



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

Registro: 215.2006

INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

" EXPERIENCIA EN LA CLÍNICA DE HEPATITIS C DEL
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE "

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. DAVID ARTURO BERNAL GONZÁLEZ

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

México D.F., Julio de 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. OCTAVIO CURIEL HERNÁNDEZ
COORDINADOR DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

DR. GERARDO DE JESÚS OJEDA VALDÉS
COORDINADOR DE CAPACITACIÓN, DESARROLLO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

M EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE

DR. ARTURO SERRANO LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros del Hospital Regional “1º de Octubre”, residentes, adscritos y profesores, personal administrativo y de enfermería; porque de cada uno he aprendido, he tomado lo bueno y reconocido lo malo, para poder hacer un mejor ejercicio de la medicina.

A mi familia, Emilia y Dalia; que siempre confiaron en mí y han apoyado todos mis proyectos. Especialmente a ti madre, que supiste inculcar en mí el espíritu de lucha y esfuerzo constante, sin importar que todo pareciera adverso.

A mis segundos padres, Adolfo y Susana; por sus consejos y apoyo incondicional, por su confianza y empuje constante para que yo lograra cumplir mis metas.

A mi nueva familia, José Luis, José Miguel, Daniela, Pablo, María, Luis, Jorge, Gladis; por recibirme y aceptarme en su núcleo, siempre tan atentos a mi desarrollo y logros, y siempre dispuestos a darme una palabra de aliento o un consejo.

A dos seres muy queridos que este año se nos adelantaron terminando su ciclo terrenal, y de quienes no obtuve más que amor e infinitas muestras de cariño y empatía.
Para Ana y Verónica, con todo mi agradecimiento y compromiso de lograr y hacer lo que ustedes esperaban de mí.

Pero principalmente, y sobre todas las cosas:
Gracias a ti Mariana, mi compañera y apoyo primordial.
A ti que llegaste a darle cause y sentido a mi vida, que te convertiste en el motor y cómplice de todos mis proyectos, recibiendo siempre nada más que apoyo incondicional de tu parte.
Con todo mi amor, cada logro, cada objetivo cumplido, es por y para ti.

Finalmente, gracias a todo aquel que haya dejado algo en mí que sirviera de estímulo para superar las adversidades y para lograr hoy esta meta y las que vengan.

INDICE

Introducción	1
Antecedentes	3
Problema	24
Justificación	25
Objetivos	26
Material y Métodos	27
Resultados	29
Discusión	33
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas	38
Anexos	40

INTRODUCCION

La infección crónica por virus de la Hepatitis C se ha convertido en un problema grave de salud pública, considerada ahora una pandemia que afecta a más de 170 millones de personas en el mundo. [28]. Es responsable de una gran parte de los casos de cirrosis hepática e insuficiencia hepática, primera causa de cirrosis o enfermedad hepática crónica en los países del primer mundo y la indicación más frecuente para transplante de hígado en los Estados Unidos.[2,28].

La progresión a la enfermedad crónica ocurre en la mayoría de las personas infectadas por este virus.

Los factores de riesgo más comúnmente asociados para adquirir la infección son el uso de drogas intravenosas, y el haber recibido una transfusión sanguínea antes de 1990, pero en varios casos, no es posible identificar el factor de riesgo o el medio de contagio. [8]. Además se han propuesto otros factores de riesgo para la enfermedad tales como la pobreza, conductas sexuales de alto riesgo, el analfabetismo o incluso una educación menor al grado de secundaria. Últimamente, gracias a las nuevas medidas de tamizaje sanguíneo, se ha disminuido el riesgo de hepatitis asociada a transfusión sanguínea hasta un nivel considerado solo en una situación de negligencia; y los nuevos casos continúan dándose ahora por el uso de drogas intravenosas, predominantemente; y en menor grado a través de otros medios como exposición percutánea o a través de membranas mucosas, donde entra el riesgo profesional del personal relacionado con el área de la salud. [28].

La transmisión nosocomial es una realidad, ya sea de paciente a paciente por el uso del mismo instrumental como un colonoscopio por ejemplo, por la hemodiálisis, o durante una cirugía; situación que también tendremos oportunidad de analizar en este estudio. Del medio de contagio, que porcentaje pertenece al ámbito de la transmisión nosocomial.

Existen varios factores asociados con la progresión de la enfermedad hepática crónica, mismos que trataremos y buscaremos identificar mejor en esta investigación, así como los tratamientos que están dando mejores resultados y mejor calidad de vida para los pacientes, todo esto analizando el trabajo y

avances de la Clínica de Hepatitis C de nuestro hospital y la respuesta que están teniendo a los tratamientos aplicados.

Evaluaremos la respuesta que presentan en general los pacientes al tratamiento, mismo que implica un costo muy elevado en este caso para la institución, su impacto en el estilo de vida, así como la respuesta en la disminución de los síntomas, disminución de las enzimas hepáticas y de su carga viral. Haremos énfasis en el tipo de paciente que atendemos en el Instituto y su relación con los factores de riesgo descritos.

Finalmente es una enfermedad que afecta la función del paciente directamente y que aumenta la morbimortalidad, por lo que el análisis del área que se encarga de dar seguimiento a esta patología y de todos los factores que intervienen en su funcionamiento, permitirá ubicar los aciertos y también los probables errores en su desempeño y captación de pacientes, así como la evolución de los pacientes tratados, quienes deben ser, obviamente los más beneficiados.

Las nuevas tendencias nos indican, que debe existir una normatividad para todos los procesos que se desarrollen, sobre todo en el área de la salud. De tal manera que el manejo de los pacientes con Hepatitis C Crónica en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado está claramente normado para facilitar y asegurar la mejor atención posible al derechohabiente; ésto, mediante la Guía Institucional para el Manejo de la Hepatitis C y su Manual de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos; así que, el apego a esta norma es básico e imprescindible para el buen funcionamiento y medición de resultados en la Clínica de Hepatitis C.

