



11215
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:

GASTROENTEROLOGIA
FALLA DE ORIGEN

UTILIDAD DEL ALFA INTERFERON 2B EN EL TRATAMIENTO
DE LA HEPATITIS C ACTIVA EN PACIENTES HEMOFILICOS
CON VIH POSITIVO Y NEGATIVO.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DRA. REBECA VEGA PEREZ

PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA**

ASESOR DE TESIS :

DR. CARLOS MONDRAGON FLORES.



IMSS
MEJORAR LA SALUD DE TODOS

1995

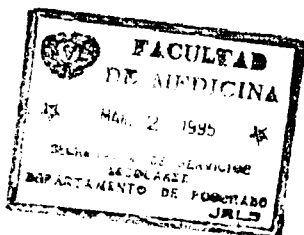


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Signature]

DR. ALFONSO PERCHÉS VEGA
PROF. TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO DE GASTROEN-
TEROLOGIA, HOSPITAL DE -
ESPECIALIDADES/ DEL CEN-
TRO MEDICO LA RAZA. IMSS

[Signature]

DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
PROF. ADJUNTO DEL CURSO DE
POSGRADO DE GASTROENTEROLO
GIA, HOSPITAL DE ESPECIALI
DADES DEL CENTRO MEDICO LA
RAZA. IMSS

[Signature]

DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPI
TAL DE ESPECIALIDADES DEL -
CENTRO MEDICO LA RAZA. IMSS



he
DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

I N D I C E

- I.- INTRODUCCION
- II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- III.- OBJETIVO
- IV.- HIPOTESIS
- V.- DISEÑO DEL ESTUDIO
 - a.- CRITERIOS DE INCLUSION
 - b.- CRITERIOS DE EXCLUSION
 - c.- EVALUACION CLINICA
 - d.- REGIMEN DE TRATAMIENTO
 - e.- EFECTOS COLATERALES Y SU MANEJO
 - f.- CRITERIOS PARA LA SUSPENCION DEL MEDICAMENTO
 - g.- EVALUACION A LA RESPUESTA
 - h.- CONSIDERACIONES BIOESTADISTICAS
 - i.- ANALISIS ESTADISTICO
 - j.- VARIABLES
- VI.- RESULTADOS
- VII.- CONCLUSIONES

INTRODUCCION.

ANTECEDENTES.- La falla hepática secundaria al virus de la hepatitis C (VHC) es un problema en incremento en los pacientes hemofílicos multitransfundidos (1-3). La prevalencia del VHC en quienes recibieron concentrados no tratados durante las últimas dos décadas es de 60 a 90% (4-7) cuando son examinados para el VHC por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la mayoría están persistentemente infectados (8).

La mayoría de estos sujetos también están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (9-10).

Recientemente se demostró que la hepatitis crónica es más severa en hemofílicos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (11).

En estudios de cohortes de 223 pacientes hemofílicos de Pensilvania, la falla hepática ocurrió en el 9% de los pacientes coinfectados.

La incidencia acumulativa de falla hepática fué de $17 \pm 4\%$ 10 años después de la infección por VIH. En comparación la incidencia acumulada por SIDA 10 años después de la infección por VIH en solteros doblemente infectados fué del $31 \pm 7\%$. En otro estudio Italiano Filippo y cols. encontraron que 8 de 66 pacientes hemofílicos con VIH positivos (12%) más VHC positivos desarrollaron falla hepática y ninguno de los 105 pacientes con VIH negativos con una P menor de .001.

De esta manera el virus de la hepatitis C es algunas veces una amenaza para la vida y bienestar de aquellos hemofílicos que fueron tratados con factores de la coagulación concentrados, durante los pasados 20 años.

La mayoría de éstos pacientes están también infectados por HIV lo cuál parece estar asociado con una rápida progresión de su hepatitis C. (12)

Los interferones son glucoproteínas producidas y secretadas por células en respuesta a diferentes estímulos especialmente virus, y se considera que representan una temprana respuesta, previa a la formación de anticuerpos, como resultado de una infección viral.

Se han identificado tres tipos de interferones: -- Alfa, beta y gama. Aunque tienen efectos biológicos similares, difieren en estructura, peso molecular, célula productora, tipos de inductores, estabilidad y potencia de sus -- efectos inmunomoduladores y antivirales. Estudios de hibridación in situ de sondas de cDNA dirigidas a cromosomas en metafase han mostrado que la familia de genes de Interferon alfa (IFNa) se encuentra en el segmento distal del brazo -- corto del cromosoma 9. Existen múltiples subespecies y se conocen más de 20 genes de IFNa. Cada subespecie parece tener propiedades específicas, diferencias en su actividad antiviral y gran homología, encontrándose 80% de similitud en aminoácidos y 90% en secuencias nucleotídicas. El IFN es -- producida por monocitos y linfocitos B transformados en respuesta a virus y estimulación antigénica y comparte recepto

res con interferon beta. El receptor para IFNA se codifica genes localizados en el segmento distal del brazo largo del cromosoma 21 cerca de la región q22.

