

11227



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
HOSPITAL GENERAL "DR. GONZALO CASTAÑEDA ESCOBAR"

## ESTUDIO LONGITUDINAL

EFICACIA DEL INTERFERON BETA EN PACIENTES CON VHC  
CORTE TRANSVERSAL 6 MESES.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A :

**DR. MIGUEL ANGEL SALAS HERNANDEZ**



**ISSSTE**

ASESOR: DRA. MIREYA RODRIGUEZ MARTINEZ

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION.**

**ESTUDIO LONGITUDINAL.  
EFICACIA DEL INTERFERON BETA EN PACIENTES CON VHC  
CORTE TRANSVERSAL 6 MESES.**

**INVESTIGADORES RESPONSABLES:**

Dr. Miguel Ángel Salas Hernández. RIV (corte transversal a los 6 meses)

Dra. Tania Karina Villalana Astorga RIII. (Resultados al año).

**ASESOR:**

Dra. Mireya Rodríguez Martínez.

Prof. Titular del Curso de Medicina Interna

HOSPITAL GENERAL "DR. GONZALO CASTAÑEDA ESCOBAR"

I.S.S.S.T.E.

DR. LUIS BAYARDI ORTIZ PETRICIOLLI  
DIRECTOR GENERAL H.G. DR GONZALO CASTAÑEDA  
ISSSTE

DR. MARIO HORACIO CALDERON RODRIGUEZ  
SUBDIRECTOR MEDICO H.G. DR GONZALO CASTAÑEDA  
ISSSTE

DR. RAYMUNDO HERNANDEZ P.  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
H.G. DR GONZALO CASTAÑEDA  
ISSSTE

DR ARMANDO MENDOZA CORTES  
COORDINADOR DE MEDICINA INTERNA  
H.G. DR GONZALO CASTAÑEDA  
ISSSTE

DRA. MIREYA RODRIGUEZ MARTINEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
H.G. DR GONZALO CASTAÑEDA  
ISSSTE

I. S. S. S. T. E.  
DELEG. REGIONAL ZONA NORTE  
☆ OCT. 12 2004 ☆  
COORD. DE ENSEÑANZA E. INV.  
H.G. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"



DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M. 3

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO**

### **A MI FAMILIA**

A mis padres.....Lidia Hernández Hernández  
.....Miguel Salas Flores  
A mi hermano.....José Antonio Salas Hernández

### **A MI FAMILIA MÉDICA**

**A LA DRA. MIREYA RODRÍGUEZ MARTINEZ,**

### **A MIS PROFESORES Y AMIGOS**

Dr. Abel Solorio Razo,  
Dr. José Mauricio Valero González  
Dr. Pedro Ruiz Ramírez  
Dr. Miguel Ángel González Sosa

Con todo mi cariño y agradecimiento a todos y cada uno de Ustedes que han hecho de un sueño una realidad, por su amor, amistad, apoyo incondicional, confianza, comprensión y la oportunidad brindada.

Por todos los inolvidables momentos que me han hecho crecer y valorar la vida a cada instante para disfrutar hasta el último rayo de luz del día pidiendo a Dios seguir luchando y entregarme en cuerpo y alma a mi vocación viviendo día a día conciente de mi gran responsabilidad...

GRACIAS

## **INDICE**

|   |    |
|---|----|
| Carátula inicial                              | 1  |
| Dedicatoria y Agradecimientos                 | 4  |
| Índice  | 5  |
| Antecedentes                                  | 6  |
| Epidemiología VHC                             | 7  |
| Curso clínico VHC                             | 11 |
| Diagnostico de Hepatitis C                    | 13 |
| Tratamiento y manejo medico                   | 15 |
| Tratamientos farmacéuticos aprobados          | 16 |
| Tratamientos experimentales                   | 19 |
| Tratamientos alternativos y complementarios   | 20 |
| Trasplante hepático                           | 22 |
| Planteamiento del Problema                    | 24 |
| Hipótesis                                     | 24 |
| Justificación                                 | 24 |
| Objetivo general                              | 25 |
| Objetivos específicos                         | 25 |
| Criterios de inclusión                        | 26 |
| Criterios de exclusión                        | 26 |
| Criterios de eliminación                      | 26 |
| Universo                                      | 27 |
| Unidad de selección                           | 27 |
| Unidad de investigación                       | 27 |
| Limite de tiempo                              | 27 |
| Diseño del estudio                            | 28 |
| Obtención de datos                            | 28 |
| Análisis de los datos                         | 28 |
| Recursos humanos                              | 29 |
| Financiamiento                                | 29 |
| Carátula resultados                           | 30 |
| Introducción                                  | 31 |
| Objetivo                                      | 31 |
| Material y métodos                            | 31 |
| Resultados                                    | 32 |
| Grafica 1 Principales Vías de Adquision VHC   | 33 |
| Cuadro 1 Cambios laboratoriales a los 3 meses | 34 |
| Cuadro 2 Cambios laboratoriales a los 6 meses | 35 |
| Conclusión                                    | 36 |
| Discusión                                     | 36 |
| Anexo 1                                       | 37 |
| Anexo 2                                       | 38 |
| Bibliografía                                  | 39 |

## ANTECEDENTES

Existen cinco tipos de hepatitis: A, B, C, D y G; sin embargo la de mayor riesgo es la C, para la cual no hay vacuna y además causa un mal crónico que provoca la muerte en 10 por ciento de los afectados (1).

La hepatitis C es ocasionada por un virus. La mayoría de las personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) desarrolla hepatitis crónica, la cual puede resultar en fibrosis y cirrosis hepática, cáncer hepático, y finalmente, insuficiencia hepática mortal. A pesar de que se ha documentado una reducción en la incidencia de nuevas infecciones por el VHC, se calcula que alrededor de 4 millones de personas en los Estados Unidos están infectadas. Muchas de estas personas desarrollarán afecciones hepáticas como resultado de enfermedad, cuya progresión y manifestación de síntomas puede tardar incluso décadas. (4)

Hepatitis es un término general que describe la inflamación del hígado, afección que puede ser ocasionada por virus, toxinas, medicamentos u otros factores. El VHC fue identificado por primera vez en 1989. En el pasado, la enfermedad se conocía como hepatitis no A / no B. El VHC es miembro de la familia Flaviviridae y no está relacionado con otros virus identificados de la hepatitis. El VHC es un virus ARN con tendencia a experimentar rápidas mutaciones. Existen al menos seis genotipos y numerosos subtipos del VHC. Los distintos subtipos tienen diferentes distribuciones geográficas y están asociados con diferentes incidencias de progresión patogénica, severidad y reacción al tratamiento. En conjunto, los subtipos 1a y 1b son responsables de casi tres cuartos de todas las infecciones por VHC en los EE.UU.

Puesto que el virus desarrolla mutaciones tan rápidamente, el sistema inmunológico generalmente no puede erradicar el VHC y la infección se hace crónica en alrededor del 70% de las personas expuestas. Por razones que todavía no se comprenden, una minoría de las personas infectadas logra eliminar el virus, aunque permanecen positivas a los anticuerpos VHC. La variabilidad genética del virus es un obstáculo para el desarrollo de una vacuna eficaz. El VHC tiene que penetrar células del hígado para llevar a cabo su ciclo de vida; cuando consigue infectar estas células, el virus toma control de los ribosomas celulares para su reproducción, lo cual termina destruyendo la célula huésped.

## **Epidemiología del VHC**

La epidemia silenciosa. En los últimos años se ha establecido que la hepatitis C es bastante común entre la población estadounidense, con una incidencia cuatro veces mayor que el VIH. Los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (en inglés: CDC) calculan que al menos 3,9 millones de personas (el 1,8% de la población) han sido infectadas por el VHC, indicación resultante de pruebas de anticuerpos VHC positivas. Aproximadamente 2,7 millones padecen hepatitis crónica. El número de personas afectadas podría ser incluso mayor, ya que los datos no incluyen las incidencias del VHC en ciertos grupos con riesgo elevado, como los desamparados y personas encarceladas. La Organización Mundial de Salud aproxima que 170 millones de personas en todo el mundo están infectadas por el VHC. De acuerdo con la Fundación Internacional de la Hepatitis, alrededor de 35.000 personas en los EE.UU. son infectadas cada año, lo que constituye una drástica reducción con respecto a la incidencia aproximada de 180.000 casos anuales durante los años 80. La hepatitis C crónica es responsable de 8.000 a 10.000 muertes cada año - cifra que aumentará a medida que las personas infectadas en los 1970 y los 80 comiencen a desarrollar afecciones hepáticas. De acuerdo con las Fundaciones Americanas del Hígado, la insuficiencia hepática debida a la hepatitis C es la causa actual más común de trasplantes de hígado en los EE.UU.

En México, padecen hepatitis "C" medio millón de mexicanos. Ocupa el sexto lugar como causa de muerte entre las enfermedades infecciosas (Notimex, El Universal online, Ciudad de México, Domingo 11 de julio de 2004, 16:50). La hepatitis C se ha convertido en un problema de salud pública que actualmente afecta a un millón y medio de personas en México y ocupa el sexto lugar como causa de muerte entre las enfermedades infecciosas, alertó la especialista del IMSS, María del Carmen Gorbea Robles. (1) Otros artículos mencionan que el número de infecciones nuevas cada año ha disminuido de un promedio de 240,000 en la década de 1980 a casi 25,000 en el 2001.