RESUMEN

La Hepatitis C es una enfermedad viral cuya infección crónica está considerada actualmente una pandemia y es causante de la mayoría de los casos de insuficiencia hepática en los países desarrollados. Debido a la presentación silente de la enfermedad durante su fase aguda, la mayor parte de los pacientes se detectan cuando la infección progresa a su fase crónica.

Se estableció como objetivo del presente trabajo, determinar la situación actual de la Clínica de Hepatitis C en el Hospital Regional 1ro de Octubre, así como evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes con Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C que son atendidos en dicha Clínica. También se logra determinar la utilidad y el seguimiento de la Guía Institucional para el Manejo, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis C Crónica en el ISSSTE, así como el apego a la misma, de los pacientes y del personal de la Clínica.

Palabras clave: Clínica, Guía, apego, carga viral, aminotransferasa, tratamiento.

ABSTRACT

Hepatitis C is a viral disease whose chronic infection represent a pandemic and one of the most important causes of chronic liver disease in developed countries. Due to the silent onset of the disease in the acute phase of infection, most of the patients are detected at the chronic phase of the disease.

The objective of the present study is to establish the Hepatitis C Clinic current situation in the Hospital Regional 1^o de Octubre and also to asses the therapeutic response in patients with chronic HCV infection at the clinic.

Also we asses the course and profits regarding the Institutional Guidelines for the Chronic HCV infection management, diagnosis and treatment in ISSSTE, as well as our patients attachment.

Keywords: Clinic, Guide, adherence, viral load, aminotransferase, treatment

ANTECEDENTES

La infección crónica por virus de la Hepatitis C está considerada una pandemia, un problema de salud pública, causante de la mayoría de los casos de hepatopatía e insuficiencia hepática en los países desarrollados.

Esta infección está provocada por un RNA virus que proviene de la familia de los flavivirus. Los blancos u objetivos naturales del virus son los hepatocitos y los linfocitos. Su replicación viral es extremadamente rápida, calculada en más de 10 trillones de partículas producidas por día. [28].

El VHC es un RNA virus de una sola cadena y tiene envoltura. El genoma de este virus, de aproximadamente 9.4kpb codifica una serie de proteínas estructurales y no estructurales de gran importancia para su ciclo replicativo y su variabilidad genética. La replicación se hace a través de la enzima RNA polimerasa dependiente de RNA, la que tiene frecuentes cambios de transcripción, razón por la cual se originan una serie de virus diferentes que se encuentran íntimamente relacionados y que se denominan cuasiespecies, los que tienen una homología genómica de más del 90%. [30]

Se han identificado 6 genotipos del VHC y múltiples subtipos. En América del Norte y en Europa Occidental, los genotipos 1a y 1b son los más comunes, seguido de los genotipos 2 y 3. El genotipo 4 es muy común en Egipto, el genotipo 5 en Sudáfrica, y en el Sureste de Asia el genotipo 6. En México el genotipo prevalente en el 70% de los pacientes con infección crónica es el 1^a y 1b. El conocer el genotipo es muy importante porque ello determina el pronóstico y tipo de tratamiento antiviral ideal. Desafortunadamente el VHC con genotipo del grupo 1 responde menos al tratamiento terapéutico actual. [30]

El daño hepático en la infección crónica por el VHC está relacionado con una respuesta inmune celular. Los linfocitos T CD8 citotóxicos y T CD4 cooperadores reconocen a proteínas del VHC, lo que da lugar a la producción de citocinas proinflamatorias y la inflamación crónica puede a su vez condicionar el daño hepático y/o el desarrollo de una neoplasia.

El VHC se replica en el hepatocito, sin embargo su replicación puede ocurrir también en otras células, tales como linfocitos T, linfocitos B y monocitos, como lo demuestra la presencia de RNA viral de VHC en dichas células.

La progresión de la enfermedad se ha asociado con alelos específicos del HLA (HLA DRB1, DQB1, DR13) con una progresión variable de la enfermedad. La actividad de la respuesta de los linfocitos T correlaciona con el nivel de ALT y con el grado de inflamación hepática, lo que sugiere que promueven el daño hepático probablemente por apoptosis (muerte celular programada), así como por la formación de citocinas que reclutan células inflamatorias en el sitio de infección. En el hígado de pacientes con Hepatitis C crónica las células T cooperadoras VHC – específicas se encuentran en la zona periportal y secretan citocinas como la Interleucina 2 y el Interferón gamma, manteniendo los niveles de Interleucina 10 disminuidos. [30]

La infección por virus de la Hepatitis C puede resultar en una hepatitis aguda y en una hepatitis crónica. La Hepatitis aguda casi siempre es asintomática y rara vez causa falla hepática fulminante, salvo en aquellos casos donde hay coinfección crónica por virus de la Hepatitis B [1].

El Virus de la Hepatitis C (VHC) es causante de aproximadamente el 20% de los casos de hepatitis aguda en países desarrollados. [2]. El RNA del VHC es detectable en suero mediante PCR (del inglés: Polimerase Chain Reaction) desde unos pocos días hasta ocho semanas después de la exposición, dependiendo obviamente de la cantidad de inóculo. Las enzimas hepáticas o aminotransferasas empiezan a elevarse aproximadamente a las 6 a 12 semanas después de la exposición. [6]

La mayoría de los pacientes con una infección aguda son asintomáticos y otros pocos presentan síntomas muy leves de la enfermedad. Una presentación silente de la fase aguda. Cuando aparecen manifestaciones clínicas, estas pueden darse entre las 7 y 12 semanas y en algunos casos hasta la semana 26 después de haber adquirido el virus. La ictericia se presenta en menos del 25% de los infectados con una presentación aguda. Se puede presentar también náusea, dolor leve en el hipocondrio derecho y malestar general, síntomas que pueden durar desde dos hasta doce semanas. Debido a esto, raramente se diagnostica la infección por virus de la hepatitis C en fase aguda.

