Éticos:

El presente estudio se efectuará en apego a la Declaración de Helsinki de 1975 y siguiendo los lineamientos establecidos en el artículo 98 de la Ley General de Salud en atendiendo a los principios básicos para la investigación médica en seres humanos, así como el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y los lineamientos del manual de procedimientos para la evaluación, registro y seguimiento de proyectos de investigación en salud que se realizan en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El protocolo se considera de riesgo mínimo conforme el artículo 17 categoría II, de la Ley General de Salud en Materia de Investigación debido a que es acorde a “medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65”.

Otro aspecto relevante es la emisión de la Carta de Ottawa, la cual se realizó el 21 noviembre de 1986, en donde se establece como objetivo "Salud para Todos en el año 2000.", se pretende continuar haciendo énfasis en toda circunstancia sobre la importancia de la promoción de la salud y que el paciente cuente con todos los medios necesarios y posibles para el control de la misma.

Este estudio será sometido a aprobación por el Comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y bajo la autorización del director del HGZ no. 30. (Anexo 3). Así mismo se requiere de la aprobación por escrito de los pacientes involucrados mediante la firma de consentimiento informado conforme a la normativa IMSS previa identificación de los pacientes con identificación oficial y/o tarjeta de IMSS para verificación de identidad. (Anexo 4), cabe mencionar que se respetará en todo momento y lugar, la confidencialidad del paciente. Este protocolo se llevará a cabo en función de los principios de bioética tales como autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos

Investigador Principal: Martha Viviana Solorio Sandoval

Investigadores Responsables: Vanessa Joanna Caro

Asesor Temático: Aranzazú Briseño Rodríguez

Asesor Metodológico: Alberto Barreras Serrano

Recursos Materiales

Se cuenta con todos los recursos materiales en la Clínica de hepatitis C y en el laboratorio de la unidad para realizar el estudio.

- Hojas blancas
- Equipo de computo
- Solicitudes de laboratorio
- Reactivo para antígeno del virus de la Hepatitis C
- Reactivos para pruebas de función hepática, tiempos de coagulación y biometría hemática

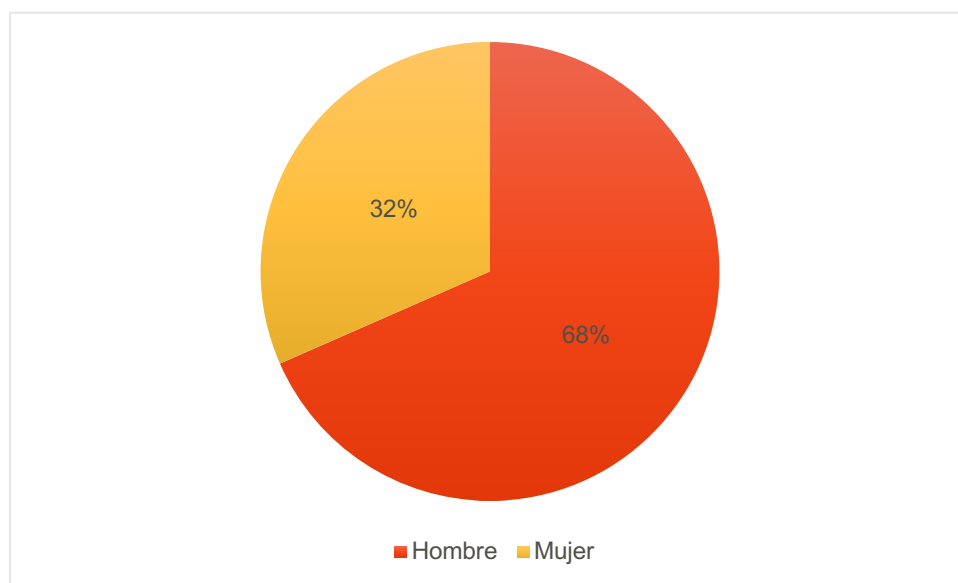
- Equipo para determinación de carga viral
- Equipo para determinación de genotipo de hepatitis C
- Equipo de fibroscan
- Equipo de ultrasonido

Recursos financieros

No se requiere de financiamiento agregado ni genera costo adicional alguno a la unidad. Los gastos resultantes de la investigación serán cubiertos por el investigador principal por lo cual es factible realizar el presente estudio.

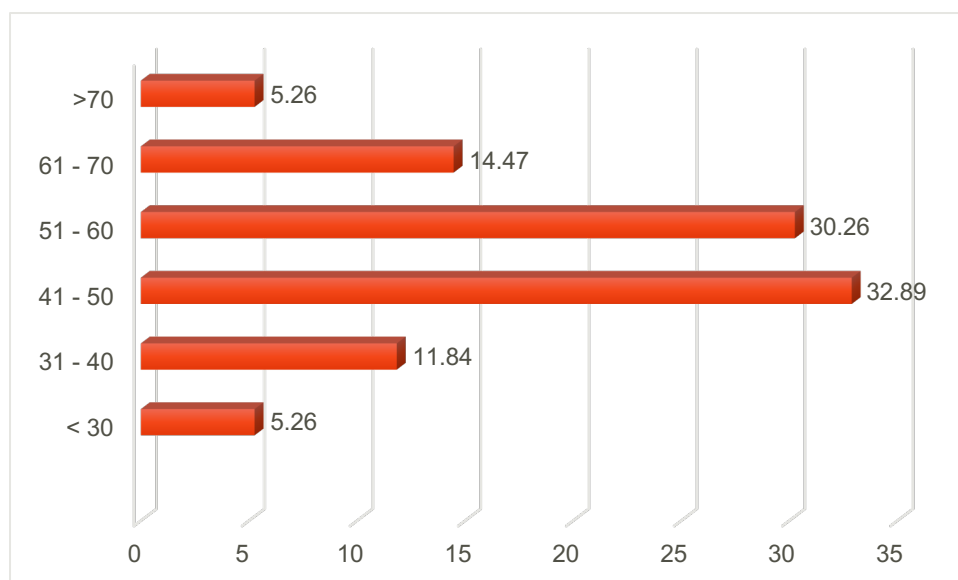
Resultados

Un total de 76 pacientes asistentes a la consulta de clínica de hepatitis C, en HRZ. No. 30 resultaron con criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. De este total corresponden en su mayoría hombres, con una frecuencia de 52 (68%) correspondiendo 24 pacientes (32%) a mujeres (gráfica 1)



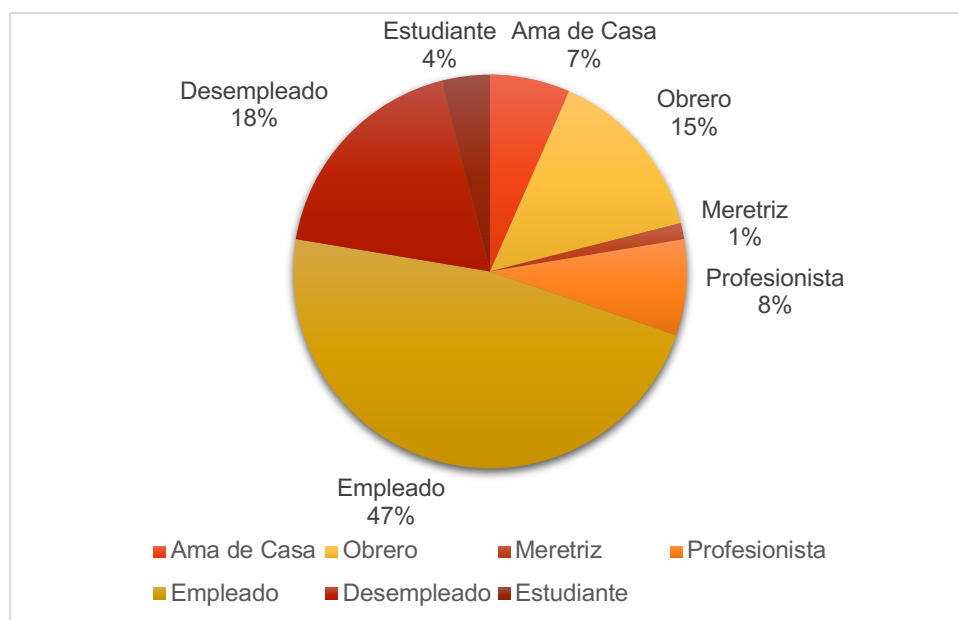
Gráfica 1. Género

En cuanto a distribución etaria, se presentaron edades con una media de 51 años, con desviación estándar de 11.38, y un rango mínimo de 25 y máximo de 76 años. Agrupando las edades por grupos etarios de 10 años (en extremos menor a 30 y mayor a 70), predominando así el correspondiente a los 41 – 50 años, con una frecuencia de 11, correspondiente al 32.89%, secundado por el de 51 – 60 con una frecuencia de 23 (30.26%) y como tercer posición el de 61-70 años (Frecuencia 11, equivalente 14.47%). (Gráfica 2)