En el pasado, muchas personas contraían la infección por el VHC a través de infusiones de sangre. En 1990 se desarrolló la prueba para detectar el virus en sangre donada y en 1992 se perfeccionó una prueba más sofisticada. El Servicio de Salud Pública en los EE.UU. recomienda que toda persona que haya recibido una transfusión de sangre o trasplante de órgano antes de 1992 se haga la prueba del VHC. Hoy en día, el riesgo de adquirir el virus a través de un trasplante es muy pequeño, de 1 en cada 100.000 transfusiones. El factor de riesgo más común para el VHC es compartir jeringas u otros instrumentos/ equipos empleados para inyectar drogas. Esta vía de infección es responsable del 60% de nuevos casos, de acuerdo con los CDC.

Los toxicómanos frecuentemente contraen el VHC al poco tiempo de inyectarse drogas; en algunas comunidades toxicómanas, el 90% de las personas ya están infectadas. Oficiales de la salud pública creen que muchas personas contrajeron el VHC en los años 70 y 80 a través de la experimentación ocasional con drogas intravenosas. El uso de la cocaína también es un factor de riesgo, posiblemente debido a la presencia de pequeñas cantidades de sangre en las pajillas empleadas para inhalar la droga.

Los profesionales en el campo de la salud corren el riesgo de resultar expuestos al VHC durante el trabajo, principalmente por pinchazos accidentales con jeringas infectadas, lo cual resulta en una incidencia de infección del 1.8%. Por lo general, sin embargo, la incidencia del VHC entre los profesionales de salud es igual a la población general. Las personas que reciben diálisis renal (hemodiálisis) a largo plazo manifiestan incidencias elevadas del VHC, posiblemente debido al uso de equipo médico contaminado. El VHC también es transmitido a través de instrumentos que contienen sangre, incluyendo las máquinas de tatuaje y perforación, agujas de acupuntura, navajas de afeitar, instrumentos de manicura, y cepillos de dientes. Las personas que tienen contacto cotidiano con personas VHC positivas manifiestan incidencias de infección más elevadas que la población general, pero este tipo de transmisión es poco común. Los CDC calculan que los diversos tipos de transmisión mencionados son responsables de alrededor del 10% de todos los casos del VHC.

Aunque el VHC puede ser transmitido sexualmente, este tipo de exposición tiene muchas menos probabilidades de resultar en infección que la exposición a sangre contaminada. Los estudios han demostrado que se puede detectar el VHC en el semen y el fluido vaginal y de acuerdo con el CDC, el 20% de las infecciones son atribuibles al contacto sexual. Sin embargo, este dato puede ser exagerado, ya que diversos estudios han documentado una incidencia de infección extremadamente baja para el contacto sexual. Se cree que la transmisión por el VHC de hombre a mujer es más común. En la mayoría de los estudios, los hombres homo y bisexuales manifiestan una incidencia del VHC parecida a los heterosexuales. No existe evidencia que el VHC puede ser transmitido por el sexo oral, aunque existe el riesgo teórico, particularmente si la pareja receptiva tiene llagas o inflamación en la boca. (1, 2, 3,4)

Aunque el VHC pueda transmitirse de madre a hijo, antes o después del parto, este tipo de transmisión también es poco común. De acuerdo con diversos estudios, la incidencia total de transmisión vertical es alrededor del 5%. (3,4). Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la transmisión perinatal del VHC es más común para las mujeres con cargas virales del VHC elevadas y mujeres co-infectadas por el VIH, las cuales manifiestan incidencias de incluso el 14 al 17%.

Existe evidencia conflictiva sobre la transmisión a través de la lactancia. Algunos estudios han demostrado que el VHC sí infecta el calostro y la leche materna, y por esta razón la transmisión es posible, particularmente si la madre tiene una carga viral elevada; sin embargo, tal transmisión parece ser poco común. Ni los CDC ni la Academia Americana de Pediatría recomiendan que las madres infectadas por el VHC dejen de amamantar.

Otros factores que pueden afectar la incidencia del VHC incluyen edad, género, estado económico, y nivel de educación. El estudio de Atler publicado en el New England Journal of Medicine descubrió que las incidencias del VHC son más elevadas en aquellos con ingresos bajos o con menos de doce años de educación formal. Los CDC reportan que la incidencia, o número de nuevas infecciones, es mayor en personas de 29 a 30 años de edad, un poco más elevada en los hombres, y parecida para los blancos y afroamericanos, con una elevación entre los hispanos. Sin embargo, en términos de infecciones totales, las incidencias son mayores en personas de 30 a 49 años de edad, considerablemente más elevadas en los hombres, y sustancialmente más elevadas en los afroamericanos. Aún tomando en cuenta las consideraciones mencionadas, del 10 al 20% de las personas con el VHC no manifiestan factores de riesgo identificables. (4)

Se estima que unos 3.9 millones (1.8%) de estadounidenses han sido infectados con el VHC. De esa cifra, 2.7 millones sufren de infección crónica (2).

Recomendaciones para hacerse la prueba basadas en el riesgo de infección con el VHC

- \* ALTO: Si realizar prueba,
  - Usuarios de drogas inyectables.
  - Personas que recibieron factores coagulantes producidos antes de 1987.
- \* MEDIANO: Si realizar prueba,
  - Pacientes de hemodiálisis.
  - Personas que recibieron sangre y/o órganos sólidos antes de 1992.
  - Personas con problemas hepáticos no diagnosticados.
  - Bebés nacidos de madres infectadas.
  - Después de los 12-18 meses de edad.
- \* BAJO: No realizar prueba
  - Trabajadores de la salud y empleados de seguridad pública. (Sólo después de que se haya presentado la exposición)
  - Personas que tienen relaciones sexuales con múltiples parejas
  - Personas que tienen relaciones sexuales con una pareja constante que está infectada.

La hepatitis C tiene un periodo de incubación de 2 a 6 semanas. Algunas personas desarrollan síntomas agudos que pueden incluir fiebre, fatiga, náusea y vómito, pérdida de apetito, dolor abdominal al tacto, y dolor muscular. Alrededor del 20 a 30% de las personas con infección aguda desarrollan ictericia. Sin embargo, la mayoría de las personas con la infección VHC aguda tienen síntomas leves o no presentan síntomas. Por esta razón, con frecuencia la hepatitis C no es detectada durante la etapa aguda inicial, y puede resultar aparente solo después, y en algunos casos incluso décadas después de haberse producido sustanciales daños hepáticos.

A pesar de la falta de síntomas obvios, casi todas las personas con la infección VHC aguda experimentan daño hepático en mayor o menor grado. Este daño puede ser detectado por pruebas de las funciones hepáticas, ya que el nivel de enzimas hepáticas normalmente aumenta antes de la manifestación de síntomas clínicos.

Un pequeño número de personas experimenta hepatitis C aguda fulminante, la cual ocasiona un rápido deterioro del tejido del hígado y desequilibrios metabólicos, afecciones cerebrales y muerte; este escenario es menos frecuente con el VHC que con otros tipos de la hepatitis viral. Con mayor frecuencia, la mayoría de los síntomas iniciales desaparecen a las 2-12 semanas, aunque la fatiga y dolor abdominal pueden persistir durante meses.

### **Progresión de la enfermedad VHC**

En la mayoría de las personas con el VHC, el sistema inmunológico no es capaz de erradicar el virus. De acuerdo con los datos más recientes recopilados por los CDC, el 70% de las personas infectadas desarrollarán la hepatitis crónica, definida como la presencia de ARN del VHC detectable por seis meses o más. En contraste, solo el 10% de los adultos con la hepatitis B desarrollan enfermedad crónica. El curso de la progresión de la hepatitis C crónica varía según las personas. Por esta razón no es posible pronosticar con seguridad qué personas VHC positivas desarrollarán cirrosis, cáncer de hígado, o enfermedad hepática mortal. Sin embargo, varios co-factores parecen ejercer un efecto sobre la gravedad de la enfermedad. En algunos – pero no todos – los estudios, los subtipos 1a y 1b del VHC han sido asociados con una progresión acelerada, mayores daños al hígado, y una menor eficacia del tratamiento.

El consumo de alcohol es probablemente el factor externo más importante. El uso excesivo de alcohol en sí puede dañar al hígado; junto con el VHC, los efectos aditivos pueden ocasionar una enfermedad de mayor severidad. La edad de la persona también parece influir en la progresión.

Las personas mayores (especialmente mayores de los 50 años) tienden a experimentar una progresión acelerada y a desarrollar síntomas más severos. La investigación indica que el sistema inmunológico infantil puede luchar mejor, y erradicar el VHC con más frecuencia, que el sistema adulto. Junto con la edad, el género también parece ejercer un efecto sobre la progresión; los hombres tienden a desarrollar la enfermedad hepática más severa. Finalmente, las personas que padecen compromiso inmunológico, bien sea debido a la enfermedad VIH, al uso de fármacos que suprimen el sistema inmunológico o a otra causa, tienden a experimentar la progresión acelerada de la enfermedad VHC.