Muchos de los efectos aparentemente están mediados -- por la inducción del RNA mensajero y por proteínas en células expuestas a interferon. De estos, dos grupos son importantes:

- a.- Enzimas reguladoras del proceso de traslocación: proteinkininas dependientes de RNA de doble cadena.
- b.- Antígenos de la superficie celular: HLA-A,B,C beta-2 - microglobulina y HLA-Clase II, entre otras.

La unión de interferon con sus receptores induce la transcripción del RNA mensajero de 2'-5' oligoadenilato sintetasa (2'-5' OAS). Lo anterior puede ser utilizado para medir el grado de activación celular y tentativamente el status antiviral de la célula, destruyendo la cubierta viral, deteniendo la traslación del RNA mensajero viral bloqueando la integración al genoma del huésped.

En los estudios clínicos hasta ahora realizados ha quedado manifiesto que la respuesta a interferon es de alrededor del 50%, la dosis utilizada suele ser baja, de 3 a 5 millones subcutáneo tres veces por semana, y las recaídas al suspender la terapéutica son desafortunadamente altas (12).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El alfa interferon ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la hepatitis crónica tipo C (13-14) y ha sido aprobado por la FDA (EEUU) para este propósito.

Sin embargo, ninguna persona con VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) ni pacientes hemofílicos se han incluido en el permiso para la aplicación del producto, dos recientes estudios han mostrado que el alfa interferon es benéfico en los pacientes no hemofílicos con hepatitis C y VIH positivos (15).

En un estudio de doce pacientes con hepatitis C se les administró alfa interferon, 7 tuvieron respuesta completa o parcial. Todos menos dos tenían cuentas mayores de CD4 a 200 células por microlitro (15).

En otro, el tratamiento de los casos con infección crónica de VHC en pacientes VIH positivos fue bien tolerado en 41 sujetos, 28 de los cuáles fueron tratados con zidovudina, no se observaron diferencias en la respuesta entre los 41 VIH positivos y 34 sujetos VIH negativos a pesar de que el estudio no fue aleatorio (15).

El alfa interferon también ha mostrado ser benéfico en un pequeño número de pacientes hemofílicos con virus de la hepatitis C (15). 18 pacientes hemofílicos con anticuerpos positivos para virus de la hepatitis C y a 16 de los cuáles se les realizó biopsia hepática al inicio, fueron distribuidos al azar para recibir placebo o alfa interferon s.c. tres veces por semana 3 a 5 millones de unidades.

Una mejoría significativa en las transaminasas y la apariencia histológica se observó en 50% de los pacientes que recibieron interferon. Sólo 4 hemofílicos con VIH positivos fueron incluidos y ninguno de ellos estuvo sintomático

De esta forma, el alfa interferon parece ser bien tolerado en pacientes no hemofílicos VIH positivos y VHC positivos con cuentas mayores de CD4 a 200 células por microlitro, algunos de los cuáles recibieron concomitantemente terapia antiretroviral. Además existe muy poca información en el uso de alfa interferon en pacientes hemofílicos infectados con VHC, independientemente del estado VIH.

Existe también interés acerca de la toxicidad del alfa interferón en pacientes VIH positivos, VHC positivos -- con cuentas de CD4 por debajo de 200 células por microlitro -- un estudio piloto (203 pacientes) con pruebas clínicas positivas para SIDA, investiga la toxicidad de la dosis estandar del alfa interferón en combinación con terapia de análogos nucleósidos en 10 pacientes VIH positivos y VHC positivos con cuentas menores de CD4 a 200 células por microlitro.

Los niveles de RNA del VHC pueden ser ahora medidos por pruebas cuantitativas del DNA ramificado y marcado y amplificado como el de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR)(17).

De acuerdo con la revisión anteriormente realizada observamos la carencia importante de literatura en México y

la ausencia práctica de estudios encaminados al manejo de este tipo de pacientes.

El continuo aumento detectado de los pacientes hemofílicos infectados por transfusión de biológicos con VHC y VIH y el deterioro progresivo de la función hepática en pacientes que adquieren VHC nos estimula a utilizar e investigar formas terapéuticas como el alfa interferon dos beta-manejado ya en otros países pioneros en la investigación.

El estudio que se propone abrirá las puertas ---- para la realización de estudios subsecuentes encaminados--- a la dosificación, toxicidad y beneficio de éste producto - biológico.

OBJETIVO:

- 1.- DETERMINAR LA CAPACIDAD DE ALFA INTERFERON 2B PARA REDUCIR EL RNA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C MEDIDO POR PCR Y MEJORAR LA FUNCION HEPATICA DE LOS PACIENTES HEMOFILICOS CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C, DURANTE 6 MESES DE ADMINISTRACION A DOSIS DE 3 MILLONES DE UNIDADES SUBCUTANEO TRES VECES POR SEMANA, EN LOS PACIENTES ANTERIORMENTE MENCIONADOS.