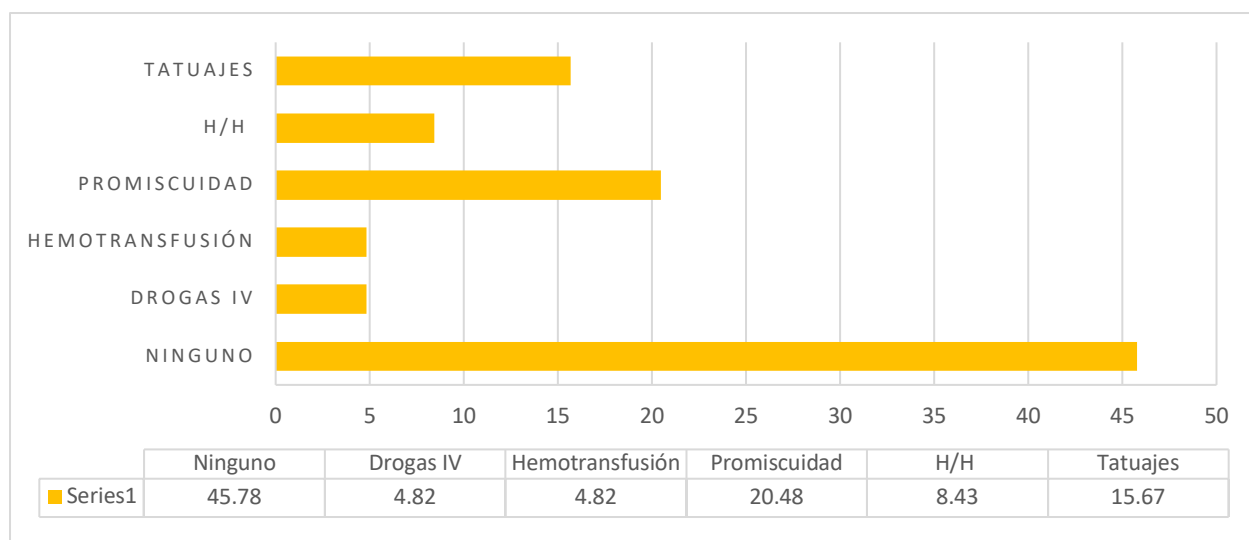
Gráfica 2. Grupo Etario (años)

En cuanto a ocupación, la mayoría de la población en estudio es empleado (se incluyeron en este rubro vendedores, meseros, personal de limpieza, cajeros, repartidores y/o choferes, por citar algunos) con una frecuencia de 36 (47%). Continuado por un grupo de desempleados (derechohabientes por ser familiares de asalariado) correspondiendo a 14 individuos (18%), y en tercer lugar los obreros (empleados de fábricas, líneas de producción, maquinistas). Con un 1% se identificó a un participante del grupo cuya labor implica estrictamente labor de riesgo (trabajadora sexual)



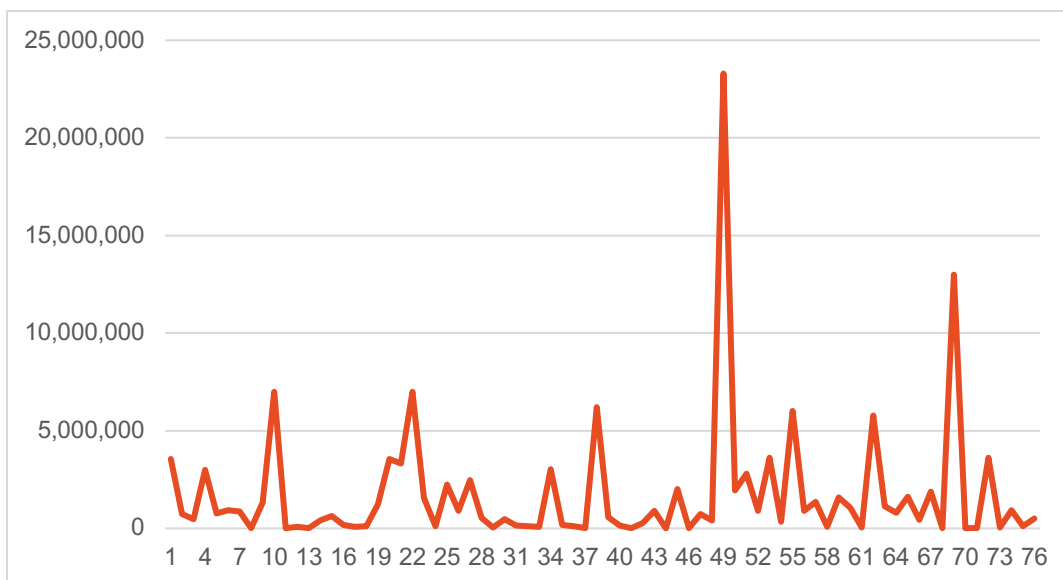
Gráfica 3. Ocupación

En cuanto a los factores de riesgo, resultó predominante el grupo en el que no se identificó alguno de manera aparente, siendo 38 pacientes del grupo quienes negaron alguno de los referidos, seguido de quienes refirieron, según definición de la OMS, contar con 2 o más parejas sexuales en un período igual o menor a 6 meses, calificándose como positivos 17 pacientes, lo equivalente a 20.48%, seguido en predominancia de portadores de tatuajes (frecuencia 13, 15.67%). Se identificó un pequeño pero significativo grupo positivo a antecedente de consumo de drogas parenterales, sin embargo se negó continuarlo desde inicio de estudio hasta su término.

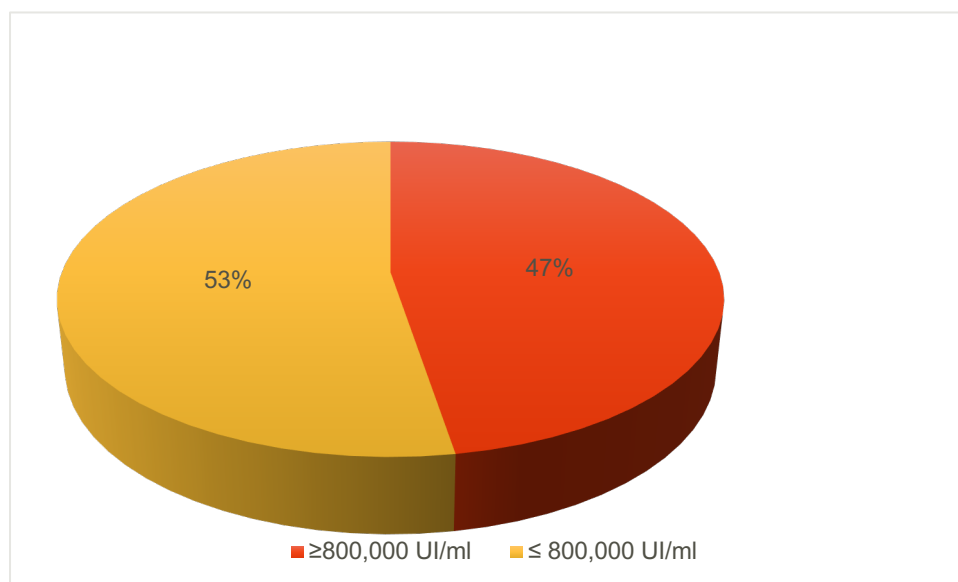


Gráfica 4. Factores de riesgo

Dentro de los valores que caracterizan directamente el estado general de enfermedad, se encuentra la carga viral, en la cual se generaron valores con 76 frecuencias diferentes totalmente,, presentando una media de 1,741,201.78 UI/L y desviación estándar de 3,314,330.22 UI/L, con valor mínimo de 1,100 UI/L y máximo de 23,300,000 UI/L. (Gráfica 5) Con intención de segmentar clínicamente los valores, se optó por tomar como punto de corte, el valor mayor o menor a 800,000 UI/L, ya que este valor determina en parte la posible necesidad de extender el tratamiento, sin embargo los 76 pacientes presentaron importante mejoría tras presentar esquema básico de Antivirales de Acción Directa, predominando de esta manera los pacientes cuya carga viral resultó menor a 800,000 UI/L (Frecuencia 40, 52%) y el resto, mayor al valor de corte referido. (Gráfica 6)



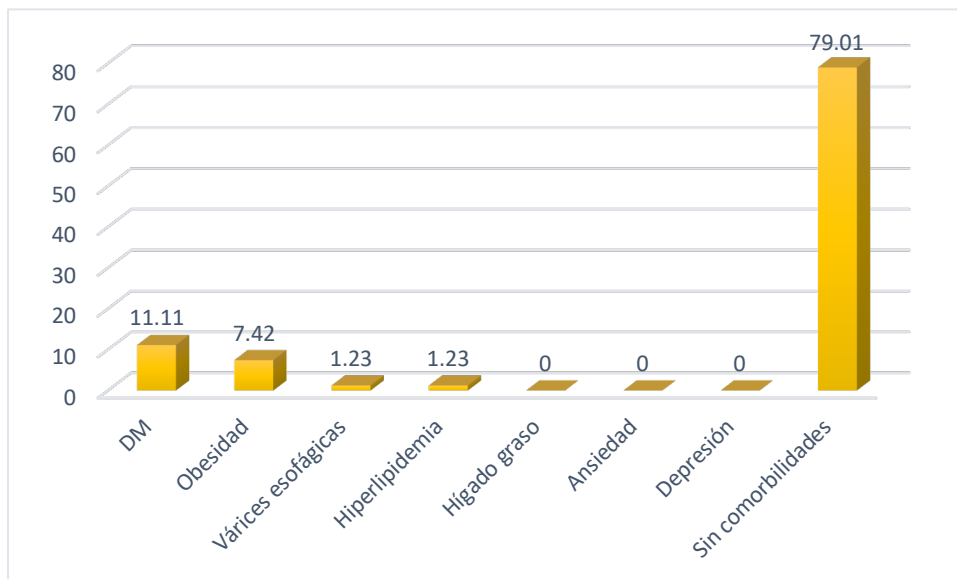
Gráfica 5. Carga Viral



Gráfica 6. Carga Viral basado en punto de corte.