La infección crónica por VHC se descubre casi siempre de forma casual al intentar donar sangre o por una elevación de las transaminasas. Se define como la inflamación del hígado con una duración superior a 6 meses, manifestándose con un incremento de las transaminasas (generalmente menos

de 5 veces su valor normal), un grado variable de insuficiencia hepatocelular y la viremia mantenida demostrada por RNA VHC positivo y anticuerpos anti VHC que confirman la sospecha de infección crónica.

El riesgo de infección crónica después de un evento agudo de hepatitis por VHC es alto. Típicamente se presentará con un periodo prolongado sin síntomas. El mecanismo responsable de la alta prevalencia de infección crónica no está muy claro, aunque este se relaciona a la diversidad genética del virus y a su mutación rápida y constante. [3]. Situación que hace muy variables los tiempos de presentación de síntomas, de evolución, de desarrollo de complicaciones, y especialmente, de respuesta al tratamiento instituido.

El VHC puede inducir daño a través de efecto citopático directo, pero la principal causa de daño hepático y fibrosis es por la inflamación causada por la respuesta inmune del huésped al propio virus. [30]

Un tercio de aquellos que adquieren el virus, desarrollan enfermedad hepática grave en menos de 20 años; en otro tercio, no existe progresión a los 30 años o más. Los factores que aceleran la progresión de la enfermedad, son el consumo de alcohol, coinfección por HIV-1 o Hepatitis B; sexo masculino y el tener edad avanzada al momento del contagio. [28].

Muchos pacientes con infección crónica son asintomáticos o tienen síntomas inespecíficos leves; lo más frecuente es fatiga, y otras manifestaciones son náusea, hiporexia o anorexia, artralgias, mialgias y pérdida de peso. [4]

En general como se puede apreciar, los síntomas de la infección crónica por virus de la hepatitis C, en realidad no reflejan la actividad de la enfermedad.

La Hepatitis C Crónica es la enfermedad hepática crónica más común en los países desarrollados, aunque en nuestro medio se debe más bien al exceso en el consumo de alcohol.

La mayor incidencia de infección por VHC ocurre entre los 20 y 39 años y hay una mayor prevalencia de que se manifieste como infección crónica si esta se da entre los 30 y 49 años, además es más común en hombres. El adquirir la infección por VHC después de los 40 años está asociado a una progresión más rápida de daño hepático [5,6]

Las secuelas más importantes de la infección crónica por VHC son fibrosis hepática progresiva hasta la formación de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. [30]

La transmisión de la enfermedad se da principalmente por el uso de drogas intravenosas o transfusión sanguínea, aunque hasta en el 44% de los casos de nueva infección, no se detecta un factor de riesgo o causa del contagio, en los seis meses previos. [2,3]. Haciendo un interrogatorio más cuidadoso y dirigido encontramos en la historia de estos pacientes una procedencia de estrato socioeconómico bajo, uso de drogas intravenosas como la causa de riesgo de contraer la infección más relevante con un OR 49, la transfusión sanguínea con OR 10.9, el tener sexo con una persona que es usuaria de drogas intravenosas con un OR 6.3 y con menor riesgo pero aún significativo, el haber estado en prisión por más de tres días, haber sufrido una herida o lesión con un objeto que previamente se mostrara ensangrentado, tener piercings y aretes en varias partes del cuerpo. [7].

La exposición parenteral al virus de la Hepatitis C, es la forma más sencilla y segura para transmitir la enfermedad, esto debido al intercambio de agujas o jeringas; lo que a convertido a esta vía como la principal causa de transmisión de la enfermedad en los países desarrollados y que más del 60% de las nuevas infecciones adquiridas de VHC en Estados Unidos ocurran en sujetos que se inyectan drogas ilegales en el transcurso de los seis meses previos a la instalación de la enfermedad. [8].

Las transfusiones sanguíneas eran la principal causa de infección aguda por VHC en el pasado; pero ahora, el estudio detallado de los donantes en cuanto a historia de factores de riesgo, evidencia serológica de infección por virus de la Hepatitis B (VHB) o alteración en las enzimas hepáticas; han permitido reducir la incidencia de hepatitis post transfusión, incluso antes de identificar al VHC con la presencia de sus anticuerpos en la sangre. Ahora se estima que el riesgo es menor de 1:1,000,000 por unidad transfundida. [9].

Generalmente se hace el diagnóstico cuando se presentan alteraciones propias de la enfermedad hepática o datos de insuficiencia hepática, y muy común, incidentalmente al encontrar elevación de las aminotransferasas en estudios de laboratorio de rutina o solicitados por alguna otra causa, y que obligan a iniciar un estudio más concienzudo sobre probable patología hepática.

Hay una gran variabilidad en la concentración de las aminotransferasas séricas entre cada paciente con infección crónica por VHC y durante su evolución. Más de un tercio de los pacientes tiene ALT (TGP) normal al hacer la detección del

virus, un 25% de los pacientes tendrán elevación de la TGP al doble de lo normal, y es muy raro encontrar a alguno con elevación de más de 10 veces lo normal. [10]. Parte de nuestro estudio, será determinar el valor promedio de las enzimas hepáticas al momento de diagnosticar pacientes e iniciar su seguimiento y como se van modificando conforme se avanza en el tratamiento, considerando las diferentes alternativas para el mismo.