HIPOTESIS:

- 1.- EL ALFA INTERFERON 2B ES UTIL PARA DISMINUIR LA ACTIVIDAD VIRAL MEDIDO POR PCR Y REDUCE LOS NIVELES DE ----- TRANSAMINASAS EN LOS PACIENTES HEMOFILICOS CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

- 2.- EL ALFA INTERFERON 2B NO ES UTIL PARA DISMINUIR LA --- ACTIVIDAD VIRAL MEDIDA POR PCR Y NO REDUCE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS EN LOS PACIENTES HEMOFILICOS CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

- 3.- EL ALFA INTERFERON 2B ADMINISTRADO EN PACIENTES HEMOFILICOS CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS-C A DOSIS DE 3 MILLONES DE UNIDADES TRES VECES POR SEMANA EN FORMA SUBCUTANEA NO ES EFECTIVO EN LA REDUCCION DE LA ACTIVIDAD BIOQUIMICA PERO SI EN LA DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD DEL RNA DEL VIRUS MEDIDO POR PCR.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Este estudio será prospectivo, abierto y no aleatorio 30 pacientes recibirán alfa interferon 2b 3 millones de unidades tres veces por semana, 15 serán VIH positivos y 15 negativos. Todos los pacientes serán hemofílicos con edad mayor de 16 años, los pacientes con VIH positivos pueden recibir su terapia de análogos nucleósidos aceptados y las dosis habitualmente administradas para el tratamiento de las infecciones del VIH y serán portadores de VHC.

Terapia de mantenimiento: los pacientes con remisión completa o remisión parcial en 24 semanas continuarán con la terapia de mantenimiento por 24 semanas adicionales, con el 50% de la dosis requerida para obtener una respuesta completa, o a la misma dosis requerida para obtener una remisión parcial. (Anexo 1)

Los pacientes con respuesta completa que desarrollen durante la dosis de mantenimiento un incremento de la ALT del 50% o más sobre los niveles obtenidos en las 24 semanas previas retornarán a la dosis inicialmente requerida para inducir a la supresión en la actividad de la ALT.

REGIMENES DE DOSIFICACION:

Inducción: Los pacientes recibirán alfa interferon 2b 3 millones de unidades subcutáneos 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) por 6 meses. (Anexo 2)(Anexo3)

La dosis de alfa interferon será incrementada a 5 millones de unidades 3 veces por semana si la reducción séri-

ca de ALT no es del 50% de los valores normales en 12 semanas o si la respuesta inicial es seguida por una recaída durante la terapia.

Mantenimiento: Los pacientes con remisión completa o respuesta parcial por 24 semanas serán continuados con terapia de mantenimiento por un período adicional de 24 semanas. -- Los pacientes con remisión completa recibirán 50% de la dosis requerida y los que no tuvieron respuesta parcial continuarán con la misma dosis éstos últimos por 6 meses.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia del factor-VIII) o tipo B (deficiencia del factor IX).
- 2.- Todos los pacientes deben tener anticuerpos positivos - para anti VHC por ensayo de segunda generación ELISA o-RIBA y tener RNA para VHC cuantificable por PCR en los- estudios séricos almacenados.
- 3.- Los pacientes VIH positivos deben ser ELISA positivos-- cuantificados por Western Blot.
- 4.- Un promedio de ALT igual o mayor de 1.5 por arriba del- rango de límites normales (el promedio debe derivarse- de por lo menos 3 determinaciones en un promedio de 6 a 12 meses previos al estudio con un mínimo de 4 semanas- entre las dos últimas determinaciones y los 2 meses pre- vios al ingreso).
- 5.- La ALT de entrada debe ser igual o mayor a 1.5.
- 6.- CD4 mayor de 200 células.
- 7.- Edad igual o mayor de 16 años.
- 8.- Neutrófilos igual o mayor de 1000Xul.
- 9.- Cuenta de plaquetas igual o mayor de 75 000 x ul.
- 10.- Escala de Karnofsky igual o mayor de 50 (Anexo 4).
- 11.- Consentimiento por escrito del paciente para entrar en- el estudio (Anexo 5).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Los pacientes con enfermedad hepática crónica debido a-- causas diferentes a la hepatitis C, incluyendo:
 - a).- Hepatitis B (antígeno anti VHB positivo).
 - b).- Hepatitis autoinmune (títulos ANA más o menos ---- 1:160 y anticuerpos antimúsculo liso más o menos -- 1:160).
- 2.- Los pacientes que requieran quimioterapia sistémica.
- 3.- Los pacientes que requieran terapia para una infección-- aguda entre las dos semanas previas al ingreso al estudio.
- 3.- Los pacientes tratados con interferon previamente.
- 4.- Los pacientes que no estén dispuestos al seguimiento durante el período de tratamiento o una historia de alteración psiquiátrica severa.