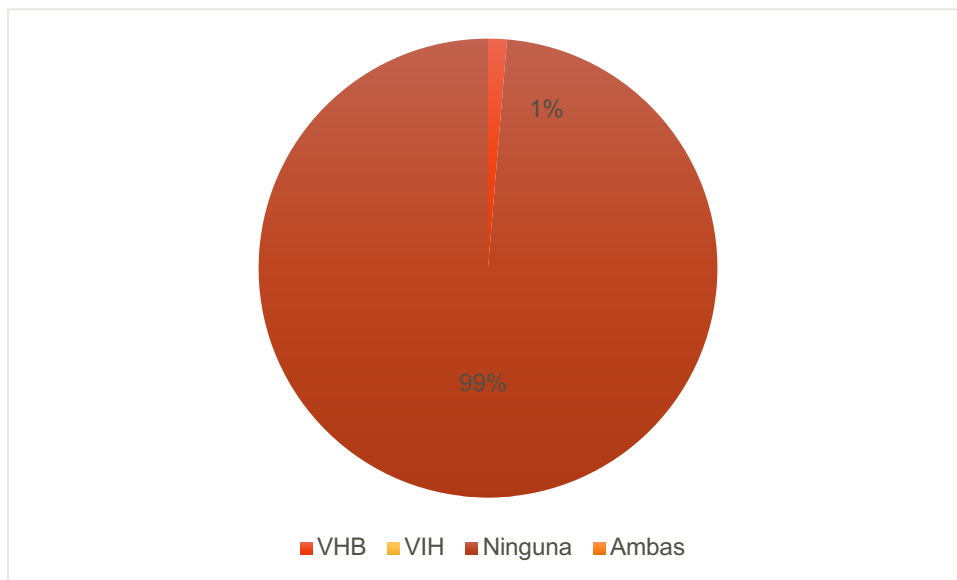
En lo que respecta a comorbilidades referidas o identificadas al inicio del tratamiento, predominaron los pacientes sin ellas (64 pacientes, 79 %), seguido en pequeña proporción por padecimientos de tipo metabólicos / crónico degenerativos como lo fueron diabetes (11%), Obesidad (7.42%) e hiperlipidemia (1.23%) empatado con una entidad clínica directamente relacionada a complicaciones de la enfermedad en cuestión, que

son las várices esofágicas (1.23%). Es importante mencionar que se daba seguimiento al manejo y control de estas condiciones durante el estudio.



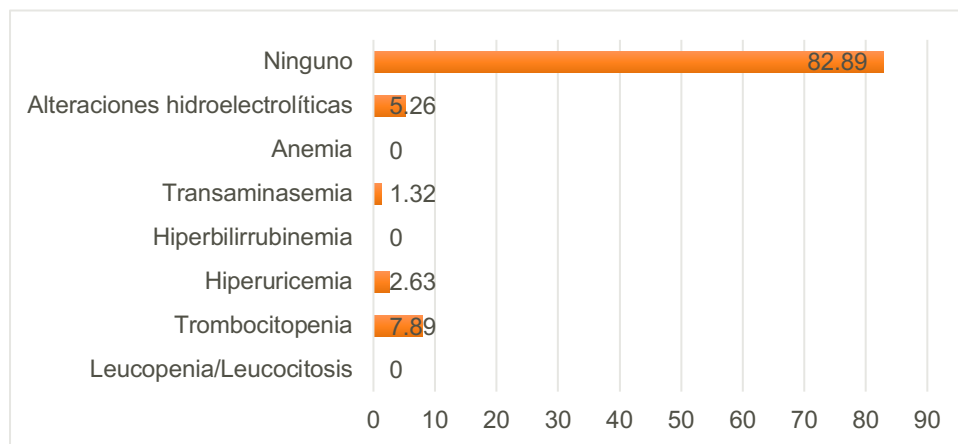
Gráfica 7. Comorbilidades

Se sabe que la coinfección es un factor que dificulta y/o complica la evolución de la enfermedad. En el grupo de estudio solo se encontró la coinfección con Virus de hepatitis B en 1 solo caso (1.32%), resto negativo a VIH. (Gráfica 8)



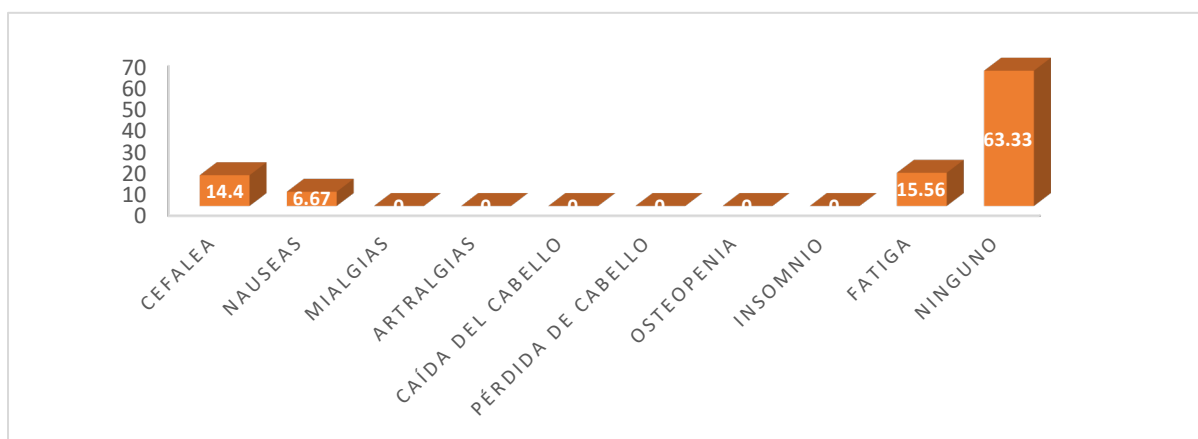
Gráfica 8. Comorbilidades

Los resultados de laboratorio de los pacientes se presentaron predominantemente dentro de parámetros normales (sin alteraciones) en 63 de los casos (82.89%). Seguido por manifestación de trombocitopenia (7.89%) , siendo en todos los casos clasificable como leve y seguido por alteraciones hidroelectrolíticas, de igual manera calificadas como leves y por tanto sin significancia clínica relevante (hiponatremia e hipocalcemia leve), esto en 4 casos (5.26%) (Gráfica 9)



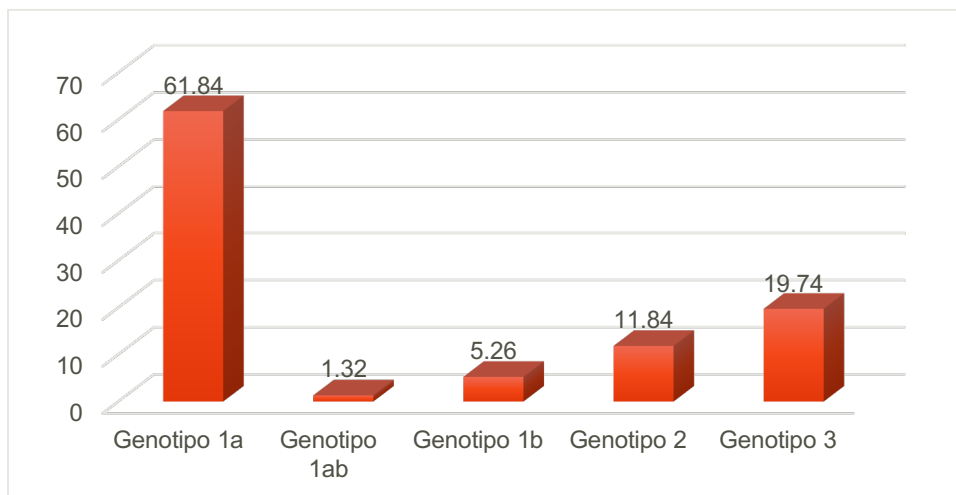
Gráfica 9. Alteraciones de laboratorio

De manera predominante no se desarrollaron efectos adversos en los participantes, sin embargo, la fatiga se presentó con una frecuencia de 14 (15.56%) seguido por la cefalea con una frecuencia de 13 (14.4%) y en el mínimo porcentaje las nauseas (6.67%, frecuencia de 6) (gráfica 10)