### **Patogénesis a largo plazo**

Con el paso del tiempo, mientras que las células hepáticas son infectadas y destruidas, las personas pueden desarrollar compromiso hepático progresivo. Este proceso empieza con la inflamación persistente y procede a fibrosis o fibrogénesis (desarrollo de tejido fibroso), esteatosis (acumulación de grasa), y cirrosis (cicatrices) del hígado. Cuando las células hepáticas normales son reemplazadas por tejido fibroso, grasa y cicatrices, resultan incapaces de llevar a cabo sus funciones metabólicas, la producción de proteínas y la eliminación de toxinas. Aunque los datos varían significativamente, se cree que por lo general alrededor del 20 al 30% de las personas con el VHC desarrollarán cirrosis en 10-30 años. De aquellos con cirrosis, el 25 al 30% desarrollará enfermedad avanzada o cáncer hepático. Alrededor del 80% de las personas con el VHC crónico experimentan transaminasemia durante su enfermedad, mientras que el 20% manifiesta funciones hepáticas normales, con o sin ARN del VHC detectable. Por lo general, las personas con niveles elevados de enzimas y cargas virales del VHC altas tienden a desarrollar síntomas. Sin embargo la carga viral del VHC no ha sido correlacionada bien con el grado de daño hepático o la severidad del mal.

### **Curso clínico del VHC**

Algunas personas con el VHC crónico experimentan síntomas leves; otros permanecen asintomáticos hasta que desarrollan complicaciones debidas a la enfermedad avanzada. Las personas con enfermedad hepática avanzada pueden experimentar hemorragias en el intestino superior y retención de fluidos en el abdomen y en las extremidades inferiores. Esta afección puede resultar en la debilitación, ruptura y hemorragia de las hemorroides del esófago y estómago, o en hemorroides rectales. El desarrollo de esteatosis, agregados linfáticos y daños biliares es característico de la hepatitis C crónica. El resultado final de la insuficiencia hepática es la muerte – si la persona no se somete a un trasplante de hígado o puede sobrevivir a través de un hígado artificial experimental.

La infección por el VHC puede ocasionar carcinoma hepatocelular primario, un tipo de cáncer hepático, pero no se ha establecido el mecanismo exacto. El cáncer del hígado puede desarrollarse en los cinco años siguientes a la infección inicial por el VHC, pero es más común que aparezca 25-30 años después; normalmente, el carcinoma hepatocelular únicamente se desarrolla cuando la cirrosis está presente. Algunos investigadores creen que los daños y la regeneración de las células hepáticas infectadas precipitan el desarrollo de las células mutantes que crecen de manera incontrolable. A diferencia del virus de la hepatitis B (VHB), el VHC no se integra en el genoma de la célula huésped; el cáncer de hígado es más común en personas coinfectadas por el VHC y el VHB.

A pesar de este desalentador cuadro, debe recordarse que el daño hepático mortal y la insuficiencia hepática se desarrollan en una minoría de personas con hepatitis C crónica. Muchas no experimentan daños severos y pueden vivir sin síntomas durante décadas. Otras únicamente experimentan síntomas leves como fatiga intermitente, náusea, y dolores musculares.

### **El hígado y sus funciones**

El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo, con varias funciones vitales. Si un hígado es dañado y resulta incapaz de llevar a cabo sus actividades, pueden desarrollarse diversas complicaciones que afecten a cada órgano y sistema corporal. El hígado tiene un papel complejo en el metabolismo. Produce bilis, un compuesto que ayuda a metabolizar ciertas grasas; si el hígado está dañado, puede reducir la producción de bilis y bloquear el transporte de bilis a la vesícula biliar y los intestinos. Cuando el cuerpo no distribuye las grasas, impide la absorción de vitaminas solubles en grasa (A, D, E y K). El exceso de bilis en los tejidos puede ocasionar prurito, y la interrupción en el transporte de bilis puede ocasionar cálculos y/o daños en la vesícula biliar. Si el hígado no procesa la bilirrubina, un pigmento sanguíneo, puede resultar en ictericia, o coloración amarillenta de la piel y los ojos. El hígado también regula el empleo corporal de carbohidratos y glucosa, convirtiendo los carbohidratos en colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) y los ácidos grasos en sustancias cetonas que proveen alimento cuando se abstiene de comer.

El hígado procesa proteínas y sirve como almacén para ciertas vitaminas y minerales. Además, convierte el amoníaco, un producto metabólico del nitrógeno, en un compuesto menos tóxico llamado urea, que se elimina por los riñones. Cuando el hígado resulta severamente comprometido por enfermedad fulminante o avanzada, la acumulación de productos metabólicos y de toxinas puede ocasionar daños cerebrales (encefalopatía), afección caracterizada por demencia, desorientación, alteraciones de personalidad y pérdida de memoria; el resultado final es coma y muerte.

El hígado produce albúmina, una proteína sanguínea principal que regula el agua en las células. Cuando el nivel de albúmina decae debido a daños hepáticos, el agua penetra los tejidos que rodean las células; este proceso puede ocasionar edema y del abdomen. El hígado también produce factores de coagulación, cuya ausencia puede ocasionar hemorragias, y funciona como filtro, descontaminando todo lo que se ingiere o absorbe por la piel. La exposición a sustancias tóxicas - incluyendo el alcohol, las drogas y las sustancias químicas ambientales - pueden dañar permanentemente al hígado, lo cual puede resultar en niveles tóxicos elevados y una intensificación de reacciones adversas, anormalidades menstruales, impotencia, u otros síntomas.

### **Diagnóstico de la hepatitis C**

Se emplean varias pruebas para diagnosticar la hepatitis C. Puesto que la enfermedad es frecuentemente asintomática, por lo general la infección es detectada durante la donación de sangre o durante exámenes médicos rutinarios que incluyan análisis de sangre.

Las pruebas de anticuerpos detectan la presencia de anticuerpos contra el virus. La prueba inmunoabsorbente enzimática (ELISA o EIA) es el principal instrumento empleado para la detección de virus en la sangre donada. Sin embargo, esta prueba puede producir resultados positivos falsos, especialmente en poblaciones de bajo riesgo. Si la prueba ELISA es positiva, se emplea una segunda prueba, como el Western electroblot, para confirmar el resultado. En abril de 1999 la Administración de Fármacos y Alimentos (en inglés: FDA) aprobó una prueba del VHC disponible sin receta; también resulta disponible una prueba oral de anticuerpos (Orasure).

Las pruebas de anticuerpos pueden demostrar si una persona ha sido infectada por el VHC, pero no distinguen la infección aguda de la crónica o de una infección erradicada. Puede que los anticuerpos no estén presentes un poco después de la infección inicial, pero usualmente aparecen en los tres meses siguientes.

La persona que padece compromiso inmunológico puede producir un nivel reducido de anticuerpos que impida su detección; además, si la persona ha sido infectada simultáneamente por el VHC y el VIH, la prueba del VHC puede tardar más en producir un resultado positivo. Para las poblaciones de alto riesgo (incluyendo las personas VIH positivas), las personas con pruebas positivas de anticuerpos y personas con síntomas clínicos de la hepatitis C, se debe emplear la prueba del ARN del VHC (carga viral) para confirmar la presencia real del virus.

La segunda clase de prueba detecta la materia genética del VHC en la sangre. Dos tipos de pruebas de carga viral, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o de la cadena de ADN (bADN), pueden detectar el ARN del VHC; estas pruebas no están actualmente aprobadas por la FDA. La prueba PCR generalmente puede detectar la materia genética del VHC en la primera a la tercera semana a partir de la infección inicial. La persona con una infección previa que haya eliminado el virus usualmente manifestará un resultado positivo de anticuerpos, pero un resultado ARN negativo. Puesto que la carga viral del VHC varía durante el curso del mal, un único resultado negativo no demuestra de forma concluyente que la persona no esté infectada. Además de determinar si la persona está infectada con el VHC, las pruebas de carga viral también pueden ayudar a pronosticar quiénes tendrán mayor tendencia a reaccionar bien al tratamiento y pueden controlar la eficacia del mismo.

Las pruebas de hígado determinan los niveles de enzimas hepáticas. Cuando las células hepáticas son dañadas o mueren, el cuerpo descarga las enzimas aspartato transferasa o aminotransferasa (AST) en la sangre. El nivel de AST se utiliza con frecuencia para determinar el daño hepático; la elevación de AST también puede aparecer cuando se producen daños al corazón, al riñón o musculares. Como con el ARN del VHC, los niveles enzimáticos también pueden variar durante el transcurso de la enfermedad y un resultado normal de las pruebas hepáticas no indica necesariamente la ausencia de daños al hígado. Si las pruebas de anticuerpos, del ARN del VHC o de las enzimas hepáticas señalan infección o daño, se puede realizar una biopsia del hígado para determinar el nivel de inflamación y/o daño en el hígado. Los médicos también pueden emplear otras determinaciones de laboratorio para determinar el daño hepático. (4)

### **Tratamiento y manejo médico.**

El interferón y ribavirina son dos drogas aprobadas para el tratamiento de personas con hepatitis C crónica. El interferón puede ser tomado solo o en combinación con ribavirina. La terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina es actualmente el tratamiento de preferencia. La terapia combinada puede eliminar el virus hasta en 5 de cada 10 personas para el genotipo 1 y hasta en 8 de 10 personas para los genotipos 2 y 3.