EVALUACION CLINICA:

Evaluación preingreso. (Anexo 6):

1.- Historia clínica y exámenes clínicos para evaluar el estado de hepatitis crónica tanto como el estado VIH para incluir:

- Signos y síntomas relacionados con la hepatitis: uso de medicamentos; fecha y diagnóstico de hepatitis clínica; uso de drogas i.v. ; uso de alcohol; síntomas de hepatitis incluyen: ictericia, dolor en cuadrante superior derecho no provocado por litiasis vesicular; colúria, hipocolia, arañas vasculares, ascitis, esplenomegalia, encefalopatía y vigilar signos y síntomas de sangrado espontáneo en especial a nivel de articulaciones.
- Química sanguínea: ALT, electrolitos séricos, calcio-fosforo, AST, DHL, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubinas totales, globulinas, albúmina, EUN, creatinina, - ácido úrico, triglicéridos, amilasa y lipasa.
- Inmunoglobulinas cuantitativas.
- Formula blanca y cuenta plaquetaria.
- CD4 y CD8 (cuenta y porcentaje)
- Tiempo de protrombina, TPT, factor VIII e inhibidor del factor VIII y IX.
- TSH y tiroxina.
- Serología para hepatitis: antisHB, anticHB, anticuerpos anti VHC.

- ANA, anticuerpos antimúsculo liso
- Anticuerpos anti VIH por ELISA y Western Blot (solo en pacientes VIH positivos)
- Muestra sérica para RNA, VHC por PCR
- Almacenaje del suero y plasma para mayores pruebas - sensitivas para VIH y VHC que pudieran desaprovecharse
- Ultrasonido abdominal y del sistema portal

Evaluación durante el tratamiento.

Los estudios de seguimiento que se realizarán para el periodo de 6 meses de tratamiento incluyen: (Anexo 7)

- 1.- Una evaluación de signos y síntomas registrados a las - semanas 0,2,4,8,12,16,20 y 24.
- 2.- Química sanguínea: incluyendo eritrocitos, calcio, fosforo, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, bilirrubinas, LDH, - albúmina, BUN, creatinina en las dos últimas semanas.
- 3.- TGP a las semanas 0,2,4,8,12,16,20 y 24.
- 4.- Determinación en suero para RNA VHC y RNA VIH al inicio y a la semana 12 y 24.
- 5.- Tiroxina y TSH a las semanas 0,12 y 24.
- 6.- Tiempo de protrombina y GGT a las semanas 0,2,4,8,12,16 20 y 24.

REGIMEN DE TRATAMIENTO:

Los pacientes serán instruidos en la técnica de inyección subcutánea pudiendose administrar la dosis en casa en cuanto domine la técnica. (Anexo 2)

Medicamentos permitidos:

- 1.- Tratamiento o supresión de Cándida con drogas y dosis - estandard permitidas.
- 2.- Antibióticos clínicamente indicados.
- 3.- Curso corto de esteroides (menos de 21 días) serán permitidos para problemas agudos no relacionados con la -- hepatitis C.
- 4.- Otros medicamentos regularmente prescritos como son --- analgésicos (acetaminofén y dextropropoxifeno) y medicamentos antialérgicos.
- 5.- Anticonceptivos orales.

Medicamentos no permitidos:

- 1.- La terapia con análogos no nucleósidos para VIH: Zidovudina, Aciclovir, Ganciclovir.
- 2.- Medicamentos por vía intramuscular.
- 3.- Quimioterapia sistémica o citotóxica: Ciclofosfamida, - Clorambucil, Eusulfán, Lomustina, Carbustina, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Dactinomicina, Hidroxiurea y Procarbazina.
- 4.- Radioterapia.

EFFECTOS COLATERALES Y SU MANEJO:

- 1.- Fiebre y mialgias. Son efectos colaterales esperados del alfa interferón particularmente durante las primeras semanas de terapia. Es recomendable premedicar a los pacientes con acetaminofén previo a cada dosis de alfa interferón y posteriormente de acuerdo sí el paciente lo requiere. Siguiendo a cada dosis durante la primera semana de tratamiento, después de la primera semana el acetaminofén debe tomarse por razón necesaria para estos síntomas. (Anexo 8)
- 2.- Neutropenia: Si los neutrófilos descienden menos de 500 por microlitro, el alfa interferón deberá ser interrumpido hasta un incremento de los granulocitos por arriba de 500 por microlitro. Si la restitución de dosis completas de alfa interferón produce una nueva caída de neutrofilos menor de 500 por microlitro, la dosis de alfa interferon será interrumpida por segunda vez y una dosis reducida a 1.5 millones de unidades tres veces por semana será iniciada cuando la cuenta de neutrófilos se incremente por arriba de 500 por microlitro. Sí los neutrófilos nuevamente descienden a menos de 500 por microlitro el alfa interferón debe ser suspendido definitivamente.

Efectos colaterales sobre el hígado:

- 1.- Elevación de las transaminasas, puede ocurrir durante el tratamiento de la hepatitis crónica con alfa interferon,

y por lo tanto no será un criterio de reducción o interrupción de la dosis a menos que la ALT se incremente a más de 15 unidades.

- 2.- Sí la hiperbilirrubinemia directa es mayor de 3.5 a 5 - unidades sobre valores basales el alfa interferon se -- suspenderá si la hiperbilirrubinemia directa se resuelve en las primeras 4 semanas siguientes el alfa interfe ron se reiniciará al 50% de la dosis corriente; sí la - hiperbilirrubinemia no se resuelve en 4 semanas o recurre al reducir la dosis, el alfa interferon se suspenderá.

Efectos colaterales sobre tiroides.