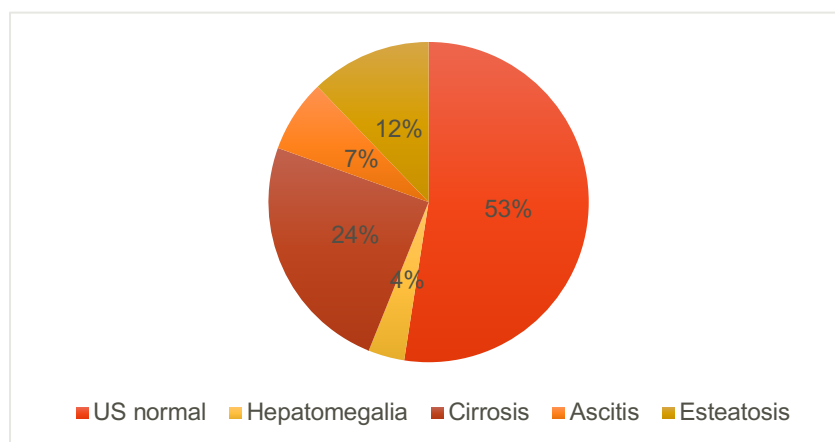
Gráfica 10. Efectos adversos

En cuanto a genotipo predomino el tipo 1a, representado por una frecuencia de 47 (61.84%), seguido por el 3 con frecuencia de 15 (19.74%) y genotipo 2 con frecuencia de 9 (11.84%) (gráfica 13)

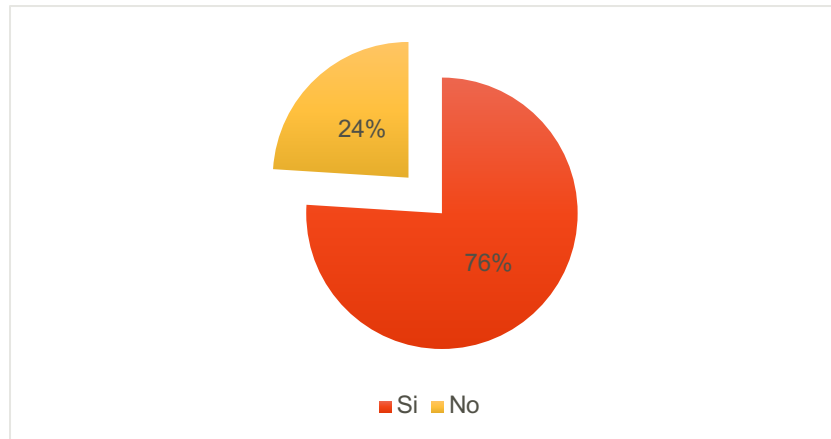


Gráfica 11. Genotipos

El ultrasonido es auxiliar diagnóstico y pronóstico en la evolución de los pacientes. Este se reportó como normal en una frecuencia de 43 (52%), esto seguido a un 24% que resultó con datos de cirrosis (frecuencia 20), y el 12% (frecuencia 10) correspondió a esteatosis. (Gráfica 11) Se concluye como pacientes SIN cirrosis al 76% de la población estudiada (gráfica 13)

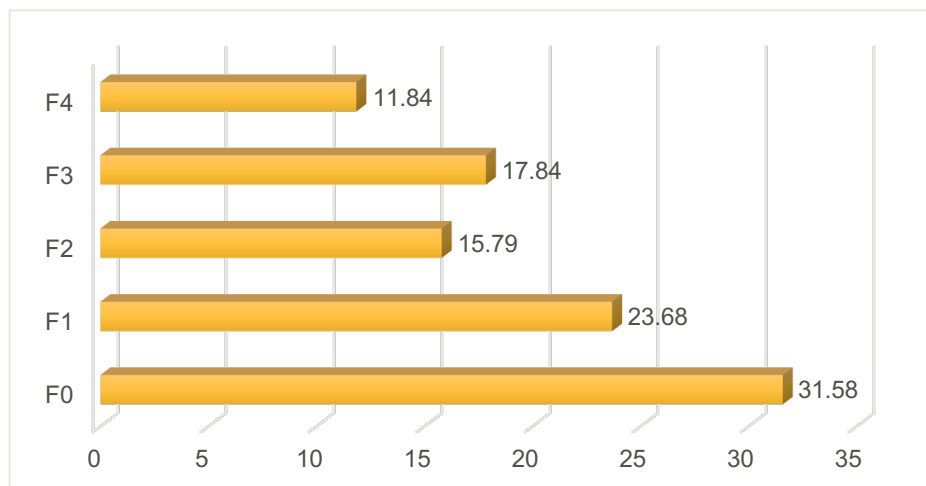


Gráfica 12. Ultrasonido



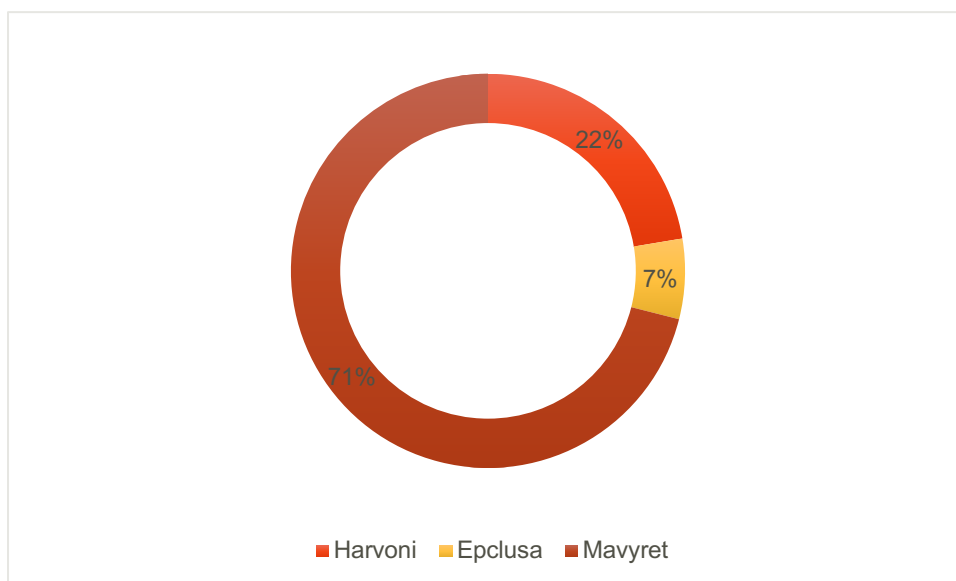
Gráfica 13. Cirrosis

En la gráfica 14 se representan los valores correspondientes a la clasificación FIB4, la cual se considera un método predictivo no invasivo para determinar riesgo de desarrollar cirrosis. Presentándose como predominante F0, con una frecuencia de 24 (31.58%), posterior F1 con 18 (23.68%) y en tercer lugar F3 con frecuencia de 13 (17.84%)



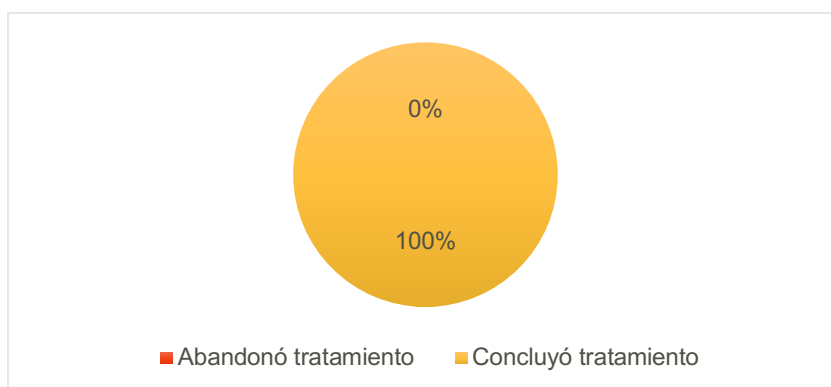
Gráfica 14. FIB 4

Del total de la población estudio, representando una frecuencia de 54 (71%) fueron candidatos a manejo con Mavyret (Gleacaorevir / Pibrentasvir) , 17 (22%) a Harvoni (Ledipasvir / Sofosbuvir) y 5 (7%) recibieron manejo con Epclusa (Sofosbuvir/velpatasvir) (gráfica 15)