Pacientes con valores de TGP normales casi siempre muestran evidencia histológica de inflamación crónica aunque el grado de lesión es mínimo. Se ha propuesto el nivel de TGP como un marcador seguro de la respuesta al tratamiento con interferón.

La cirrosis ocurre en más del 50% de los pacientes con infección crónica por VHC. Las complicaciones de la Hepatitis C están más bien ligadas con el desarrollo de Cirrosis Hepática. [11]. El desarrollo de la cirrosis habitualmente es silencioso, no da síntomas o signos hasta que está instaurada [12]. Pruebas de laboratorio ayudan a identificar a los pacientes con Hepatitis C Crónica y con Cirrosis, como son la elevación en las concentraciones de bilirrubinas, la hipoalbuminemia o la trombocitopenia. [13].

De estos pacientes que desarrollan cirrosis un 20 a 30% pueden desarrollar carcinoma hepatocelular, si es que la cirrosis descompensada y sus demás complicaciones no le provocan antes la muerte al paciente. [5]. El riesgo de contraer hepatocarcinoma ocurre en una 4 a 5% por año.

La cirrosis es el preámbulo para el desarrollo de complicaciones propias de la falla hepática en los pacientes con Hepatitis C Crónica (HCC), pero no todos los pacientes desarrollan estas complicaciones. Se estima que pacientes con cirrosis por HCC tienen un riesgo de descompensación hepática de no más de un 3.9% por año. [14]. La forma más común de descompensación hepática es la ascitis, sangrado por varices esofágicas, encefalopatía e ictericia. Esta última es el signo más frecuente de una enfermedad avanzada del hígado en pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C, pero el signo inicial de descompensación más frecuente, es la ascitis.

En los pacientes que se mantienen con cirrosis compensada, la supervivencia se estima en un 91% a 5 años y 79% a 10 años, pero una vez que la cirrosis se descompensa la supervivencia a 5 años disminuye hasta en un 50%. [14].

Una vez que la complicación de la cirrosis y sus manifestaciones ocurren, el único tratamiento efectivo es el trasplante hepático.

El consumo de alcohol promueve la progresión de la Hepatitis C Crónica, aún en aquellos con consumo leve o moderado. [15]. Este aumenta la replicación del VHC y se ha relacionado a mayor daño hepático, por lo que el consumo de alcohol debe prohibirse en todos los pacientes con infección por virus de la Hepatitis C. [17].

Se ha encontrado una alta incidencia de infección por VHC en personas alcohólicas, aproximadamente 30%, aún en ausencia de factores de riesgo para infección. En estos pacientes el VHC acelera el daño hepático, y por otra parte, el alcohol disminuye la eficacia del interferón en el tratamiento, y además se aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular. [18].

El genotipo viral es un factor importante en la evolución y pronóstico de los pacientes con HCC. Estudios han demostrado que quienes tienen el genotipo 1b presentan una progresión de la enfermedad hacia las complicaciones más lenta. Quienes están infectados por más de un genotipo y quienes tienen coinfección con Virus de la Hepatitis B presentan una progresión más rápida de la enfermedad y sus complicaciones.

El mejor predictor de progresión de la enfermedad por infección crónica del virus de la Hepatitis C es la biopsia hepática, al determinar el grado de inflamación y fibrosis.[20]. Los pacientes con inflamación leve, inflamación portal sola o extensión periportal focal, sin fibrosis; tienen solo un 1.2% de riesgo anual de progresar a cirrosis, aunque más del 90% desarrollarán cirrosis en el transcurso de veinte años posteriores al momento de la biopsia independientemente del momento de la infección. Aquellos pacientes en quienes se encuentre en la biopsia una severa inflamación o incipientes puentes fibrosos, desarrollarán cirrosis en menos de diez años.

Existen una serie de enfermedades o padecimientos que se han visto relacionados con la infección crónica por Virus de la hepatitis C o que se presentan frecuentemente, agregados a la Hepatitis C crónica. Entre las enfermedades hematológicas están: La Crioglobulinemia mixta, causante de manifestaciones asociadas a vasculitis, como la debilidad, artralgias y púrpura; y el Linfoma No Hodgkin. También se presenta la Glomerulonefritis membranoproliferativa. De las enfermedades autoinmunes, muchos presentan

toiroiditis; de las enfermedades dermatológicas pueden sufrir Porfiria cutánea tardía, síndrome sicca, o liquen plano; y además, frecuentemente los pacientes con HCC desarrollan diabetes mellitus.

La mayor parte de los pacientes en los países desarrollados, que tienen infección por VHC, la adquirieron por el uso de drogas intravenosas al compartir las jeringas; o por transfusión sanguínea, lo cual ahora ya es muy raro gracias a las pruebas de detección que se realizan rutinariamente a la sangre donada, desde hace casi 20 años. [7].

Este medio de transmisión tiene una implicación especial, ya que las personas además pueden adquirir otras infecciones transmitidas por los mismos medios, como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Los pacientes coinfectados por VHC y VHIV-1, se deben considerar y adquieren importancia debido a que el curso de la infección y progresión del VHC es acelerado por la presencia de ambos virus.

La superinfección por virus de la Hepatitis A en personas ya infectadas por VHC, puede resultar en una hepatitis aguda severa e incluso fulminante; por lo cual se recomienda la vacunación para Virus de la Hepatitis A en estos pacientes, la cual es segura y efectiva.

Para hacer la detección y diagnóstico de infección por VHC, las pruebas existentes se dividen en dos grupos: Ensayos serológicos para la detección de anticuerpos (AntiHCV) y pruebas moleculares contra partículas virales.

La detección de anticuerpos se convirtió en el método más práctico de diagnóstico de infección mediante el análisis de sangre en los bancos y laboratorios, dentro de estas pruebas destaca el inmunoensayo enzimático, que detecta anticuerpos dirigidos contra varios antígenos de VHC. [29].