- 1.- Los pacientes con hepatitis crónica tipo C tratados con alfa interferon están en riesgo de desarrollar toxicidad tiroidea probablemente mediada por anticuerpos. Aunque puede ocurrir hipertiroidismo, el hipotiroidismo es más probable. Sí el hipotiroidismo ocurre pueden ser - tratados con dosis adecuadas de tiroxina y el alfa in-- terferon puede continuarse. Sin embargo si el hipertiroidismo ocurre deberá suspenderse el alfa interferon.

CRITERIOS PARA LA SUSPENSION DEL MEDICAMENTO.

- 1.- Los pacientes que requieran tratamiento sistémico para una neoplasia desarrollada durante el protocolo.
- 2.- Los pacientes tienen derecho a retirarse del estudio en cualquier tiempo y por cualquier razón.
- 3.- El investigador tiene derecho a remover a los pacientes de la medicación del estudio por razones clínicas que crea que ponen en peligro la vida del paciente aún si dichas razones no caen dentro de la clasificación de -- toxicidad.

EVALUACION A LA RESPUESTA:

- 1.- Frecuencia de desarrollo de toxicidad limitante.
- 2.- La eficacia del alfa interferon será evaluada por la de terminación de la remisión completa, buena remisión y - remisión parcial; la deficiencia en la respuesta está - basada en las dos últimas determinaciones durante el -- tratamiento. En orden para considerar a un sujeto con- respuesta; el paciente debe situarse entre uno de los - siguientes grupos de respuesta para ambas evaluaciones- y la clasificación exacta esta basada en el estado de - los puntos concluyentes durante la última determinación

CONSIDERACIONES BIOESTADISTICAS:

La tasa de respuesta esperada es del 50% en el grupo VIH - negativo.

Las siguientes puntuaciones serán asignadas a la respuesta individual.

0.- FALLA

1.- RESPUESTA PARCIAL RAZONABLE

2.- BUENA RESPUESTA PARCIAL

3.- RESPUESTA COMPLETA

El grupo VIH positivo será comparado con el grupo VIH negativo de acuerdo a esta puntuación.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizará, recopilando los datos en un formato de captura, prediseñado en el cual se registrarán las variables demográficas, variables de actividad clínica y bioquímicas de la hepatitis C, así como también las variables para controlar los efectos adversos potenciales de alfa interferon 2b. Se utilizará un sistema automatizado manejador de base de datos (dBase IV versión 2.0) y los datos serán analizados estadísticamente con el programa SAS versión 3.1. Las variables cualitativas nominales (sexo) se comparará utilizando la prueba χ^2 cuadrada y las variables cualitativas -- ordinales (fiebre, ictericia, ataque al estado general y -- prurito) se contrastaran por grupos utilizando análisis de -- varianza. El resto de las variables (Karnofsky, PFH, número de neutrófilos, plaquetas y CD4) consideradas variables cuantitativas aleatorias, se compararán en ambos grupos utilizando la prueba T de Student. Los resultados en este último caso se expresarán como media, desviación standard, varianza y error standard de la media. En todos los casos se considerará una alfa de 0.05.

Por otra parte se utilizarán tabulaciones de distribución de frecuencia relativas y acumuladas en las variables ordinales y la evolución en el tiempo de la actividad bioquímica se graficará utilizando los resultados de media y desviación standard.

La reacción de la polimeraza en cadena se medirá en forma cualitativa y se comparan la media para varianza - conocida, antes, durante y al final del estudio.

VARIABLES

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

GRUPO VIH POSITIVO

EDAD
SEXO
KARNOFSKY

GRUPO VIH NEGATIVO

EDAD
SEXO
KARNOFSKY

VARIABLES DE ACTIVIDAD CLINICA:

FIEBRE
ICTERICIA
ATAQUE AL ESTADO GENERAL
PRURITO

FIEBRE
ICTERICIA
ATAQUE AL ESTADO GENERAL
PRURITO

VARIABLES DE ACTIVIDAD BIOQUIMICA:

TGO
TGP
GGT
FA
DHL
ALBUMINA
BILIRRUBINAS
PCR

TGO
TGP
GGT
FA
DHL
ALBUMINA
BILIRRUBINAS
PCR

CONTROL DE EFECTOS ADVERSOS:

NEUTROFILOS
PLAQUETAS
TGO
TGP
CD4
GGT

NEUTROFILOS
PLAQUETAS
TGO
TGP
CD4
GGT

ANEXO 1:

Remisión completa: Normalización de la ALT sérica, pérdida del RNA del VHC por PCR.

Remisión parcial: La reducción del 50% o más en los niveles de ALT en por lo menos dos determinaciones consecutivas y la eliminación del RNA de VHC por PCR.

Remisión parcial razonable: La reducción del 50% o más en los valores de ALT iniciales - y del 50% o más de el RNA VHC-cuantificado por PCR.

Remisión sostenida: Con remisiones parciales o completas -- recibiendo alfa interferon por 6 meses.

ANEXO 2;

TECNICA DE ADMINISTRACION DEL MEDICAMENTO.