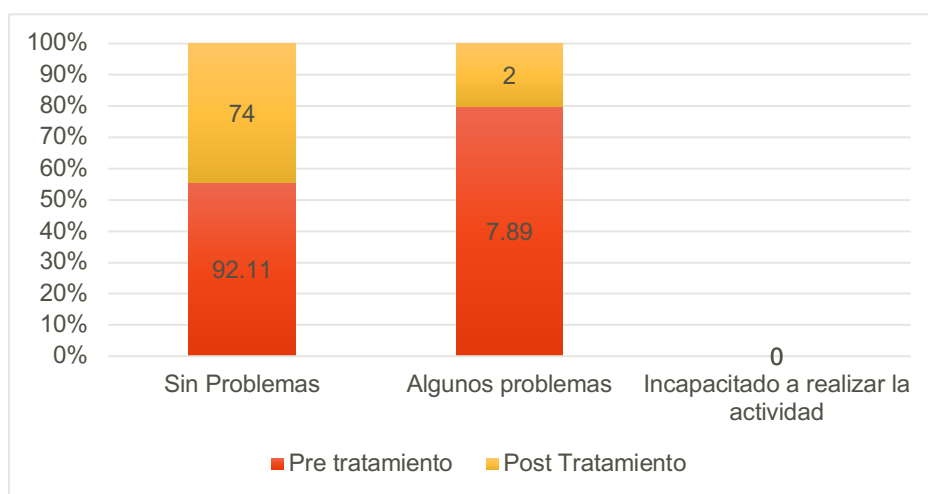
Gráfica 15. Tratamiento asignado

En cuanto al abandono a tratamiento, 100% (frecuencia 76) de los pacientes involucrados en el estudio, concluyeron su tratamiento, por lo que, al existir solo una clase dentro de esta clasificación, no es posible comparar estadísticamente una relación entre el abandono o no de tratamiento y los efectos adversos desarrollados. (gráfica 16)

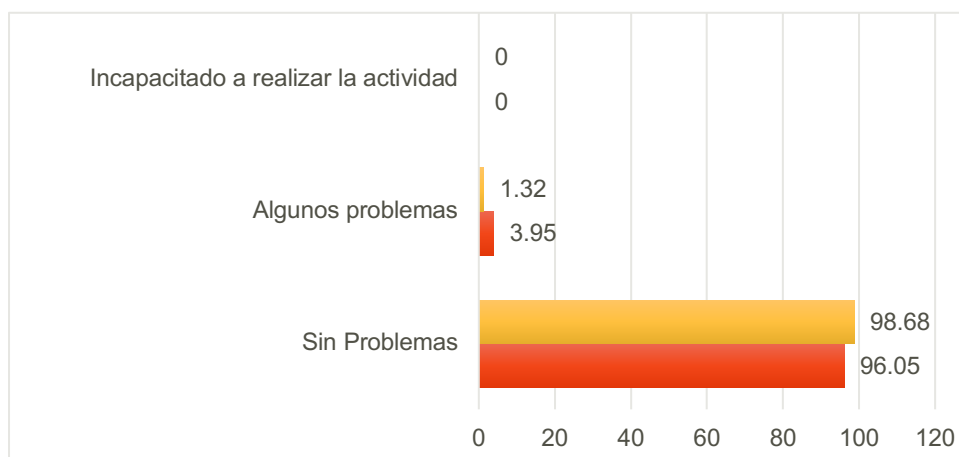


Gráfica 16. Abandono a tratamiento

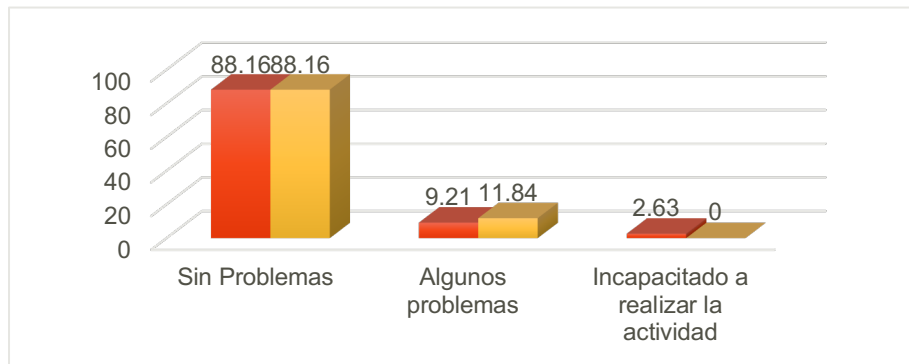
Respecto a los resultados con EQ5D, se realizó comparación entre pre y post tratamiento para los 6 indicadores de calidad de vida, encontrando en los rubros de movilidad (Gráfica 17) ($W < 0.0001$, $S 0.2188$), cuidado personal (Gráfica 18) ($W < 0.0001$, $S 0.625$) y actividades cotidianas (Gráfica 19) ($W < 0.0001$, $S 0.8167$) dada la distribución normal obtenida tras someter a prueba de Shapiro-Wilk y la de rangos de Wilcoxon se determinó que estas variables aceptan la hipótesis nula, sin embargo, en los rubros de Dolor (Gráfica 20) ($w < 0.0001$, $S 0.0156$) y ansiedad (Gráfica 21) ($w < 0.0001$, $s 0.0001$) se obtuvieron valores menores a 0.05, por lo que se considera rechazo a hipótesis nula, determinando diferencia relevante en esos dos aspectos en estado post tratamiento respecto a pre tratamiento.



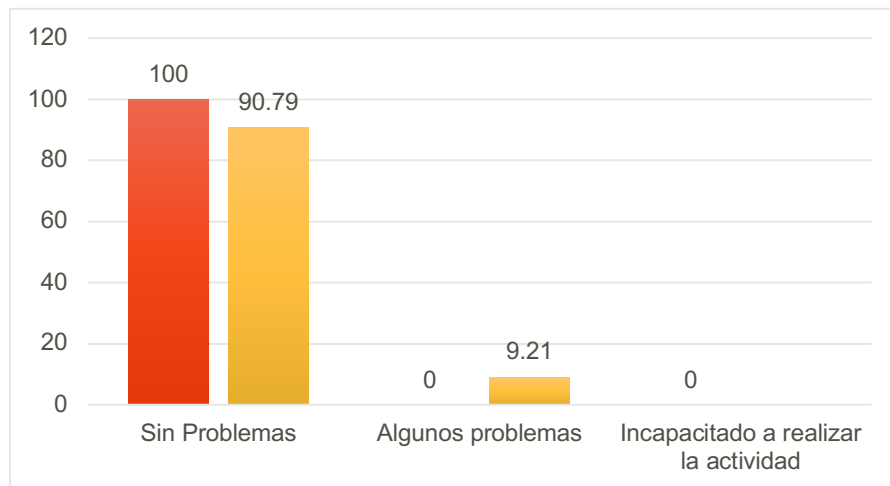
Gráfica 17. Movilidad (EQ – 5D)



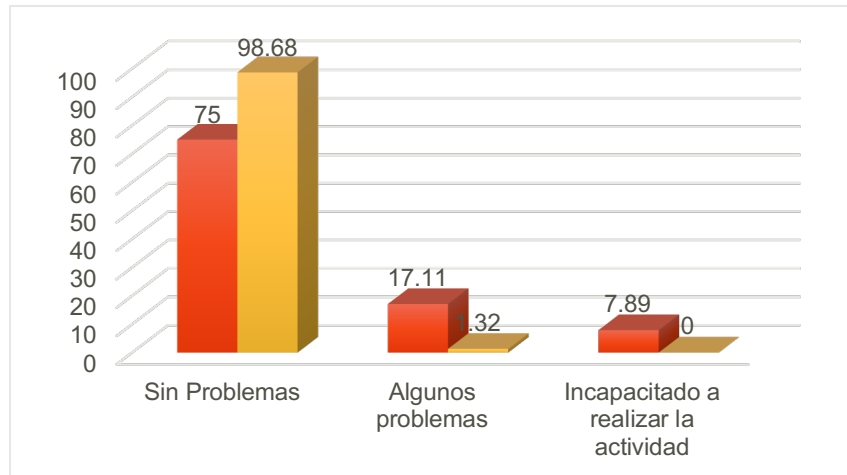
Gráfica 18. Autocuidado (EQ – 5D)



Gráfica 19. Actividades cotidianas (EQ – 5D)