Estas pruebas incorporan antígenos virales en forma de proteínas recombinantes expresadas en bacterias o levaduras. Actualmente se utiliza la segunda y tercera generación de estos inmunoensayos, que contienen proteína del core así como proteínas no estructurales 3, 4 y 5; que pueden detectar anticuerpos después de cuatro a diez semanas de la infección. [28, 29].

Una vez que una de estas pruebas resulta positiva, se debe recurrir a otro tipo de pruebas confirmatorias. El RIBA, del inglés "Recombinant Immunoblot Assay", se ha usado para confirmar Inmunoensayos Enzimáticos positivos, junto con otra prueba llamada LIA-TEK "Line Immunoassay". Ambas son

pruebas complementarias para detectar falsos positivos, sobre todo en aquellos que aseguran no haber tenido conductas de riesgo y que asumen no haber tenido contacto con el virus. [28,29]

El utilizar pruebas mediante la técnica de ELISA de 3ª generación reporta sensibilidad del 99% y especificidad del 97%. Cuando se utilizan estas pruebas los consensos internacionales ya no recomiendan el uso de pruebas confirmatorias ya que éstas son suficientes para excluir la infección por VHC en pacientes inmunocompetentes, de manera que la prueba de RIBA tiende a estar en desuso.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el VHC, por lo que no es posible diferenciar entre aquellos pacientes que tienen infección activa o que depuraron el VHC; y más aun podemos encontrar falsos negativos en pacientes con algún compromiso inmune; por esto es importante determinar la presencia de replicación viral por medio de la identificación y cuantificación viral. [30]

Recientemente se ha introducido la detección molecular del RNA del VHC en sangre (viremia), que resulta ser un índice directo de la replicación del VHC y confirma la presencia de infección activa. Dentro de las pruebas cualitativas está el RT-PCR, que es la Prueba de Amplificación de Acidos Nucleicos, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), a través de una transcripción inversa. Es el método de elección para la confirmación de la viremia y para la valoración de la respuesta terapéutica. También se debe utilizar en pacientes con resultado negativo de Inmunoensayo enzimático en quienes se sospecha la infección aguda, en pacientes con hepatitis sin causa justificable, y en aquellos falsos negativos en pruebas serológicas. . [28,29].

La medición de la cantidad de RNA de VHC presente en el suero o plasma de un paciente infectado, se denomina "Carga Viral". Las pruebas cuantitativas para medir la carga viral son tres: la amplificación del RNA del HCV mediante RT-PCR con equipos comerciales (Amplicor HCV monitor), Amplificación de la señal de amplificación mediante *Brainched Chained DNA (bDNA)*, Quantiplex HCV RNA Assay. Además está la Amplificación basada en la secuencia del Acido Nucleico (NASBA). Todas estas técnicas se basan en la Reacción en Cadena de la Polimerasa. [28,29]

En nuestro medio, los estudios moleculares cuantitativos para determinar la carga viral involucran la extracción del RNA-VHC y su amplificación, ya sea por amplificación del blanco (COBAS Amplicor Test V 2.0 Roche) con un límite de detección inferior de 600 UI/ml, o con amplificación de la señal (Chiron bDNA 2.0), este último con resultados expresados en eq/ml. El estándar de la OMS es que 1, 000, 000 copias /ml son equivalentes aproximadamente a 400,000 UI/ml. Por lo que el valor de mal pronóstico de tener una carga viral de 2,000, 000 copias/ml equivale a 800,000 UI/ml. [30]

El determinar el genotipo ayuda a predecir el desarrollo de la terapia e influye en la selección de la misma. La mayoría de los métodos disponibles para esta determinación son basados en técnica de Amplificación con el Ensayo PCR, así como la secuenciación del genoma en una región divergente que permita distinguir entre tipos y subtipos. Estas regiones pueden ser el Core, E1, NS4B y NS5B.

La determinación de Alaninaminotransferasa (ALT) o TGP (de transaminasa glutámica pirúvica) como también se conoce, es una medición barata y accesible, que identifica directamente enfermedad hepática. Es la mejor prueba para el monitoreo de la infección por VHC, así como la eficacia terapéutica entre las pruebas moleculares, la carga viral. Sin embargo en pacientes con VHC los niveles de TGO pueden ser normales o fluctuar, por lo tanto un valor único normal no debe descartar infección activa o daño hepático progresivo e incluso cirrosis.

De igual forma, la normalización de sus niveles con el tratamiento, no es prueba fidedigna del éxito del mismo.

La prueba de oro (gold standard) para determinar el daño hepático relacionado con el virus, es la biopsia. La estadificación histológica es un predictor confiable de la progresión de la enfermedad. Así mismo, la biopsia ayuda para descartar otras causas de daño hepático. [28,29]

Por lo anterior, la biopsia es recomendada en la valoración inicial de personas con Infección por VHC crónica, pero algunos recomiendan la biopsia solamente una vez que no se han obtenido resultados con el tratamiento. En nuestro medio, y de acuerdo a norma, se realiza biopsia a todo paciente candidato a tratamiento y previo a iniciar éste; ya que en varios estudios se ha demostrado una falta de correlación entre las manifestaciones clínicas o las cifras de

aminotransferasas, y la magnitud de las alteraciones histológicas. El método que permite evaluar en forma más precisa el grado de actividad y la evolución de la lesión continúa siendo la biopsia. Ésta última debe seguir empleándose para confirmar el diagnóstico para conocer la intensidad de la lesión necroinflamatoria y la fibrosis, incluso para determinar el pronóstico. Está indicada en todo paciente con elevación de aminotransferasas, que no tenga contraindicación para recibir tratamiento, aunque no se justifica la práctica de biopsias repetidas para conocer la evolución de la enfermedad. Se considerará una biopsia adecuada aquella que mide más de un cm. de longitud o tiene más de 4 ó 5 espacios porta, aunque esto depende básicamente de la experiencia del patólogo y del sistema empleado. [30]

Tratamiento

Debido a que es muy alto el riesgo de desarrollar hepatitis crónica después de una Hepatitis aguda por VHC, se está estudiando y probando el beneficio del tratamiento como monoterapia o combinado, en esta etapa, con el objetivo primordial de disminuir la incidencia de Hepatitis Crónica por infección por VHC. En muchos estudios se ha demostrado que más del 80% de los pacientes mantienen títulos positivos de VHC RNA, además de que entre un 60 y 80% de los pacientes mantienen enzimas hepáticas elevadas. [21,22].