La aplicación será por la tarde (18 hrs) y posterior a la aplicación del interferon se hará presión en el sitio de punción durante aproximadamente 15 a 20 minutos y en caso de hematoma será necesario un vendaje compresivo así como aplicación de hielo local, si no hubiera respuesta adecuada deberá acudir a Banco de Sangre para el tratamiento adecuado.

ADMINISTRACION DE INTERFERON

ANEXO 3

Fecha de inicio

Fecha de finalización

Dosis total administrada

DOSIS ADMINISTRADAS Y CAMBIOS EN LA DOSIFICACION

FECHAS		DOSIS	RAZONES PARA CAMBIO DE DOSIS*
De	a		

* Según protocolo o por otro motivo (especificar)

COMENTARIOS:

GRADO DE VALIDEZ FUNCIONAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

ECOG	ESCALAS	Karnofsky
Actividad completa, puede cumplir con todos sus quehaceres al igual que antes de la enfermedad, sin ninguna restricción.	0	100 Normal, no presenta signos o síntomas de la enfermedad 50 Capaz de llevar a cabo actividad normal, signos o síntomas leves
Tiene que limitar las actividades que requieren esfuerzos, pero sigue siendo ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos ligeros o sedentarios (vg. tareas caseras leves, trabajo de oficina)	1	80 Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad 70 Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo
Ambulatorio y capaz de cuidarse, pero no de llevar a cabo cualquier trabajo. Tiene que quedarse acostado durante < 50% de las horas de vigilia	2	60 Requiere atención ocasional, sin embargo puede cuidar de la mayoría de sus necesidades 50 Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos
Solo puede cuidarse en parte, encamado durante > 50% de las horas de vigilia	3	40 Encamado, necesita cuidados y atenciones especiales 30 Invalidez severa, hospitalización indicada
Totalmente inválido e incapaz de cuidarse, en cama todo el tiempo	4	20 Inválido grave, necesita hospitalización y tratamiento general de sostén 10 Muy grave, rápida progresión de la enfermedad
Muerto	5	0 Muerto

Adaptado de: M.M. Oken et al: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. (CCT) 1982, 5:649

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA

ANEXO: 5

A QUIEN CORRESPONDA:

POR MEDIO DE LA PRESENTE AUTORIZO A LOS MEDICOS DEL
H.E.C.M.R. DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA Y GASTROENTEROLOGIA PA
RA QUE SE ME ADMINISTRE ALFA INTERFERON 2B A LAS DOSIS REQUE-
RIDAS, CON PREVIO CONOCIMIENTO DE LOS EFECTOS COLATERALES QUE
PUDIERAN PRESENTARSE.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O
TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIEN-
TE

-29-
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"



ANEXO 6

FORMA DE REGISTRO PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES CRONICAS
DEL HIGADO QUE AMERITAN ESTUDIO ESPECIAL

EVALUACION PREINGRESO.

GENERALES

Nombre _____
Sexo _____ Edad _____ Ocupación _____
No. de registro _____ Fecha de est. inicial _____
Domicilio _____ Telo. _____

ANTECEDENTES

Alcoholismo _____ Desnutrición _____ Hepatitis Viral _____
Drogas tóxicas _____ Transfusiones _____ Inyecciones _____

PERSONALES

Operaciones _____
Contacto con transmisores _____ Habitación _____
Otras _____

FAMILIARES:

PADECIMIENTO ACUTAL

Fecha de principio _____ Principales síntomas: ictericia _____
Fiebre _____ síntomas generales _____
Hemorragias _____ Síntomas en otros aptos. _____
Caracteres físicos del hígado _____
Esplenomegalia _____ Ascitis y edemas _____
Otras datos _____
Otros síntomas y signos _____

Tipo de hemofilia A _____ B _____
Inhibidor _____
Productos sanguíneos empleados: Plasma _____ Crioprecipitados _____
Licofilizado _____ Nombre _____
Fecha de la primera transfusión _____
VIH y fecha de positividad _____.

ANEXO 7

HOJA 2

CONTROLES DURANTE EL TRATAMIENTO.

GLOBULINAS								
BILIRRUBINAS								
TGO								
TGP								
DHL								
F.A.								
GGT								
TRIGLICE_ FIDOS								
AMILASA								
LIPASA								
CD4								
CDB								
FACTOR VIII								
TSH								
TIROXINA								
ANTI VIH								
USG HVB Y SIST. PORTAL								
ANTI CHP								
ANTI VHC								
AgSHP								

EFECTOS COLATERALES DE LA APLICACION DE INTERFERON ALFA

(ANEXO 8)

3 MILLONES SUBCUTANEO

- * ASINTOMATICOS.
- * FATIGA
- * MIALGIAS
- * CEFALEA
- * FIEBRE
- * NAUSEAS
- * DIARREA
- * IRRITABILIDAD
- * ALOPECIA
- * ARTRALGIAS
- * DEPRESION
- * RASH
- * ERITEMA EN SITIO DE INYECCION.

PROTOCOLO DE INTERFERON.