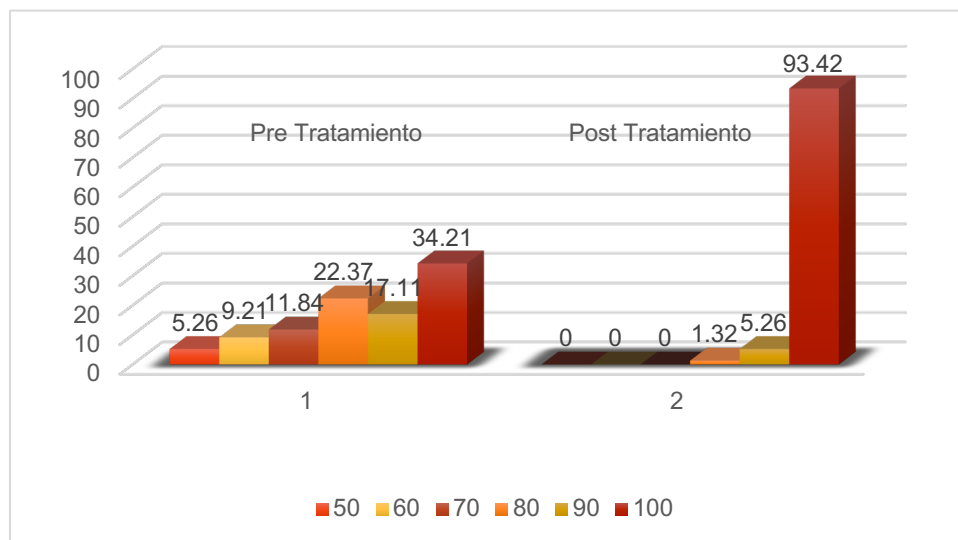


Gráfica 20. Dolor / Malestar (EQ – 5D)



Gráfica 21. Ansiedad / Depresión (EQ – 5D)

En cuanto a la Escala Visual Análoga, se realizó análisis de datos pareados. Los valores menores a 50 se presentaron con una frecuencia de 0, por lo que se opta por omitirlos para la representación gráfica y se refieren únicamente los valores de 50 a 100 encontrándose en fase de pre-tratamiento: Calificación 100 (34.21%), 90 (17.11%), 80 (22.37%), 70 (11.84%), 60 (9.21%) y 50 (5.26%). Y En Post – tratamiento: 100 (93.42%), 90 (5.26%), 80 (1.32%), 70 (0%), 60 (0%) y 50 (0%). Para estos valores se consideró de utilidad la prueba de Shapiro – Wilk para determinar normalidad, obteniéndose un resultado menor a 0.05 (<0.0001) determinándose como no normal. Posteriormente se aplica la prueba de rangos con signo de wilcoxon obteniendo valor de significancia estadística (<0.0001) negando así hipótesis nula y recalcando una importante diferencia entre pre y post tratamiento,



Gráfica 22. Escala de EVA

Discusión

En estudios revisados, se hace énfasis en la importancia de la evaluación de la calidad de vida en los individuos, sobre todo aquellos quienes padezcan condiciones con tendencia a cronicidad como lo es el EQ 5D. Dichos estudios han resultado de suma utilidad, sobre todo si la intención es realizar comparativa en consumo de fármacos como es el caso. Estudios previos (Raguza, 2018) evidenciaron deterioro en percepción de calidad de vida tras manejo con esquemas antiguos como lo fue en su momento el interferón. (36). Se identificó de manea inicial en la población investigada manifestaciones sintomáticas como lo son cefalea (14.4%), náuseas (6.67%), fatiga (15.56%), los cuales coinciden con los descritos en estudios previos (García – Guerrero, 2018). En una población latinoamericana, se realizó un análisis entre las características de ella y el deterioro en puntaje de percepción de calidad de vida, obteniéndose peores puntajes en población femenina y cuan mayor la edad del paciente y estadio de fibrosis (39). En contraste, en la población estudiada, el mayor porcentaje corresponde a varones (68%) y de manera general, tanto en escrutinio inicial como en resultados de escala

pronóstica (FIB 4) la frecuencia de pacientes con cirrosis, o riesgo de desarrollarla, fue proporcionalmente bajo (F4, 11.84%, cirrosis identificada por diagnóstico ultrasonográfico: 24%) y predominio de edad fue muy cercano a la media, predominando el grupo correspondiente a la sexta década de vida (41-50 años), por lo que se esperaba esto fuera favorecedor a que se obtuvieran resultados que arrojaran mejoría en percepción de calidad de vida, sin embargo en cuanto a los resultados de los 5 rubros que evalúa estrictamente el cuestionario EQ-5D, particularmente tratándose de dolor ($w < 0.0001$, $s = 0.0156$) y ansiedad/depresión ($w < 0.0001$, $s < 0.0001$) se obtuvo una diferencia con significancia estadística que niega hipótesis nula, identificándose en frecuencia un aumento en limitación. A pesar de ello, el resultado en escala visual análoga evidencia que, de manera general, la percepción del paciente mejoró por mucho respecto a evaluación inicial. ($p < 0.0001$). Otro aspecto importante a mencionar en cuanto a efectos adversos desarrollados, es el apego a tratamiento, en estudios previos donde se comparaba manejo con interferón pegilado + ribavirina, se reportaban síntomas tales como fatiga (72%), psiquiátricos (ansiedad, depresión, insomnio, incluso brotes psicóticos) 13.7%, digestivos (6.4%) y metabólicos como alteraciones tiroideas (1.3%) (39) y en algunos otros reportes se refería el desarrollo de prurito (32%) e insomnio (49%), síntomas a los cuales se encontró relación entre estas manifestaciones y la tasa de abandono.

A partir del año 2016 se implementan nuevos esquemas de tratamiento para hepatitis C con los antivirales de acción directa, encontrándose múltiples beneficios, entre los que destacan desarrollo de respuesta viral sostenida en más del 90% de los pacientes sometidos a dicho manejo, disminución rápida de sintomatología inicial (al momento del diagnóstico) en un 89% de los casos reportados (29) y todo esto se vio reflejado en un aumento en puntaje en los cuestionarios que evalúan calidad de vida, encontrando Rui Huang y colaboradores un puntaje de EVA mucho menor en pacientes bajo manejo con interferón (puntaje < 50 78%, tasa de abandono de tratamiento de 38%) contra aquellos bajo régimen con antivirales de acción directa (puntaje > 50 de 92%, tasa de abandono de tratamiento 3%) (39), siendo así que en este estudio se contó con una nula tasa de abandono a tratamiento.

Conclusiones

Resulta de relevancia la evaluación de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de hepatitis C ya que, si bien fueron solo algunos de los rubros evaluados los que presentaron valor estadísticamente significativo no se debe dejar de lado su evaluación a fin de procurar una mayor satisfacción del paciente durante y al final de su tratamiento para mejorar apego. La escala EVA es de suma utilidad en conjunto al cuestionario referido ya que, si bien el EQ5D otorga puntajes elevados en aspectos como ansiedad y depresión así como dolor, la escala es de utilidad para conocer el estado de bienestar general percibido por el paciente, independientemente del contexto clínico en que se encuentre, de manera que al realizar el análisis de resultados se identificaron aspectos como dolor y ansiedad/depresión con significancia estadística que relaciona el deterioro de estos al terminar tratamiento, de cualquier manera esto contrasta evidentemente con los resultados de la escala visual análoga ya que de manera general los pacientes manifestaron mejoría en puntaje.

Recomendaciones

Tener especial atención a factores de riesgo y diagnóstico oportuno de la enfermedad en la consulta de primer contacto para abordaje y referencia para su manejo.

La evaluación del paciente bajo estos esquemas de tratamiento debe ser rutinaria, insistiendo en la importancia de identificar clínicamente el desarrollo de efectos secundarios, así como la evaluación de parámetros laboratoriales de manera pertinente con el fin de prevenir complicaciones, de manera que se facilite el abordaje de estas de manera oportuna y no cause medro en su evolución.

Como fue mencionado, los rubros de dolor y ansiedad/depresión fueron los que resultaron significativos en la población estudiada, generando con ello un cambio en la percepción de calidad de vida, es por ello importante el seguimiento rutinario en pacientes con diagnóstico de enfermedades crónico degenerativas, en este caso particular, de tipo infeccioso a fin de auxiliar en la mejora integral del paciente.

Es importante recalcar en el paciente que es de esperarse el desarrollo de ciertos síntomas como efectos secundarios, sin embargo se debe hacer saber que, bajo el régimen de antivirales de acción directa, es de esperarse una mejoría significativa en percepción de calidad de vida de manera general.

Resultaría de utilidad la evaluación del contexto familiar y social de los pacientes bajo estos esquemas de tratamiento a fin de identificar redes de apoyo familiar, esto con intención de favorecer evolución y con ello percepción en calidad de vida.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dehesa-Violante M, Bosques-Padilla F, Kershenobich-Stalnikowitz D. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. *Rev Gastroenterol México*. 2007;72(4):344–8.
2. Stalnikowitz DK, Violante MD, Gallardo LMA de G, Monteverde RA, Alducin AA, de Muñoz LB, et al. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *Salud Publica Mex*. 2011;53(SUPPL. 1).
3. Massard J, Ratzu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J hepatol*. 2006;44 (1 Suppl):S19-S24.doi:10.1016/j.hep.2005.11.009
4. Heiner Wedenmeyer. Hepatitis C. *Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Tenth. Edit. Philadelphia: Saunders/Elsevier. p: 1332-1352. 2
5. Sánchez-Ávila JF, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Ann Hepatol*. 2015;14:S5–48.
6. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C. [Internet]. Consultado el 28 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
7. Salvatierra K. Epidemiología molecular del virus de la hepatitis C. *Infectio* 2017;21(2):117-25.
8. Fundación Mexicana para la Salud Hepática. [Hepatitis C como un problema de salud pública en México]. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2011;53 Suppl 1:S61-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21877075>Estandarizados MDP
9. Secretaría de salud. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia

epidemiológica hospitalaria. Dirección general de epidemiología. 2016.