La presencia de RNA de VHC en el suero es la primera evidencia bioquímica de la infección. Este es detectado por PCR desde unos días hasta ocho semanas después de la exposición. Las aminotransferasas empiezan a elevar desde la sexta semana después de la exposición, en promedio. La elevación de la TGP es variable, pero se ha calculado una media de 885 U/L +/- 554 U/L. [26], que finalmente regresará a niveles normales en el 40% de los casos.

Usualmente, aquellos pacientes que no desarrollarán Hepatitis C Crónica (HCC) no tendrán viremia demostrable después de la semana veinte, posterior al inicio de los síntomas. [23,24]. Esta situación de aclaración del RNA del VHC se da sobre todo en niños, hasta en un 50%. Además hay reportes que evidencian un riesgo menor de desarrollar infección crónica en aquellos pacientes que sufrieron una infección aguda muy sintomática. En un estudio, ninguno de los pacientes con infección asintomática tuvo aclaramiento viral, en todos persistió el RNA VHC. De los pacientes que tuvieron una infección aguda

muy sintomática, la cual consistió en ictericia, dolor en hipocondrio derecho, coluria, acolia, y síntomas generales sugestivos de resfriado, el 52% tuvo aclaramiento viral. [23].

La experiencia hasta el momento es predominantemente con adultos, donde el aclaramiento viral es extremadamente raro, de ahí la importancia de iniciar un tratamiento oportuno, incluso desde la etapa de la infección y hepatitis aguda.

Se ha estado evaluando la eficacia del interferón como monoterapia para la infección aguda por VHC, sobre todo en aquellos pacientes que lo adquirieron vía transfusión sanguínea. En un estudio se trataron pacientes con menos de cuatro meses de evolución desde la infección aguda, con interferón alfa como monoterapia, de los cuales, la mayoría estaba infectada con el genotipo 1. Este medicamento se aplicó durante 6 meses, dividido en 5 millones de unidades diarias durante las primeras 4 semanas, y 5 MU cada tercer día por las restantes 20 semanas, que es el esquema de tratamiento más aceptado y utilizado en la actualidad. A seis meses de terminado el tratamiento el 98% eran VHC RNA negativos, lo que demuestra un grado de aclaramiento inclusive mayor al espontáneo. [26].

También se ha probado terapia combinada con interferón pegilado más ribavirina, comparando con interferon solo. Observando una Respuesta Viroológica Sostenida (RVS) en el 85% de los pacientes que recibieron la terapia combinada, y en el 80% del grupo con monoterapia. [27]. Ya que la diferencia no es significativa ni tiene impacto es más recomendable hasta el momento la monoterapia. Para decidir una terapia combinada se debe hacer un análisis minucioso del caso y factores concomitantes.

En los pacientes que han desarrollado Hepatitis Crónica por VHC, el objetivo del tratamiento es eliminar al virus, disminuir los síntomas, y desacelerar la progresión a cirrosis y hepatocarcinoma.

La terapéutica para la Hepatitis por VHC que en la actualidad ha tenido mayor porcentaje de respuesta, es el Interferón Pegilado asociado con Ribavirina, indicado en pacientes entre los 18 y 60 años.

El RNA-VHC se torna indetectable mediante este tratamiento en casi todos los pacientes con genotipo 2 ó 3 y en el 70% de aquellos con genotipo 1.

Ochenta por ciento de los pacientes con este tratamiento, con genotipos 2 ó 3, experimentan una Respuesta Viroológica Sostenida (RVS), en contraste con

aquellos con Genotipo 1 que logran una RVS en solo el 40 a 45% y en donde por lo menos una tercera parte no logran llegar a cargas virales indetectables. [29].

El tratamiento con peginterferon alfa 2a combinado con ribavirina produce una respuesta virológica sostenida más significativa que en aquellos tratamientos con peginterferon alfa 2a solo, o con interferon alfa 2a simple, además de que se ha demostrado que los síntomas de resfriado y de depresión han sido mucho menores en los pacientes que reciben esta combinación de medicamentos en el tratamiento de la infección por VHC.

El peginterferon alfa 2^a tiene una vida media extendida que provee de una supresión viral constante por siete días, lo que permite aplicar una sola dosis semanal y aumentar la eficacia clínica. [32].

Hay dos conceptos diferentes para optimizar el tratamiento y su duración. Los pacientes con Genotipo 1 requieren un tratamiento prolongado para mejorar la respuesta, mientras que los pacientes con Genotipo 2 y 3 pueden ser tratados por un periodo más corto de tiempo para reducir costos y efectos secundarios.

De manera que, el tratamiento combinado aprobado hasta el momento para aquellos con genotipo 1 debe ser por 48 semanas continuas. Aquellos con genotipo no 1 estarán en tratamiento combinado por 24 semanas. [31].