Las personas VHC positivas no deben consumir alcohol, ya que éste ejerce un efecto tóxico sobre el hígado. Muchos expertos creen que incluso el consumo moderado de alcohol puede resultar dañino y recomiendan un máximo de una bebida alcohólica por día. Cuando resulte posible, se debe evitar el uso de drogas, tanto de recreación como medicinales, y ciertas hierbas también pueden resultar peligrosas.

Aunque la modificación de la dieta ya no se considera meta fundamental del tratamiento de la hepatitis crónica, ciertos cambios en la alimentación pueden resultar beneficiosos. Muchos expertos en nutrición recomiendan una dieta alta en granos integrales, frutas y verduras, con un mínimo de sustancias químicas y otros aditivos artificiales. Una dieta baja en grasa puede reducir la tensión en la capacidad metabólica comprometida del hígado, particularmente en personas con cirrosis. Si el hígado está dañado, puede perder su capacidad de transformar ciertas vitaminas y minerales; por esta razón se debe limitar el consumo de alimentos altos en hierro y evitar el uso de suplementos de hierro. Las personas con hepatitis crónica tampoco deben tomar dosis altas de vitamina A, ya que puede resultar tóxica al hígado. La reducción en el consumo de sal y mariscos también puede atenuar los síntomas relacionados con el daño.(4)

### **¿Quién debe ser tratado y cuándo?**

Varias consideraciones determinan cuándo y cómo se debe tratar a las personas con hepatitis C crónica. Los medicamentos disponibles son caros, pueden ocasionar severas reacciones adversas, y hasta recientemente no han resultado muy eficaces. La eficacia del tratamiento depende de diversos factores, incluyendo la edad de la persona, la magnitud del daño hepático, su estado inmunológico y el nivel de carga viral del VHC. Muchos médicos prefieren tratar solo a aquellos con mayores probabilidades de desarrollar enfermedad severa y a quienes tengan mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento. Otro factor vital que influye en el éxito del tratamiento es el genotipo del VHC. De acuerdo con la Dra. Teresa Wright del Centro Médico Veterano en San Francisco, "el pronóstico más importante de la reacción [satisfactoria]" al tratamiento es la presencia de un subtipo VHC que no sea 1a ó 1b.

Puesto que muchas personas con hepatitis C crónica no experimentan síntomas durante décadas, e incluso podrían no desarrollar la enfermedad severa, existen desacuerdos sobre la necesidad de tratar a las personas sin síntomas, las personas con mínimo daño hepático, y personas con niveles enzimáticos normales. Muchos médicos creen que para estas personas, una evaluación regular que incluya determinación del nivel de las transaminasas, de la carga viral del VHC, y biopsia del hígado es la opción preferida (4); algunos médicos también recomiendan pruebas regulares para determinar el nivel de la fetoproteína alfa, un indicador del cáncer del hígado.

La mayoría de los médicos están de acuerdo en que el tratamiento resulta indicado para toda persona que padezca inflamación hepática severa o fibrosis, o principios de cirrosis, y que se debe emplear una biopsia para determinar la magnitud del daño hepático. La carga viral del VHC y los niveles enzimáticos no son determinaciones fiables de la severidad patogénica, aunque sí pueden ayudar a guiar las decisiones sobre el tratamiento.

Muchos expertos recomiendan que las personas con enfermedad hepática severa avanzada no reciban el tratamiento antiviral o con interferón. El tratamiento con interferón destruye las células hepáticas infectadas, ocasionando mayor daño al hígado. Las personas con cirrosis compensada (sin varices, ictericia o encefalopatía) pueden recibir el tratamiento habitual, pero aquellas con cirrosis descompensada deben recibir tratamiento solo a través de estudios experimentales que incluyan un control metódico.

No se han hecho grandes estudios sobre el tratamiento de los niños con hepatitis C crónica, aunque los datos disponibles sugieren que los niños reaccionan al monoterapia con interferón de manera parecida a los adultos. No existen datos actuales sobre el empleo infantil del tratamiento de combinación con interferón/ribavirina.

Finalmente, aunque es poco común que las personas con infección por el VHC sean diagnosticadas durante la etapa inicial de enfermedad, el tratamiento inmediato durante esta etapa está asociado con una incidencia elevada y sostenida de la eliminación del VHC.

### **Tratamientos farmacéuticos aprobados**

Hasta el año pasado, el único tratamiento aprobado por la FDA para la hepatitis C crónica era el monoterapia con alfa interferón. Los interferones son un grupo de proteínas naturales mensajeras con capacidades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. El interferón bioquímico es fabricado por varias compañías y comercializado bajo los nombres de Intron A y Roferon A. Se cree que el tratamiento funciona inhibiendo la replicación viral y aumentando la actividad inmunológica.

Alfa interferón 2a y -2b están aprobados para el tratamiento del VHC; también se puede emplear una formulación conocida como interferón de consenso (Infergen) que combina aminoácidos de 2a y 2b. Se ha evaluado beta interferón para el tratamiento de la infección VHC crónica, pero ha resultado menos eficaz.

El monoterapia con interferón en dosis aprobadas no ha resultado muy eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica; desde la aprobación de la combinación de interferón / ribavirina, el monoterapia ya no es considerado estándar. El interferón inicialmente reduce los niveles de enzimas hepáticas y del ARN del VHC en alrededor del 50 al 60% de las personas tratadas, pero muchos experimentan recaídas o un rebrote de la carga viral. Algunas personas pueden incluso experimentar una elevación de la carga viral durante el tratamiento. La supresión viral sostenida se observa sólo en el 10 al 20% de las personas tratadas con el monoterapia de interferón. La mayoría de las recaídas se desarrollan en las seis semanas siguientes a la finalización del curso de tratamiento; la recaída después de un año es poco común.

Estudios han demostrado que el tratamiento con interferón es más eficaz en mujeres con cargas virales bajas, menores de 40 años de edad, con genotipos del VHC que no sean del 1, y que no hayan sufrido grandes daños hepáticos. Por razones desconocidas, el interferón parece resultar menos eficaz en los afroamericanos. Un curso típico de alfa interferón es de 3 millones de unidades, administrados por inyección subcutánea tres días por semana cada seis a doce meses; muchos médicos recomiendan el curso de tratamiento más corto para las personas con subtipos no 1 del VHC. Algunos investigadores han explorado la posibilidad de emplear el tratamiento de inducción de dosis elevada con interferón, además del uso del fármaco, por más días a la semana y durante periodos de tiempo más prolongados en personas que no experimenten beneficios con el régimen estándar; el tratamiento prolongado no parece mejorar la incidencia de reacción inicial, pero podría reducir la incidencia de recaídas. Los NIH recomiendan cambiar o suspender el tratamiento si una persona no experimenta mejoría a partir de tres meses de monoterapia con interferón.

Los efectos adversos de alfa interferón pueden incluir síntomas gripales como fatiga, dolor de cabeza, náuseas, pérdida de apetito y dolor muscular, síntomas psicológicos como ansiedad y depresión, y toxicidad inmunológica como supresión de la médula ósea y reducción del nivel de linfocitos; también puede producirse una pérdida de cabello de carácter reversible.

La severidad de las reacciones adversas puede disminuir con el tiempo o aliviarse con ibuprofeno o con acetaminofen a dosis bajas (la dosis normal puede ser tóxica para personas con daños hepáticos), tranquilizantes suaves o medicamentos antidepresivos. A pesar de esto, alrededor del 40% de las personas que toman interferón tienen que reducir la dosis y el 15% suspende el tratamiento a consecuencia de las reacciones adversas. Las personas con problemas psicológicos o enfermedad tiroidea no deben ser tratadas con interferón.

Varios estudios han demostrado que el empleo de alfa interferón en combinación con un fármaco análogo guanosina antiviral llamado ribavirina (Rebetol) produce resultados superiores al monoterapiamiento con interferón. Ribavirina se comercializa en formulación de cápsulas, tomadas dos veces por día. Los efectos secundarios del fármaco incluyen síntomas gastrointestinales y anemia hemolítica; un estudio reciente sugiere que los antioxidantes (por Ej. las vitaminas C y E) pueden reducir la hemólisis. En particular, ribavirina puede ocasionar efectos teratogénicos que ocasionan abortos y defectos congénitos; en junio de 1999, la FDA ordenó que el formulario de información de ribavirina incluyera el aviso de que las personas que tomen el medicamento usen dos métodos anticonceptivos durante el curso del tratamiento y durante seis meses después de finalizarlo.