10. Yen YH, Kuo FY, Kee KM, Chang KC, Tsai MC, Hu TH, et al. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PLoS One*. 2018;13(6):1–16.
11. Portilla J, López-Burgos A, Saiz-De-La-Hoya-Zamácola P, Sánchez-Payá J, Bedía-Collantes M M, Faraco-Atienzar I, et al. Utilidad de 2 modelos bioquímicos predictivos del grado de fibrosis hepática en la población penitenciaria con hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(6):387–94.
12. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: A systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–19.
13. Bardach A, Hernández-Vásquez A, Palacios A, Calderón M, Soto N, Balan D, et al. Epidemiología, consumo de recursos y costos del manejo médico de la Hepatitis C en Argentina, Colombia, Uruguay y Venezuela. *Value Heal Reg Issues*. 2019;20:710.
14. Torre-Delgadillo A, Estradas J, Ramos-Narváe F. El tratamiento y costos de salud por año de pacientes mexicanos con cirrosis en el rubro clínico y endoscópico. *Endoscopia*. 2013;25(4):180–6.
15. Organización Mundial de la Salud. La gente y la salud. Foro Mundial de la Salud. 1980;385–7.
16. Mehta G, Dusheiko G. Hepatitis C treatment and quality of life - You can't always get what you want, but you might get what you need. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(2):300–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.004>
17. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley K V., Zeuzem S, Henry L, et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* [Internet]. 2015;63(2):337–45. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.014>

18. Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: How reliable is the relationship? *Health Qual Life Outcomes*. 2009;
19. Wyles D, Braü N, Kottlil S, Daar ES, Ruane P, Workowski K, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C Virus in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: An Open-Label, Phase 3 Study. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):6–12.
20. Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, Br N, Gane EJ, Pianko S, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV Genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2608–17.
21. Orbis IC, De La Fuente JS, García EI, Esteban Alba C, Díaz AS, Rodríguez IE. Self-reported experience in patients treated with Hepatitis C direct acting antivirals. *Farm Hosp*. 2016;40(6):569–78.
22. Jackson EK. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman y Gilman. In: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2019.
23. Organización Panamericana de Salud. OPS OMS | Farmacovigilancia. Medicamentos Y Tecnologías Sanitarias. (internet) 2015. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=398&Itemid=40982&lang=es
24. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Guía de comités de farmacovigilancia, capítulo 19. 2017; Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/285949/06_NOM-220_Gu_aClyCICVerFin_2017-11-27.pdf
25. Torre A, Velasco JAV. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. 2018;83(3).
26. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* [Internet].

- 2014;61(1):S58–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
27. Girón-González JA, Márquez MJ, Márquez M, Corchado S, Soto MJ, Martín-Aspas A, et al. La valoración de RNA del virus de la hepatitis C realizada a las 12 semanas de finalizar el tratamiento predice la respuesta virológica sostenida en enfermos con coinfección por VIH y VHC. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):15–7.
 28. Sandmann L, Schulte B, Manns MP, Maasoumy B. Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. *Visc Med*. 2019;35(3):161–70.
 29. Roche B, Coilly A, Duclos-Vallee JC, Samuel D. The impact of treatment of hepatitis C with DAAs on the occurrence of HCC. *Liver Int*. 2018;38(November 2017):139–45.
 30. Maestra L-V, Español EN, Destacados P, Información DELA, En HB, Coinfectados P, et al. Mavyret. 2017;
 31. Do A, Mittal Y, Liapakis AM, Cohen E, Chau H, Bertuccio C, et al. Drug authorization for sofosbuvir/ledipasvir (harvoni) for chronic HCV infection in a real-world cohort: A new barrier in the HCV care cascade. *PLoS One*. 2015;
 32. SSA. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. 2016;
 33. Cabasés JM. El EQ-5D como medida de resultados en salud The EQ-5D as a measure of health outcomes. *Gaceta Sanitaria*. 2015;29(6):401–3.
 34. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria*. 2001;
 35. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>
 36. Ragusa R, Bertino G, Bruno A, Frazzetto E, Cicciu F, Giorgianni G, et al. Evaluation

- of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. 2018;1–9.
37. García-Guerrero MA, Sánchez Gómez P, Peña Lasa J, Portu Zapirain J, Elizagárate Zabala E, Gorria Bernal V, et al. Effect of psychiatric symptoms and quality of life on cognitive performance in HCV patients. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;(xx).
 38. Meza ZC. Calidad de vida en pacientes con hepatitis C crónica en Colombia Quality of Life of Patients with Chronic Hepatitis C in Colombia. 2017;
 39. Huang R, Rao H, Shang J, Chen H, Li J, Xie Q, et al. A cross-sectional assessment of health- related quality of life in Chinese patients with chronic hepatitis c virus infection with. 2018;1–11.
 40. Morillas RM, Masnou H, Ardévol M, López D. Papel de la ribavirina en la terapia libre de interferón frente al virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017;40(10):699–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.07.003>
 41. Vergara M, Gallach M, Dalmau B, Gil M, Miquel M, Rudi N, et al. Resultados del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina para la hepatitis crónica por el virus C en la práctica clínica. Experiencia de 5 años. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008;31(5):274–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13119878>
 42. Ma GH, Keleti T, Ungvari GS. Effect of hepatitis C infection on the quality of life. 2018;(January):1–5.
 43. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia Mundial del Sector Salud contra las Hepatitis Víricas 2016–2021. Hacia el fin de las Hepatitis Víricas. 2016;(Junio):55. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250578/1/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf?ua=1>
 44. Fernández-Cantón S. Los Eventos Adversos y la Seguridad del Paciente. *Boletín*

CONAMED-OPS. Noviembre-Diciembre 2015. 2015; Available from:
http://www.conamed.gob.mx/gobmx/boletin/pdf/boletin3/eventos_adversos.pdf

45. Anaka HT, Asaki HS. Cognitive impairment with interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. 2017;38(6):371–4.

Anexo 1. Cuestionario de salud EUROQOL-5D

Marque con una cruz como esta ☐ la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar ☐
- Tengo algunos problemas para caminar ☐
- Tengo que estar en la cama ☐

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal ☐
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo ☐
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo ☐

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días ☐
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días ☐

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar ☐
- Tengo moderado dolor o malestar ☐
- Tengo mucho dolor o malestar ☐

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a ☐
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a ☐
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a ☐

Anexo 2. Escala de EVA

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Peor estado
de salud
imaginable

Anexo 3. CARTA DE AUTORIZACIÓN

Mexicali, B.C. Diciembre 2020

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Presente.-

Por este medio me permito hacer de su conocimiento que estoy enterado de la propuesta de investigación titulada:

"Principales efectos adversos y calidad de vida en pacientes con Hepatitis C en HRZ No. 30 "

Que, de ser aprobada, no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en el Hospital General de Zona No. 30, para lo cual se designa a Dra Aranzazú Briseño Rodríguez, con matrícula 98387133 adscrito a esta unidad hospitalaria como **investigador responsable**.

En caso de ser aprobado el proyecto se le brindarán todas las facilidades para el desarrollo del mismo.

Sin más por el momento, quedo atento a comentarios o aclaraciones.

Atentamente

Dr. Guillermo García Hernández
Director del HRZ. No 30, Mexicali, B.C.
Anexo 4. Consentimiento informado