RESULTADOS:

De la consulta externa de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza se revisaron los expedientes de 129 pacientes hemofílicos, de un período comprendido de agosto de 1989 a agosto de 1994 y a los cuáles se les realizó pruebas de función hepática encontrando que 40 pacientes cursaban con elevación de las transaminasas y solamente 19 pacientes fueron seropositivos para el virus de la hepatitis C y dos de los cuales fueron positivos para VIH mediante la técnica de ELISA cuantificado por Western Blot.

14 pacientes tenían hemofilia tipo A (74%), Enfermedad de Von Willebrand 4 (21%) y hemofilia tipo B un paciente que correspondió al (5%).

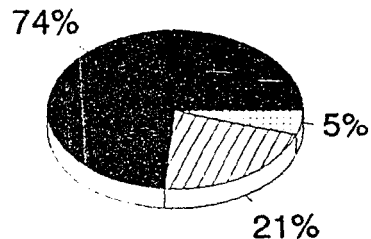
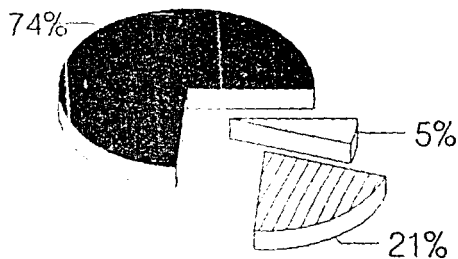
En las investigaciones realizadas sobre el tipo de producto transfundido encontramos que los 19 pacientes (100%) se les administra crioprecipitados y a 6 de estos enfermos (32%) se les administra plasma fresco congelado.

Las pruebas de función hepática estuvieron alteradas, siendo los principales marcadores la TGO en 6 pacientes con una media de 43.4 y un rango (22-164 U), TGP en 8 pacientes con una media de 48.3 y un rango de (14-206 U), Fosfatasa alcalina (100%) con una media de 105.4 y un rango de (48-214.3 U) el resto de los parámetros se encontraron dentro de límites normales.

Utilizando el ultrasonograma se observó que 13 pacientes tenían alteraciones en la ecogenicidad sugestivos de daño hepatocelular y 6 enfermos sin datos de lesión.

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

EN PACIENTES HEMOFILICOS EN EL H.E.C.M.R.

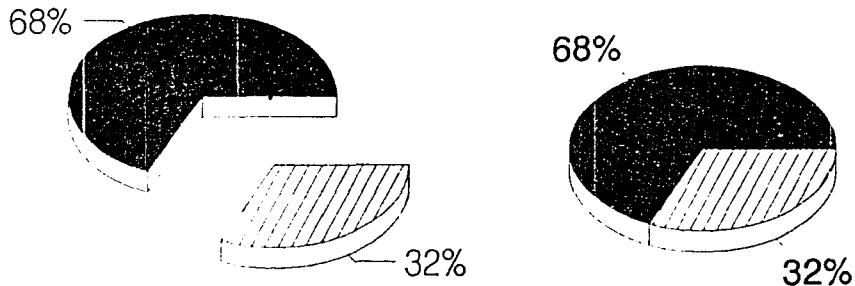


TIPO DE ALTERACION DE LA COAGULACION:

- HEMOFILIA TIPO "A" (74 %)
- ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND (21%)
- HEMOFILIA TIPO "B" (5 %)

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

EN PACIENTES HEMOFILICOS EN EL H.E.C.M.R.

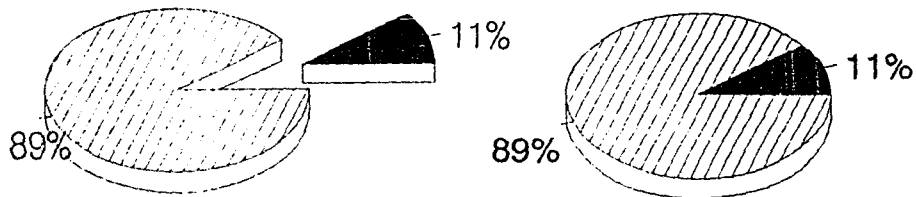


TIPO DE PRODUCTO TRANSFUNDIDO:

CRIOPRECIPITADOS (68 %)

PLASMA + CRIOPRECIPITADOS (32 %)

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES HEMOFILICOS EN EL H.E.C.M.R.

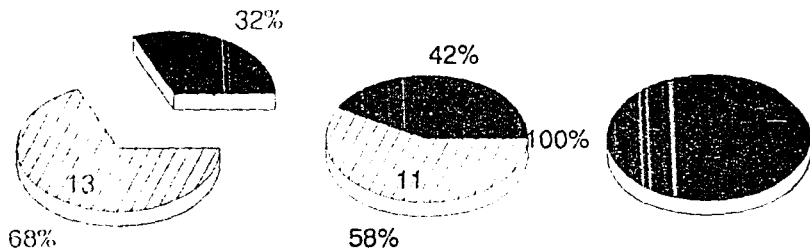


SEROPOSITIVIDAD PARA V.I.H. Y V.H.C.

V.I.H. + V.H.C. (11 %)
V.H.C. (89 %)

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

EN PACIENTES HEMOFILICOS EN EL H.E.C.M.R.