En junio de 1998, la FDA aprobó el empleo de Rebetron, una combinación de alfa interferón 2b (Intron A) y ribavirina, fabricado por la compañía Schering-Plough. Rebetron había sido anteriormente aprobado para las personas que no experimentaran una reacción sostenida al monoterapiamiento con interferón. En diciembre de 1998, se extendió la aprobación para incluir Rebetron como medicamento de primera línea para las personas sin antecedentes del tratamiento.

Hoy en día, el tratamiento de combinación con alfa interferón y ribavirina se considera estándar para la hepatitis C crónica.

Los estudios también han demostrado que el tratamiento de combinación es superior al monoterapiamiento en aquellas personas que han recibido tratamiento previo con interferón. Durante un estudio, cuyos resultados fueron publicados por el Dr. Gary Davis y sus colegas en el *New England Journal of Medicine*, la combinación produjo incidencias de supresión viral diez veces mayores que las incidencias observadas en los participantes que recibieron únicamente interferón. Las reacciones al tratamiento son mejores, tanto con el monoterapiamiento como con la combinación, para las personas con una carga viral baja del VHC al iniciar el tratamiento, y para aquellas que no hayan desarrollado cirrosis.

En las personas que reciben el monoterapia, la incidencia de reacción rápida pronostica una reacción sostenida; en otras palabras, si la persona experimenta una reducción en su carga viral del VHC a nivel indetectable poco después del inicio del tratamiento, tendrá más probabilidades de experimentar supresión continua. Sin embargo, en las personas que tomen la combinación desde un principio, este efecto puede aparecer con retraso, aunque ello no impide que puedan experimentar una supresión viral sostenida.

### **Tratamientos experimentales**

El campo de la investigación sigue proporcionando nuevos tratamientos potenciales para la hepatitis C crónica. De acuerdo con un informe publicado en la edición del 5 de septiembre de 1999 de la revista *Journal of the American Medical Association*, el Instituto Nacional de la Diabetes y de Enfermedades Renales y Digestivas está iniciando un estudio de 28 millones de dólares sobre diversos fármacos antivirales que podrían ser empleados contra el VHC crónico. El estudio tendrá lugar en nueve centros de los EE.UU. y durará ocho años. Este estudio constituye el más extenso y duradero sobre el tratamiento de la hepatitis C que se haya llevado a cabo hasta la fecha.

Además de los fármacos antivirales, también se investigará el empleo de medicamentos inmunomoduladores. Las opciones futuras de tratamiento pueden incluir vacunas terapéuticas y un tratamiento genético, aunque el desarrollo de las vacunas sigue siendo un desafío debido a la variabilidad genética y a la rápida mutación del VHC.

Una adición reciente al arsenal de tratamientos experimentales anti-VHC es una formulación de acción prolongada de alfa interferón, llamada interferón pergilado, la cual puede administrarse con menos frecuencia. Este medicamento tiene una semivida (el tiempo requerido para que se reduzca la cantidad inicial a la mitad) diez veces más larga que la semivida del interferón estándar. La formulación Pegasys de los Laboratorios Roche puede administrarse una vez por semana. Los efectos secundarios de ambos interferones son parecidos; se espera que la FDA apruebe interferón pergilado a principios del 2000.

Otra formulación nueva de interferón se llama alfa interferón n1 linfoblastoide (Wellferon). En un estudio de 1.071 participantes de la Universidad de Medicina de St. Louis, los participantes que recibieron interferón linfoblastoide experimentaron una incidencia considerablemente menor de recidivas en las 48 semanas después del curso de tratamiento. Los efectos secundarios son parecidos a los de alfa interferón.

Tomando en cuenta los efectos beneficiosos del tratamiento de combinación de interferón/ ribavirina, muchos investigadores están estudiando el empleo potencial de otros regímenes de combinación. El régimen de alfa timosina 1 (Zadaxin) y alfa interferón ha demostrado capacidad para conferir mayores beneficios que el monoterapia con interferón. Alfa timosina 1 es una formulación bioquímica de un mensajero químico natural producido por el timo que estimula la actividad de las células T y de los asesinos naturales. En estudios realizados hasta la fecha, timosina se ha asociado a efectos secundarios leves. El fármaco no está aprobado por la FDA, pero ya ha sido comercializado en varios países en América del Sur y Asia.

Dos medicamentos mejor conocidos como tratamientos para la gripe también han demostrado potencial contra el VHC. Amantadina (Symmetrel) está aprobado por la FDA como tratamiento de la influenza tipo A; rimantadina (Flumadine) es un medicamento relacionado con el anterior. Estos compuestos parecen funcionar a través de la interrupción de la replicación viral en sus etapas iniciales. Los efectos secundarios de ambos son parecidos y pueden incluir depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, somnolencia, dolor de cabeza, síntomas gastrointestinales y anomalías en la presión arterial. Los resultados de diversos estudios sugieren que los medicamentos son menos eficaces que el monoterapia con interferón. Sin embargo, pueden utilizarse como parte integrante de regímenes de combinación que incluya alfa interferón, con o sin ribavirina.

Otros medicamentos actualmente bajo estudio para el tratamiento de la hepatitis C crónica – solos o en régimen de combinación – incluyen el ácido ursodeoxicólico, fármacos no esteroideos antiinflamatorios, corticoesteroides, y ciertos antibióticos. Los tratamientos del futuro podrían incluir inhibidores de la proteasa y helicasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del ARN, y fármacos antisentido.

### **Tratamientos alternativos y complementarios**

Las personas con enfermedad hepática crónica han empleado una variedad de tratamientos alternativos y complementarios. Algunas de las hierbas usadas como tratamientos del VHC crónico incluyen cardo de leche (silimarina), regaliz (glicirizina), diente de león, y nogal negro. La silimarina ha sido investigada en varios estudios Europeos, donde el tratamiento con hierbas es más aceptado que en los EE.UU.; los datos obtenidos son contradictorios. Las hierbas chinas y las fórmulas de hierbas empleada contra la hepatitis incluyen zhi zi (gardenia), du huang (ruibarbo), long dan cho (raíz de gentain), long dan xie gang tabng e ying chen hao tang.

Los practicantes de la medicina china tradicional creen que estas formulaciones de hierbas ayudan a eliminar toxinas del hígado, reducir la

Inflamación y mejorar el paso de la bilis. La metodología china incluye el uso de hierbas específicas y acupuntura, y puede resultar eficaz en el alivio de síntomas como náusea y fatiga. Sin embargo, hay muchas hierbas que son tóxicas al hígado y deben ser evitadas por personas con daños hepáticos. Se debe consultar con un médico experimentado en medicina alternativa antes de iniciar un tratamiento con hierbas.

### **El tratamiento del VHC en las personas VIH positivas**

Algunos estudios han indicado que las personas coinfectadas por el VHC y el VIH no reaccionan como las personas VIH negativas a los regímenes de tratamiento que incluyen interferón; el interferón está diseñado para aumentar la reacción inmunológica, y algunas personas VIH positivas padecen demasiado compromiso inmunológico para conseguir una reacción eficaz al tratamiento. Sin embargo, las personas VIH positivas cuya enfermedad esté bien controlada y que tengan un número CD4 relativamente elevado parecen reaccionar bien al tratamiento anti-VHC, y la mayoría de los expertos recomiendan que se ofrezca tal tratamiento cuando sea indicado. Las personas VIH positivas que siguen el tratamiento antiretroviral sumamente activo (TARSA) también pueden tomar los medicamentos anti-VHC, pero hay que tener precaución al combinar medicamentos y las personas VHC/VIH positivas deben siempre consultar con un médico experimentado en el tratamiento de ambas enfermedades.

Se han llevado a cabo pocos estudios clínicos sobre las interacciones entre los fármacos anti-VIH y anti-VHC, y ningún estudio ha evaluado a participantes por un periodo de tiempo extenso. Algunos ensayos de laboratorio indican que AZT y d4T podrían interferir con la acción de ribavirina, y los médicos tienden a evitar la combinación de estos fármacos. Sin embargo, durante la 39a ICAAC, el Dr. Douglas Dieterich y sus colegas informaron sobre los resultados provisionales de un pequeño estudio que sugiere que estos fármacos sí pueden usarse en combinación. En el estudio, las personas VIH positivas que estaban tomando TARSA y tenían cargas virales indetectables recibieron la combinación de alfa interferón / ribavirina. Después de tres meses de tratamiento, la carga viral del VIH permaneció indetectable y la carga viral de VHC se redujo; la evaluación a largo plazo continúa. El Dr. Dieterich además criticó la decisión de muchos médicos de no tratar el VHC en sus pacientes VIH positivos, enfatizando que "Aunque no se logren muchas curas virológicas [del VHC] en las personas VIH positivas, incluso para los casos que sean denominados como "insuficientes", el tratamiento con interferón reduce la fibrosis, aumenta la reacción de los linfocitos T a los antígenos de la hepatitis C, y reduce la incidencia de hepatomas mortales.

La reducción de la carga viral [del VHC] también puede influenciar el resultado final de la enfermedad hepática, y podría permitir [que la persona co-infectada] tome los inhibidores de proteasa que prolonguen su vida."