Criterios de Inclusión al tratamiento:

- Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años y menores de 60 años.
- Evidencia serológica de infección crónica por VHC mediante prueba de anticuerpos anti-VHC.
- RNA de VHC detectable en suero mediante la prueba AMPLICOR HCV MONITOR; v2.0 de Roche Diagnósticos.
- ALT (TGP) elevada en suero en los seis meses previos al inicio de tratamiento.
- Hepatopatía compensada (Child Pugh A).
- Resultado de biopsia de hígado consistente con el diagnóstico de infección crónica por VHC.
- Prueba negativa de embarazo documentada 24 horas previo a la administración de la primera dosis del tratamiento.

- Interés y compromiso del paciente por participar y seguir las indicaciones de su médico tratante.
- Informe de consentimiento firmado por el paciente.
- Pruebas de laboratorio con plaquetas > 90,000/mm³, Neutrófilos > 1,500/mm³, Creatinina sérica < 1.5 veces del límite normal, TSH y T4 en límites normales, o función tiroidea bien controlada.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedente de alergia a los interferones, a los productos derivados de E. coli, al polietilenglicol o a cualquier otro componente del producto.
- Pacientes menores de 18 años o mayores de 60 años
- Child Pugh grado B o C
- Hepatitis autoinmune
- Mujeres embarazadas o lactando
- En recién nacidos y lactantes
- Terapia antineoplásica o inmunomoduladora, seis meses previos a la primera dosis del tratamiento.
- Evidencia de coinfección por virus de la Hepatitis A, Virus de Hepatitis B o Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).
- Condición médica asociada con hepatopatía crónica distinta a VHC (ejem. hemocromatosis, hepatopatía alcohólica, exposición a toxinas).
- Signos o síntomas de hepatocarcinoma
- Condiciones que expresen hepatopatía descompensada, como hemorragia por varices esofágicas.
- Neutrófilos < 1,500 cels/mm³
- Plaquetas < 90,000 cels/mm³
- Creatinina sérica >1.5 veces el límite superior del normal
- Antecedente de enfermedad psiquiátrica severa
- Antecedente de crisis convulsivas o uso de anticonvulsivos
- Antecedente de enfermedad inmunológica (lupus, anemia hemolítica, psoriasis, artritis reumatoide).
- Antecedente de cardiopatía severa

- Antecedente de enfermedad tiroidea deficientemente controlada, con TSH elevada y cualquier manifestación clínica de enfermedad tiroidea.
- Retinopatía severa
- Evidencia de abuso de drogas y alcohol
- Pacientes con hepatopatía descompensada

Criterios de exclusión adicionales para quienes reciben ribavirina:

- Parejas masculinas de mujeres embarazadas
- Hb <12 g/dl en mujeres ó <13 g/dl en hombres
- Pacientes con mayor riesgo para anemia (talasemia, esferocitosis, hemorragia gastrointestinal)
- Pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular que no tolerarían una disminución aguda de hemoglobina.

Indicadores de mejor respuesta al tratamiento con Peg-IFN + Ribavirina, en pacientes no tratados previamente, inmunocompetentes, con Hepatitis C Crónica Compensada.

- Genotipo no 1
- Niveles bajos de RNA-VHC
- Ausencia de cirrosis o fibrosis
- Duración adecuada del tratamiento (para el genotipo 1)
- Menor de 40 años
- Tener un peso adecuado o incluso bajo
- No ser de raza negra
- Adherencia terapéutica
- Ausencia de esteatosis en la biopsia hepática

La respuesta al tratamiento se monitoriza mediante la determinación de RNA del virus durante y después del mismo, y para describirla se utilizan varios términos como:

No respondedor o con respuesta nula al tratamiento.- Aquellos pacientes que persisten con la misma carga viral basal o que esta disminuye solo un logaritmo en la concentración de RNA-VHC, la cual se determina a las doce semanas de tratamiento.

Respuesta virológica parcial.- Aquellos que a las 24 semanas solo han obtenido una disminución de dos logaritmos en la RNA-VHC.

Respuesta viral temprana.- Aquellos que a las doce semanas de tratamiento han disminuido dos logaritmos en su carga viral.

Respuesta clínica.- Los pacientes que refieren una disminución de los síntomas que es paralela a la disminución en parámetros bioquímicos y virológicos.

Respuesta bioquímica.- Pacientes que normalizan o disminuyen importantemente los niveles séricos de aminotransferasas sin que haya necesariamente una correlación con carga viral negativa.

Respuesta virológica sostenida.- Es una carga viral indetectable a las 24 semanas (seis meses) posteriores al término del tratamiento, independiente de la duración del mismo de acuerdo al genotipo.

Recaída viral.- Los pacientes que inicialmente negativizaron carga viral y que en el periodo de los seis meses posteriores al tratamiento vuelven a ser positivos en el RNA-VHC. [29].

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado cuenta para el tratamiento de los pacientes con Hepatitis por VHC, con el peginterferón Alfa 2^a, en solución inyectable con 180ug; y el peginterferón Alfa 2b en solución inyectable con 100cg, para hacer las combinaciones en el tratamiento con ribavirina, aunque se ha demostrado en diversos estudios que la eficacia es mayor para el peginterferon Alfa 2^a tanto solo, como combinado con ribavirina [29, 32,33].

La dosis para pacientes con genotipo 1 es: Peginterferon Alfa 2^a 180ug, una vez por semana, subcutáneo, por 48 semanas; más Ribavirina, 1000 a 1200mg por día, en mayores de 75kg, y 800mg por día en menores de 75Kg, por las mismas 48 semanas.

Para los pacientes con genotipo 2 y 3 la dosis es: Peginterferon Alfa 2^a, una vez por semana, subcutáneo, por 24 semanas; más Ribavirina 800mg al día, sin importar el peso del paciente, por las mismas 24 semanas.