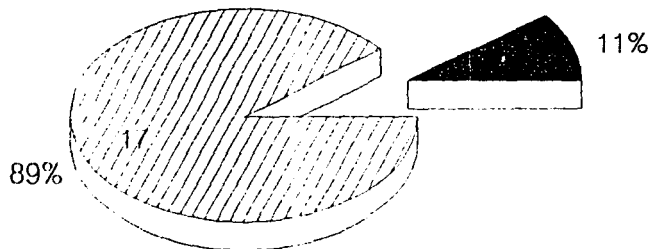
PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

T.G.O.: 6 ELEVADOS (32 %); 13 NORMALES (68 %)

T.G.P.: 8 ELEVADOS (42 %); 11 NORMALES (58 %)

F.A.: 19 ELEVADOS (100 %)

SEROPREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES HEMOFILICOS EN EL H.E.C.M.R.



PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO

BILIRRUBINAS TOTALES: 2 AUMENTADAS (11 %); RESTO NORMALES (89 %).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES:

Este estudio es el reporte inicial de un trabajo propectivo que se realizará a largo plazo en el cual se valorará la respuesta al tratamiento con alfa interferon 2b sobre la actividad del RNA del virus de la hepatitis C determinada por PCR (Reacción en cadena de la polimerasa).

En la literatura mundial se han reportado diversos -- estudios en los cuáles se ha encontrado una mayor seroprevalencia del virus de la hepatitis C en aquellos pacientes -- politransfundidos con crioprecipitados, los cuáles concuerdan con éste reporte inicial.

Por otra parte debemos aclarar que no se reporta la - respuesta al tratamiento ya que para poder administrarlo -- deberíamos realizar la determinación del RNA del virus de - la hepatitis C por PCR, lo cuál no fue posible ya que no -- cuenta nuestra unidad con éste método por el momento, pero es importante mencionar que nuestro trabajo continuará realizándose, por lo tanto seguiremos en la búsqueda de pacientes hemofílicos con seropositividad para el virus de la hepatitis C, para incluirse en este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hay CRM, Preston FE, Triger DR, et al. Progressive liver disease in Hemophilia: An understated problem. Lancet - i: 1495-1498, 1985.
- 2.- Triger DR, Preston FE: Chronic liver disease in haemophiliacs. Brit J. Haematol 74:241-245, 1990.
- 3.- Aledort LM, Levine PH, Hilgartner, et al. A study of -- liver biopies and liver disease among hemophiliacs. --- Blood 66: 367, 1985.
- 4.- Makris M, Preston FE, Triger DR et al. Hepatitis C infection and chronic liver disease in Haemophilia. Lancet 335: 1117-1119, 1990.
- 5.- Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, et al . The prevalence of antibody to HCV in a cohort of hemophilic patients. Blood 76:254-256, 1990.
- 6.- Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, et al. Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. Blood 78 285-289, 1991.
- 7.- Rumi GM, Colombo M, Gringeri A, et al. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. Ann Intern-Med 112:379-380, 1990.
- 8.- Allain JP, Daily SH, Laurian Y, et al . Evidence for -- persistent hepatitis C virus (HCV) infection in hemophiliacs. J clin Invest 88: 1672-1679, 1991.

- 9.- Goedert, J.J., Kessler, C.M., Aledort, L.M., et al. Rates, markers and cofactors of human immunodeficiency virus type 1 infection and AIDS in subjects with hemophilia. N.-Engl. J. Med. 321: 1141-1148, 1989.
- 10.- Eyster, M.E., Diamondstone, L.S., Lien, J.M. et al. Natural history of hepatitis C virus (HCV) infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of Coinfection With Human Immunodeficiency Virus (HIV). Abstract 1095, presented at the American Gastroenterological Association ---- Annual Meeting in San Francisco, May 10-13, 1992, and JIDS _ in press.
- 11.- Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: A multicenter randomized, controlled trial. N --- Engl J Med 321: 1501-1505, 1989.
- 12.- Lisker MM. El sistema del interferon en hepatitis viral. Rev. Inv. Clin. 42 (supl) 1990.92-96. Departamento de -- Gastroenterología y Clínica de Hígado. Instituto Nacional de la Nutrición.
- 13.- DiBisceglia AM, Martin P, Kassianides C, et al. Recombinant Interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: - A randomized, double-blind placebo-controlled trial. N _ Engl J Med 321: 1506-1510, 1989.
- 14.- Boyer N, Marcellin P, Degott C, et al. Recombinant Interferon-Alpha for Chronic hepatitis C in patients positive -- for Antibody to human immunodeficiency virus. J infec Dis 165: 723-726, 1992.
- 15.- Makris M, Preston FE, Triger DR, Underwood JCE, et al. A-

randomized controlled trial of recombinant Interferon - Alpha in chronic hepatitis C in hemophiliacs. Blood 78: 1672-1677, 1991.

- 16.- Lau JYN, Davis GL, Kniffen, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in Chronic HCV. Lancet 341: 1501-1504, 1993.
- 17.- Lima G., Panduro A. El PCR en Gastroenterología. Rev. Gastroenterol Méx, 58 (2) 1993, 108-118. Unidad de Hepatología molecular. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Nutrición.