Anexo 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Efectos adversos y calidad de vida en pacientes con tratamiento para hepatitis C en HGZ. No 30. Mexicali, B.C.
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Hospital General de Zona No 30, Mexicali Baja California
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Resulta ser muy particular el paciente con hepatitis C en la consulta de seguimiento, ya que es conocido que tanto la enfermedad por sí sola como su tratamiento, implican un deterioro en la en la calidad de vida, desarrollando síntomas no deseados que son importante identificar, tratar y estar evaluando a fin de ofrecer tratamientos más efectivos y tolerables para el paciente y brindar un bienestar lo más completo posible, para mejorar el apego al tratamiento y la condición de la enfermedad.
Procedimientos:	Entiendo que, de aceptar participar en este protocolo de estudio al firmar este consentimiento, se me realizará interrogatorio a fin de recabar datos clínicos y personales, así como dos cuestionarios específicos sobre ciertos aspectos de mi vida diaria que permitirán saber a mi médico tratante la percepción que tengo de mi calidad de vida, y de igual manera, los investigadores podrán recabar los datos que consideren necesarios de mi expediente clínico. Deberé informar sobre síntomas y datos de alarma que me serán explicados en consulta médica y que llegue a desarrollar a lo largo del tratamiento a fin de que sean reportados al comité de vigilancia farmacológica del hospital en que recibo tratamiento y registrados para fines de este estudio. Se respetará en todo momento la información personal recabada en interrogatorios, expediente y las proporcionadas mediante los cuestionarios, los cuales consisten en llenado de hoja de papel con 15 preguntas en las que tendré que responder con una "palomita" o marca las respuestas sí o no, así como una escala de mi percepción sobre mi estado de salud en general. Entiendo que la recolección de datos ocurrirá de manera periódica hasta terminar mi tratamiento.
Posibles riesgos y molestias:	No se presenta ningún riesgo para mi cuerpo, mi salud, mis derechos y mis emociones en este estudio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Recibiré información y conocimiento sobre los posibles efectos adversos que pueda presentar al iniciar tratamiento para hepatitis C así como lo que es la calidad de vida, además de conocer mis derechos como paciente y los derechos que le corresponden al personal de salud los cuales nos atienden.
Información sobre resultados:	De igual manera podré comunicarme en cualquier momento con los que hicieron este estudio para saber sobre los resultados y conclusiones.
Participación o retiro:	Se respetará mi decisión en caso de que no decida participar o decida no continuar contestando la encuesta en cualquier momento guardando respeto en todo momento de mi decisión y sin que esto cause detrimento a los derechos sobre mi atención.
Privacidad y confidencialidad:	Se respetará en todo momento la información personal que yo le brinde a la persona que me esté encuestando el cual no mencionará mi nombre en revistas, periódicos, Internet, redes sociales o en conversaciones entre los mismos trabajadores de esta institución. La información que proporcione autorizo que sea utilizada para esta y futuras investigaciones relacionadas, siempre que se respete mi confidencialidad.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas de este estudio:

No acepto participar en este estudio.

Si acepto participar y que se tome la información necesaria solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la información necesaria para este estudio y estudios posteriores hasta por 3 años.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Aranzazú Briseño Rodríguez dra.abriseño@gmail.com

Colaboradores:

Dra. Martha Viviana Solorio Sandoval dra.mviss@gmail.com, Dra. Vanessa Johanna Caro vanessa.caro@imss.gob.mx, Dr. Alberto Barreras Serrano abarreras@uabc.edu.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y forma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Clave: 2810-009-013	

Anexo 5 Instrumento de recolección de datos generales.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS							
I.- Identificación del Caso:				Folio:			
Fecha:		Edad:		Sexo:		Ocupación:	
II.- Factores de riesgo:							
1.- Drogas IV	2.- Hemotransfusión	3.- Promiscuidad	4.- Hombre/H	5.- Tatuajes			
III.- Diagnostico de Enfermedad							
Carga Viral:							
Comorbilidades:	DM//Obesidad// Várices Esofágicas//Hiperlipidemia//Hígado Graso//Ansiedad//Depresion//Sin Comorbilidades						
Tratamiento Previo:	Harvoni// Epclusa//Mavyret						
Fibrosis:	F0	F1	F2	F3	F4		
Coinfección:		VHB		HIV			
IV.- Síntomas de Efectos Adversos:							
Cefalea	Nauseas	Mialgias	Artralgias	Alopecia	Pérdida de Visión	Osteopenia	Insomnio
Fatiga	Otros:						
V.- Efectos Adversos Manifestados por Cambios en Laboratorio:							
Leucopenia	Leucocitosis	Trombocitopenia	Hiperuricemia	Transaminasemia	Anemia	Alt. Electrolíticas	
VII Abandono de Tratamiento							
		SI		NO			
VIII Calidad de Vida Relacionada con la Salud							
Euroqol 5D Inicio de Tratamiento							
Escala EVA Inicio de Tratamiento							
OBSERVACIONES:							

Anexo 6. Aviso de sospecha de reacciones adversas de medicamentos

gob mx					
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios					
Aviso de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos					
Homoclave del formato			Uso exclusivo de la COFEPRIS		
FF-COFEPRIS-11			Número de ingreso		
Número de RUPA					
Antes de llenar este formato lea cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos. Llenar con letra de molde legible o máquina o computadora. El formato no será válido si presenta tachaduras o enmendaduras en la información.					
1. Homoclave y nombre del trámite					
Homoclave: COFEPRIS-04-017		Nombre: Aviso de sospecha de reacciones adversas de medicamentos			
No. de notificación (de acuerdo a origen)		No. de notificación (general)		No de notificación (laboratorio)	
2. Datos del paciente					
Iniciales del paciente	Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)
	DD / MM / AAAA	Años Meses	☐ Hombre ☐ Mujer		
3. Datos de la sospecha de reacción adversa					
Fecha de inicio de la reacción		DD / MM / AAAA			
Descripción sospecha de reacción adversa (incluyendo los datos de exploración y de laboratorio)					
Consecuencias del evento					
☐ Recuperado sin secuela		☐ Muerte-debido a la reacción adversa		☐ No se sabe	
☐ Recuperado con secuela		☐ Muerte-el fármaco pudo haber contribuido			
☐ No recuperado		☐ Muerte- no relacionada al medicamento			
<i>"De conformidad con los artículos 4 y 69-M, fracción V de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, los formatos para solicitar trámites y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación (DOF)"</i>					
   			Contacto: Calle Oklahoma No. 14, colonia Nápoles; Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03810. Teléfono 01-800-033-5050 contacto@cofepris.gob.mx		

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

4. Información sobre el medicamento sospechoso

Nombre genérico	Fecha de caducidad:	DD / MM / AAAA
Número de lote:	Fecha de la administración inicial:	DD / MM / AAAA
Vía de administración:	Fecha de la administración final:	DD / MM / AAAA
Denominación distintiva:		
Laboratorio productor:		
Dosis:		
Motivo de prescripción:		

¿Se retiró el medicamento sospechoso?	☐ Si	☐ No	☐ No sabe
¿Desapareció la reacción al suspender el medicamento?	☐ Si	☐ No	☐ No sabe
¿Se disminuyó la dosis?	☐ Si	☐ No	
¿Cuánto? _____			
¿Se cambió la farmacoterapia?	☐ Si	☐ No	
¿Cuál? _____			
¿Reapareció la reacción al readministrar el medicamento?	☐ Si	☐ No	☐ No sabe
Si no se retiró el medicamento, ¿Persistió la reacción?	☐ Si	☐ No	☐ No sabe

5. Farmacoterapia concomitante

Medicamento	Dosis	Vías de administración	Fechas		Motivo de prescripción
			Inicio	Término	
			DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	
			DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	
			DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	
			DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	
			DD / MM / AAAA	DD / MM / AAAA	

6. Datos importantes de la historia clínica

Diagnósticos, alergias, embarazo, cirugía previa, datos del laboratorio.

7. Procedencia de la información

Origen y tipo del informe

Laboratorio productor		Profesional	
Tipo de informe: ☐ Inicial ☐ Seguimiento ☐ Estudio		Tipo de informe: ☐ Inicial ☐ Seguimiento	
Origen: ☐ Profesional de la salud ☐ Paciente ☐ Asistencia extrahospitalaria ☐ Hospital		Origen: ☐ Hospital ☐ Asistencia extrahospitalaria	

Fecha de recepción en el laboratorio: ^(a) DD / MM / AAAA	¿Informado en el periodo estipulado? ^(a): ☐ Si ☐ No	¿Informó esta reacción al laboratorio productor? ^(b): ☐ Si ☐ No
---	--	--

(a) En caso de que el informante sea al laboratorio productor.
 (b) En caso de que el informante sea un profesional.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Datos del informante (laboratorio productor o profesional)

Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
Lada:	
Teléfono:	
Extensión:	
Correo electrónico:	

Domicilio del informante (laboratorio productor o profesional)

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Entre que calles (tipo y nombre):
Número interior:	Calle posterior (tipo y nombre):
Tipo y nombre de asentamiento humano:	Lada:
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Colonia, privada, condominio, hacienda, entre otros.)	Teléfono:
	Extensión:

Nota: El envío de este informe no constituye necesariamente una admisión de que el medicamento causó la reacción adversa.

En caso de que el informante sea el laboratorio productor indicar los datos de este. Estos datos son requeridos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia cuando el laboratorio notifique directamente y deberá ser en un periodo no mayor a 15 días después de la recepción de la notificación. Indicar datos del profesional notificador, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario. En caso de que el informante sea un profesional, indicar datos de este, dirección y teléfono con la finalidad de canalizar una respuesta si fuera necesario.

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad. Y acepto que la notificación de este trámite se realice a través del Centro Integral de Servicios u oficinas en los estados correspondientes al Sistema Federal Sanitario (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? ☐ Sí ☐ No

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

Anexo 7. Cronograma

	Enero 2020	Agosto 2020	diciembre 2020	Dic 2020-marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Agosto 2021
Redacción del proyecto de investigación							
Aprobación del proyecto							
Registro de protocolo							
Desarrollo del proyecto							
Capturas de datos							
Análisis de resultados							
Reporte final							