### **Tratamientos para los síntomas y las complicaciones**

Además de los tratamientos diseñados específicamente para aumentar la reacción inmunológica o atacar al VHC directamente, hay una variedad de tratamientos empleados para aliviar los síntomas y controlar las complicaciones en las personas con hepatitis C crónica.

La náusea, un síntoma común tanto de la hepatitis aguda como de la crónica, puede ser tratada con medicamentos antieméticos. La marihuana médica o dronabinola (Marinol) pueden aliviar la náusea y estimular el apetito. Ondasetron (Zofran) pueden contribuir al alivio de la náusea y de la fatiga crónica asociada con el VHC ocasionada por la acumulación de tóxicos puede ser tratada con medicamentos como colestiramina (Questran). Se pueden emplear medicamentos diuréticos para reducir la acumulación de fluidos que ocasiona edema. Los bloqueadores adrenérgicos, que se utilizan para tratar la presión arterial elevada, pueden ayudar a reducir la hipertensión portal; es preferible emplear bloqueadores de beta adrenérgicos que no sean metabolizados por el hígado, como atenolol (Tenormin) y naldolol (Corgard).

Entre los tratamientos quirúrgicos para la cirrosis descompensada se encuentra la paracentesis. La cirugía endoscópica puede usarse para tratar las varices esófago gástricas (ligaduras) o se pueden emplear medicamentos esclerosantes para reducir el riesgo de hemorragia.

Hay dos tratamientos actuales para el carcinoma hepatocelular. Mediante una resección hepática parcial y laLa segunda opción es la extirpación completa del hígado (hepaticota), seguida de un trasplante. Si no se trata, el cáncer del hígado resulta mortal en tres a seis meses. No hay tratamiento hepático quimioterapéutico para esta clase de cáncer.

### **Trasplante hepático**

Cuando la cirrosis se torna tan severa que ocasiona insuficiencia hepática, el trasplante de hígado puede ser la única forma de salvar la vida de una persona con hepatitis C crónica.

La enfermedad hepática avanzada debida al VHC es actualmente la causa principal de los trasplantes de hígado en los EE.UU. A pesar de esto, el país carece de hígados disponibles para el trasplante, y solo una cuarta parte de todas las personas que necesitan un hígado nuevo lo obtienen.

Los trasplantes presentan complicaciones. Por lo general, el VHC infecta al nuevo hígado poco después del procedimiento y los medicamentos inmunosupresores empleados para prevenir el rechazo del trasplante pueden impedir la actividad inmunológica contra el virus. Sin embargo, la infección recurrente suele ser más leve, y los estudios indican que la incidencia de supervivencia de un trasplante debido al VHC es parecida a la incidencia experimentada por personas que reciben trasplantes del hígado por otras afecciones (un promedio del 65% de supervivencia a partir de los cinco años.)

La mayoría de los centros de trasplante no permiten el trasplante de hígado en las personas VIH positivas en parte porque se cree que los medicamentos inmunosupresores necesarios comprometerán aún más el sistema inmunológico. Sin embargo, gracias a los nuevos regímenes anti-VIH, muchas personas VIH positivas están viviendo por más tiempo y experimentando menos compromiso inmunológico. Además, se han documentado resultados alentadores de los pocos trasplantes de hígado que se han hecho en personas VIH/VHC positivas sin SIDA. Tres de las cuatro personas VIH/VHC positivas que recibieron un trasplante de hígado o riñón en la Universidad de Pittsburgh durante los últimos dos años están bien y manifiestan cargas virales indetectables. Se han reportado resultados parecidos del Hospital King's College en Londres, donde los receptores coinfectados por ambos virus han sobrevivido sin enfermedades de SIDA. Recientemente, se concedió 1 millón de dólares a la Universidad de California en San Francisco para la investigación del trasplante de hígado y riñón en personas VIH positivas sin enfermedades de SIDA, cuyas cargas virales sean indetectables. Varios activistas de base local también están trabajando para incrementar la disponibilidad de trasplantes de hígado para la población VIH positiva.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿Es eficaz el interferón beta recombinante para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C?

## **HIPOTESIS**

El Interferón Beta recombinante es eficaz en el tratamiento de la infección crónica del VHC presentando mejoría en los niveles de:

- Plaquetas (remisión de plaquetopenia preexistente)
- Transaminasas, albúmina y Tiempos de coagulación
- Negativización en cifras de carga viral para el VHC

## **JUSTIFICACION:**

- Hasta este momento la literatura médica mundial, hace mención de experiencia en el uso de interferón beta en poblaciones americanas, afro americana y asiática
- Es por eso que en este estudio intentamos identificar cual es la eficacia del interferón beta recombinante como monoterapia en pacientes mexicanos con infección crónica por VHC.

## **OBJETIVO GENERAL**

Valorar la eficacia y seguridad del Interferón Beta 1<sup>a</sup> recombinante para el manejo de los pacientes con Hepatitis C que no haya recibido tratamiento previo con ningún otro Interferón. A los 6 y 12 meses de tratamiento.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Valorar el costo beneficio del uso del interferón Beta.
2. Identificar los principales efectos adversos del uso del Interferón beta.
3. Identificar las principales vías de adquisición de la infección del VHC

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Consentimiento firmado por cada uno de los pacientes sometidos al Tratamiento con Interferón.
2. Pacientes de ambos sexos de 18 a 64 años de edad.
3. Niveles de transaminasas séricas elevados 1.5 veces del rango normal, por lo menos 3 ocasiones antes de entrar al estudio.
4. Presencia de Hematocrito (Hto) mayor de 30%, recuento plaquetario mayor de 80,000 y leucocitos PMN mayores de 1500 por mm<sup>3</sup>.
5. Creatinina serica menor de 2.0.
6. Pacientes con Hepatitis C crónica con o sin Cirrosis con escala de Child-Pugh A, TP prolongada menor de 5 segundos sobre el control, albumina serica mayor de 3.0 gr. por Dl.; BT menor de 3 MG por Dl. y que no tenga Historia de complicaciones por Hepatopatía crónica.
7. Pacientes que no hayan sido sometidos a manejo previo con INF previo.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

No se incluirán en este protocolo a pacientes que presenten cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Infección por VIH.
2. Cualquier otro proceso infeccioso activo.
3. Enfermedad Auto inmune de cualquier tipo.
4. Pacientes embarazadas.
5. Pacientes en etapa terminal o con patologías que impidan en algún momento el completar el tiempo de seguimiento.
6. Necesidad de empleo de drogas con hepatotoxicidad conocida.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

1. Por efectos adversos que pongan en riesgo la integridad del paciente.
2. Por deterioro clínico del paciente, caracterizado por
  - Incremento de los niveles de transaminasas.
  - Deterioro en la calidad de vida del paciente.
3. Por falta de apego al esquema de tratamiento.
4. A petición del paciente.

## **UNIVERSO**

Todos los pacientes que cursen con infección por VHC en el Hospital General "DR GONZALO CASTAÑEDA"

## **UNIDAD DE SELECCIÓN**

Todos los pacientes que cursen con infección por VHC que sean referidos por parte del servicio de medicina preventiva al servicio de medicina interna.

## **UNIDAD DE INVESTIGACION**

Todos los pacientes que cursen con infección por VHC comprobados por PCR y que sean referidos por parte del servicio de medicina preventiva al servicio de medicina interna y que cumplan con los criterios de inclusión.

## **LIMITE DE TIEMPO**

El estudio se efectuó del 1° de mayo del 2003 al 1° de mayo del 2004.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal con duración de un año y un corte transversal a los seis meses.

## **OBTENCION DE LOS DATOS**

Comenzaremos la captación de pacientes una vez que estos sean referidos por parte del servicio de medicina preventiva al servicio de medicina interna una vez que sea confirmada la presencia de infección por Virus de hepatitis C por PCR. Posteriormente, se les dará orden de internamiento y se les tomarán exámenes iniciales de laboratorio que incluirán PFH, BH, colesterol, tiempos de coagulación, carga viral, además se les realizará biopsia hepática, panendoscopia, USG hepato-esplénico Una vez realizados los estudios iniciales, se procederá a iniciar terapia con interferón beta recombinante a dosis de 3 millones de unidades 3 veces por semana., siendo esta aplicación supervisada y aplicada por personal médico del servicio. Se llevará un control estricto de laboratorios repitiéndose estos a los 3, 6 y 12 meses. Vigilando estrechamente la presencia de reacciones adversas clínicas y bioquímicas. El tratamiento se aplicará durante un año haciendo corte transversal a los 6 meses y el resultado final al año. A cada paciente se le hará firmar un consentimiento informado donde aceptan el ingreso al protocolo con todas sus implicaciones.

## **ANALISIS DE LOS DATOS**

- t- de Student. Para comparar promedios entre dos o más grupos
- Análisis de varianza. Para comparar promedios entre dos grupos

## RECURSOS HUMANOS

- ◆ Investigadores:
  - ◆ Médico residente de tercer año de medicina interna
  - ◆ Médico residente de cuarto año de medicina interna.
  
- ◆ Laboratorio:
  - ◆ Laboratorista clínico encargado del laboratorio de análisis clínicos del HG "Dr. Gonzalo Castañeda" y del INDRE, Laboratorios TJ. Y BIOLAB.
  
- ◆ Asesor
  - ◆ Médico Internista Adscrita al Servicio de Mel.S.S.S.T.E. H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda" I.S.S.S.T.E. Profesora Titular del Curso de Postgrado Medicina Interna

## FINANCIAMIENTO

El interferón Beta recombinante así como los reactivos para los laboratorios, serán proporcionados por el H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda"

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**Subdirección General Médica  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Jefatura de Servicios de Investigación**

**RESULTADOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION:  
“EFICACIA DEL INTERFERON BETA EN PACIENTES CON VIRUS DE  
HEPATITIS C.”  
CORTE TRANSVERSAL A LOS 6 MESES  
PRIMERA PARTE.**

**INVESTIGADOR:  
DR. MIGUEL ANGEL SALAS HERNANDEZ  
R IV DE MEDICINA INTERNA.**

**ASESOR:  
DRA. MIREYA RODRIGUEZ MARTINEZ.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA.**

## **Introducción:**

Existen evidencias del fallo en la remisión de la infección por Hepatitis C en pacientes con Transaminasemia persistente, tratados con Interferón (IFN) alfa 2b. El Interferón Beta (IFN Beta), derivado de los fibroblastos, que impide la replicación viral a través de múltiples vías interactivas, condiciona la degradación del RNA viral de cadena algún, además de inhibir la translocación viral., pudiendo ser útil en Hepatitis C.

## **Objetivo.**

Detectar la eficacia del IFN Beta en pacientes con Hepatitis que previamente no hayan recibido tratamiento con algún otro tipo de interferón.

## **Material y Métodos.**

La primera parte de este protocolo de estudio se realizó del 01 de mayo de 2003 al 30 de octubre del 2003, en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda" I.S.S.S.T.E.

Se administró de IFN Beta 3 veces por semana a una dosis de 3 millones de UI (22 mcgr) de interferón Beta recombinante durante 6 o 12 meses por vía *Subcutánea, con seguimiento continuo intrahospitalario (asistido)*, habiendo sido aplicado por personal residente del servicio. A todos los pacientes se considero como variables su sexo, edad, ocupación, escolaridad. Se tomaron registro de laboratorio como BH; y PFH completas al 0, 3, 6, y 12 meses; así como carga viral al 0, 6 y 12 meses. Se excluyeron pacientes con VIH, procesos infecciosos activos, enfermedades autoinmunes, embarazadas, enfermedades terminales y necesidad de drogas con hepatotoxicidad conocida; así como incremento en los niveles de transaminasas y deterioro en la calidad de vida del paciente, falta a la aplicación del IFN Beta en el Hospital y a petición del paciente.

## Resultados.

Se incluyeron a 11 pacientes de ambos sexos 7 mujeres con promedio de 53.8 años (42 a 62 años de edad) y 4 hombres con promedio de 43.5 años (27 a 59 años de edad), se excluyó una mujer por ser portadora de DM2 presentando en los primeros tres meses del protocolo Insuficiencia Renal Crónica Terminal con la respectiva elevación de azoados.

Se encontró como probable forma de contagio en 5 pacientes la hemotransfusión, en 4 pacientes se desconoce la causa y en solo uno secundario al uso de drogas intravenosas.

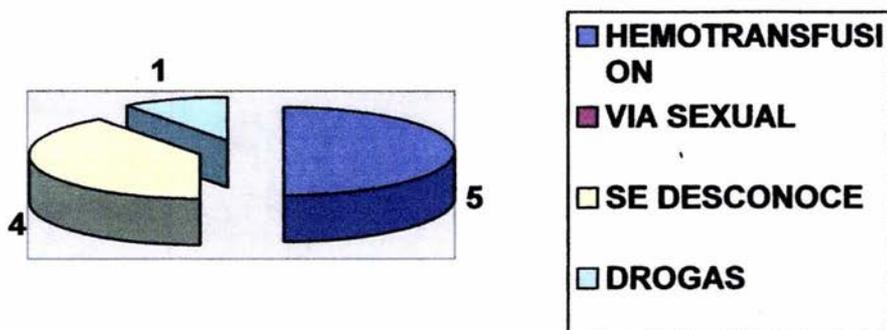
Con respecto a los resultados del laboratorio a los seis meses de la Biometría Hemática no se encontró modificación relevante en los niveles de hemoglobina (Hgb) de 14.8 a 14.27 g/Dl. hematocrito (Hto.) De 43.65 a 48.05 % en Leucocitos de 5750 disminuyendo a 4667 y con respecto a las plaquetas se encontró una disminución de 167300 a 123167 sin embargo todos los valores anteriores compartiendo un valor de  $p > 0.10$  no significativa estadísticamente.

En cuanto a los valores séricos en las Pruebas de Funcionamiento Hepático a los seis meses se detectó en la Deshidrogenasa Láctica (DHL) un incremento de 132 a 173 U/L, en la Fosfatasa Alcalina (FA) de 134 a 172.5 U/L en la Albumina (Alb) un descenso de 4 a 3.56 g / L, en la Globulina (Glob) un incremento de 3.46 a 4.015 g / L. En el Colesterol total (CT) de 127 a 222 MG / Dl. Con respecto a las Bilirubina en su fracción Total (BT) de 0.55 a 0.77 MG / Dl., en la Indirecta (BI) de 0.45 a 0.62 MG / Dl. y en la Directa (BD) un descenso de 0.29 a 0.15 MG / Dl. En los tiempos de coagulación en el TP se encontró un incremento de 12.18 a 12.2" en el TTPa de 26.87 a 29.7" En las aminotrasferasas se encontró elevación de la Alanin Aminotransferasa (ALT) de 60.65 a 86 U / L y en la Aspartato aminotrasferasa (AST) de 56.15 a 87.25 U / L Cabe resaltar que en general las PFH compartieron un valor de  $p >$  de 0.10 por lo cual estadísticamente no significativa. Sin embargo con respecto a la AST se obtuvo un valor de  $p$  menor de 0.001 lo cual es estadísticamente significativo.

Como ultimo parámetro serico a estadificar a los seis meses fue la determinación de Carga Viral observándose una reducción de un valor basal de 1 709 847.08 copias RNA hasta 74 072 copias RNA con valor de  $p$  estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

Dentro de las reacciones adversas más frecuentemente encontradas y bien toleradas por todos los pacientes durante los seis primeros meses del protocolo fueron: presencia de hipertermia el día de la aplicación, dolor en el sitio de la aplicación, siendo manejados con paracetamol una vez al día.

## PRINCIPALES VIAS DE ADQUISICION DEL VHC EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO



Como podemos observar en esta gráfica, la principal vía de adquisición de la infección por el VHC es a través de transfusiones sanguíneas, solo un paciente contaba con el antecedente del uso de drogas y los otros 4 restantes se desconoce la vía de adquisición, aunque podríamos pensar que pudiera ser por vía sexual, sin embargo, sabemos que el porcentaje de infección por esta vía es menos de 0.3% y se asocia más a coinfección por el HIV y a cargas virales elevadas.

**CAMBIOS EN LOS PARAMETROS DE LOS LABORATORIOS A LOS TRES MESES CONSIDERANDO AMBOS SEXOS.**

| <b>LABORATORIO</b> | <b>INICIO</b> | <b>3 MESES</b> | <b>VALOR DE P</b> |
|--------------------|---------------|----------------|-------------------|
| Hemoglobina        | 14.8          | 15.12          | >0.10             |
| Hematocrito        | 43.65         | 44.57          | >0.10             |
| Leucocitos         | 5750          | 4825           | >0.10             |
| Plaquetas          | 167300        | 120000         | >0.10             |
| AST                | 56.15         | 90.75          | <b>&lt;0.05</b>   |
| ALT                | 60.65         | 91.75          | <b>&lt;0.05</b>   |
| DHL                | 132           | 155.5          | >0.10             |
| FA                 | 134           | 206.5          | >0.10             |
| ALBUMINA           | 4             | 3.85           | >0.10             |
| GLOBULINA          | 3.46          | 3.85           | >0.10             |
| A/G                | 1.21          | 1              | >0.10             |
| BT                 | 0.55          | 0.78           | >0.10             |
| DB                 | 0.29          | 0.15           | >0.10             |
| DI                 | 0.45          | 0.62           | >0.10             |
| COL                | 127           | 176            | >0.10             |
| TP                 | 12.18         | 11.85          | >0.10             |
| TTP                | 26.87         | 31.7           | >0.10             |

En los tres primeros meses se encontró una p estadísticamente significativa con valor  $< 0.05$  en los valores de Transaminasas (AST y ALT). El resto de los valores fue estadísticamente no significativa ( $p > 0.10$ )

CAMBIOS EN LOS PARAMETROS DE LOS LABORATORIOS  
CONSIDERANDO AMBOS SEXOS A LOS 6 MESES.

| LABORATORIOS | INICIO     | 6<br>MESES. | VALOR DE P       |
|--------------|------------|-------------|------------------|
| HB           | 14.8       | 14.27       | >0.10            |
| HTO          | 43.65      | 48.05       | >0.10            |
| LEUCOS       | 57.5       | 4667        | >0.10            |
| PLAQUETAS    | 167300     | 123167      | >0.10            |
| AST          | 56.15      | 87.25       | <b>&lt;0.001</b> |
| ALT          | 60.65      | 86          | >0.10            |
| DHL          | 132        | 173         | >0.10            |
| FA           | 134        | 172.5       | >0.10            |
| ALB          | 4          | 3.56        | >0.10            |
| GLOB         | 3.46       | 4.015       | >0.10            |
| A/G          | 1.21       | 0.9         | >0.10            |
| BT           | 0.55       | 0.77        | >0.10            |
| BD           | 0.29       | 0.15        | >0.10            |
| BI           | 0.45       | 0.62        | >0.10            |
| COL          | 127        | 222         | >0.10            |
| TP           | 12.18      | 12.2        | >0.10            |
| TTP          | 26.87      | 29.7        | >0.10            |
| CARGA VIRAL  | 1709847.08 | 74072       | <b>&lt;0.05</b>  |

En cuanto a la determinación a los seis primeros meses, fecha del corte transversal, encontramos un valor de p estadísticamente significativa < 0.05 solo en AST y Carga Viral, resto de los valores no significativos (>0.10).

## CONCLUSION:

Hubo significancia estadística a los 6 meses de tratamiento con aumento de la transaminasemia a expensas de AST. Sin embargo, debido a que AST no es una enzima específica del hígado, esto podría explicarse por la lisis inflamatoria inducida por el interferón al destruir las células expuestas al VHC como las de médula ósea, músculo e hígado.

Hubo disminución en la cuenta de la carga viral durante el tratamiento con el interferón, lo que nos indica que este es benéfico en pacientes con infección crónica por VHC lo que nos alienta a continuar el estudio a un año. No hubo diferencia significativa con el resto de los laboratorios. *Obteniéndose una buena respuesta al manejo, con mínimas reacciones adversas con otros interferones (4, 14,15.)*

## DISCUSION:

Durante las próximas décadas, las implicaciones individuales y públicas de la hepatitis C crónica incrementarán, a medida que las personas infectadas durante los años 70 y 80 empiecen a desarrollar complicaciones relacionadas con la enfermedad hepática avanzada. De acuerdo con el Dr. C. Everett Koop, previamente Jefe del Servicio General de Salud de los EE.UU., "la epidemia de la hepatitis C es una de las crisis de salud pública más graves de este centenario, y la amenaza sólo va a empeorar.

A partir del nuevo milenio, el virus de la hepatitis C se cobrará más vidas cada año que el SIDA." Afortunadamente, la evaluación diligente de toda sangre donada y un aumento en la información pública sobre este mal han reducido significativamente la incidencia de nuevas infecciones por el VHC.

El tratamiento de la hepatitis C no es perfecto, y queda mucha investigación por hacer, pero recientes avances han mejorado la posibilidad de poder mantener la máxima supresión viral. Con el empleo de un tratamiento apropiado, muchas personas VHC y VIH/VHC positivas pueden sobrevivir por muchos años, con pocos o ningún síntoma relacionado con la hepatitis. Consideramos que los hallazgos encontrados en este estudio, el interferón beta podría ser considerado como un fármaco eficaz en el tratamiento de los paciente con hepatitis crónica activa sin embargo tenemos que esperar los resultados finales al año de tratamiento; para ser considerado como fármaco de primera elección en pacientes con esta entidad

ANEXO I.

1. NOMBRE:
2. EDAD:
3. SEXO:
4. OCUPACION:
5. GRADO DE ESCOLARIDAD:
6. DIRECCION:
7. TELEFONO:
8. ANTECEDENTES:
  - a. Etilismo
  - b. Drogas IV
  - c. ETS
  - d. Parejas sexuales
  - e. Antecedentes de transfusión sanguínea
  - f. Venopunción accidental
9. COMO SE HIZO EL DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C
  - a. Donación sanguínea.
  - b. Síntomas
    - i. Astenia ,adinamia
    - ii. Fiebre
    - iii. ictericia
  - c. Dx de hepatitis crónica.
  - d. Enfermedades crónico degenerativas
    - i. Cuales?
    - ii. Tiempo de evolución
    - iii. Tratamiento utilizado.
  - e. Fortuito.
10. FECHA DEL DIAGNOSTICO:
11. FORMA DEL DIAGNOSTICO:
  - a. Panel Viral \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_\_
  - b. Carga viral \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_\_ carga \_\_\_\_\_ Laboratorio. \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

|                                    | INICIO | 3 MESES | 12 MESES | 1 AÑO | 15 MESES |
|------------------------------------|--------|---------|----------|-------|----------|
| HB                                 |        |         |          |       |          |
| HTO                                |        |         |          |       |          |
| LEUCOS                             |        |         |          |       |          |
| PLAQUETAS                          |        |         |          |       |          |
| PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO |        |         |          |       |          |
| AST                                |        |         |          |       |          |
| ALT                                |        |         |          |       |          |
| DHL                                |        |         |          |       |          |
| FA                                 |        |         |          |       |          |
| ALB                                |        |         |          |       |          |
| GLOB                               |        |         |          |       |          |
| REL A/G                            |        |         |          |       |          |
| BT                                 |        |         |          |       |          |
| BD                                 |        |         |          |       |          |
| BI                                 |        |         |          |       |          |
| COLESTEROL                         |        |         |          |       |          |
| TP                                 |        |         |          |       |          |
| TPT                                |        |         |          |       |          |
| CARGA VIRAL                        |        |         |          |       |          |
|                                    | INICIO | 6 MESES | 1 AÑO    |       |          |
| USG                                |        |         |          |       |          |
| PANENDOSCOPIA                      |        |         |          |       |          |
| BIOPSIA                            |        |         |          |       |          |
| GAMAGRAMA                          |        |         |          |       |          |
| IgG                                |        |         |          |       |          |
| IgM                                |        |         |          |       |          |
| Anti DNA                           |        |         |          |       |          |
| Anti ANA                           |        |         |          |       |          |
| Anti Músculo liso.                 |        |         |          |       |          |

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of **hepatitis C** virus infection; implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2000;31:777–82.
- 2.- Liang TJ, Rehermann B, Seef LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of **hepatitis C**. *Ann Intern Med*. 2000;132:296–305.
- 3.- Wright T, Jeffers L, Mitchell T, Holohan TV, Kizer KW. At war with **hepatitis C**, part 3: managing chronic infection. *Federal Practitioner*. 2000;17:24–30.
- 4.- Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic **hepatitis C**: a retrospective study of 738 patients. *Int J Cancer*. 2000;87:741–749.
- 5.-Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “a la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic **hepatitis C**? *Hepatology* 2000;31:211–218.
- 6.-Zeuzem S, Franke A, Lee JH, Herrmann G, Ruster B, Roth WK. Phylogenetic analysis of **hepatitis C** virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology* 2000;24: 1003–1009.
- 7.- Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lalman J, Brunda MJ. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic **hepatitis C**. *N Engl J Med*. 2000;343:1666–1672.
- 8.- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Pegylated interferon alfa-2a in combination with ribavirin: Efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively controlled, multicenter study [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A55.
- 9.- Mannis MP, McHutchison JG, Gordon Sc, et al. Peginterferon alfa-2b in combination with ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic **hepatitis C**: results of a randomized trial. *Lancet*. 2002;359:263.

- 10.- Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic **hepatitis C**. *Hepatology*. 2000;32:1131–1137.
- 11.- Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent **hepatitis C**. *Liver Transpl*. 2002;8:1000–1006.
- 12.- Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen KD, Sarbah SA, Sorescu L, McCullough AJ. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with **Hepatitis C**. *Ann Intern Med*. 2002;136:288–292.
- 13.- Kinzie JL, Naylor PH, Ehrinpreis MN, et al. Reluctance of urban clinic patients to undergo treatment with interferon-alpha [abstract]. *Hepatology* 1999;30:266A.
- 14.- Yawn BP, Wollan P, Gazzuola L, Kim WR. Diagnosis and 10-year follow-up of a community-based **hepatitis C** cohort. *J Fam Pract*. 2002;51:135–140.
15. Yawn BP, Gazzuola L, Wollan PC, Kim WR. Development and maintenance of a community-based **hepatitis C** registry. *Am J Manag Care*. 2002;8:253–261.
16. Davis GL. NIH Consensus Conference on the Management of **Hepatitis C**: 2002 part 3. Utilization of virologic testing in the treatment of chronic **hepatitis C**. Available at: <http://www.hcvadvocate.org/nihconf3.htm>. Accessed November 25, 2002.
17. Bodenheimer T, Wagner EH, Grumbach K. Improving primary care for patients with chronic illness. *JAMA*. 2002;288:1775–1779.
18. Fontana R, Israel J, LeClair P, Banner BF, Tortorelli K, Grace N, et al. Iron reduction prior to and during interferon therapy of chronic **hepatitis C**: results of a multi-center, randomized, controlled trial. *Hepatology* 2000;31:730-6.