Obteniendo una Respuesta Viroológica Sostenida para aquellos con genotipo 1 de 46 a 51%, y para aquellos con genotipo 2 y 3, una RVS de 78 a 82%.

(Anexo A)

Manejo de los efectos secundarios de la terapia antiviral

El interferón puede provocar síntomas parecidos al resfriado, mismos que se pueden manejar con paracetamol o AINEs a dosis adecuadas.

Para aquellos que sufren de insomnio se pueden utilizar medicamentos promotores del sueño y antidepresivos para aquellos con signos o criterios de depresión.

Para el manejo de la neutropenia, la mayor parte de las veces es suficiente con reducir las dosis del interferón y agregar factor estimulador de colonias de granulocitos generalmente no se recomienda, aunque se puede considerar en casos individuales de neutropenia severa.

La Ribavirina está contraindicada en el embarazo por lo que se debe tener mucha precaución y utilizar un método anticonceptivo eficaz en aquellas mujeres en edad fértil y en sus parejas, y en hombres infectados con parejas mujeres en edad fértil. El tratamiento con ribavirina no deberá prescribirse o bien, retirarse en caso de pacientes con isquemia cardio o cerebrovascular y en aquellos con insuficiencia renal.

En caso de anemia, una de las opciones es disminuir la dosis de la ribavirina o agregar eritropoyetina al manejo. Siempre considerando realizar ajustes pero evitar el retiro de dichos medicamentos, que tienen comprobado su beneficio en el control de la enfermedad. [33].

El uso de las pruebas de PCR para el monitoreo de respuesta al tratamiento ha sido bien establecido. La recomendación del consenso de los Institutos Nacionales de Salud de EUA es realizar una determinación de RNA-VHC a los tres meses (12 semanas) de iniciado el tratamiento, continuándolo en aquellos que tengan RNA-VHC indetectable o que haya disminuido por lo menos 2 log con respecto al basal.

La respuesta virológica sostenida (RVS) se define como una RNA-VHC indetectable 24 semanas después de haber terminado el tratamiento, lo que demuestra la importancia de realizar la cuantificación viral por períodos establecidos. En los casos ideales el 90% se mantienen en niveles de ALT normales con un PCR indetectable hasta por 7 años de seguimiento. [30].

Todos los conceptos expresados hasta el momento, sirven como base para normar las conductas que ayuden a obtener un mejor control de nuestros pacientes y por obvia razón y objetivo, lograr mayor adherencia terapéutica,

optimización de recursos, mejor atención y sobre todo, mayor bienestar para el derechohabiente.

La infección por el virus de la Hepatitis C, de acuerdo con la Ley Orgánica de la Secretaría de salud, es un padecimiento de notificación obligatoria, a nivel institucional debe elaborarse reporte de caso a través de los formatos SUIVE – 2-2000 (estudio epidemiológico de caso).

Con base en lo anterior, todas la Clínicas de Hepatitis C del Instituto deben regirse por un manual de procedimientos que se describe a continuación:

Manual de Procedimientos de la Clínica para Atención de Paciente Infectados con Virus de la Hepatitis

Políticas de Operación

El médico de primer contacto solicitará las Pruebas de Detección Básicas de Laboratorio y los marcadores serológicos para Hepatitis B o C por prueba de ELISA.

Si el resultado de la prueba serológica es positivo para Hepatitis C, se referirá al paciente a la Clínica para la Atención de Pacientes Infectados con VHC. Solamente se tramitará la solicitud a la Clínica de VHC cuando se presente el formato SM1-17 (para la referencia y contrarreferencia de pacientes) acompañado del reporte original de las pruebas de laboratorio.

Se decidirá en cada visita lo siguiente:

1. Su ingreso a la Clínica de Hepatitis C
2. Si es elegible para tratamiento
3. El esquema de manejo

Todas las acciones se registrarán en el expediente de cada paciente en la Clínica de Hepatitis C, donde se hará un resumen clínico que informe del ingreso a la Clínica.

Ingresará a la Clínica de Hepatitis C el paciente que cumpla con los requisitos establecidos en el protocolo de estudio y tratamiento para pacientes con Hepatitis por VHC (protocolo VHC).

Egresará de la Clínica de Hepatitis C el paciente con alguna contraindicación señalada en el protocolo VHC o aquel que cumpla su ciclo de tratamiento y control.

El médico responsable de la Clínica de Hepatitis C expedirá la licencia médica, analizando cada caso en particular y como consecuencia directa del ingreso al protocolo de diagnóstico y tratamiento.

La Clínica VHC contará con un responsable nombrado por el director de la unidad.

Estará formada por el siguiente equipo multidisciplinario:

- A. Gastroenterólogo, Infectólogo o Internista
- B. Anatomopatólogo
- C. Epidemiólogo
- D. Personal de apoyo

Para el adecuado control de sus documentos contará con un sello fechador oficial.

El titular de la Clínica VHC es el único responsable que:

- A. Solicitará las pruebas bioquímicas moleculares para la cuantificación de carga viral y el genotipo del virus.
- B. Controlará el sello y la papelería oficiales correspondientes.
- C. Informará mensualmente al director de la Unidad de las actividades realizadas en la Clínica VHC especificando el número de solicitudes atendidas y rechazadas; pacientes no elegibles, ingresados, tratados, tipo de respuesta y egresados; con la explicación pertinente en cada apartado.
- D. Elaborará la contrarreferencia en e formato SM1-17.
- E. Coordinará las actividades del equipo de trabajo para actualizar semestral o anualmente el protocolo de estudio y tratamiento para pacientes con Hepatitis por virus C.

Descripción de Actividades.

Del médico de primer contacto:

Realizará una Historia Clínica completa. En caso de sospecha de Hepatitis viral solicitará Biometría Hemática completa, Perfil Hepático con TGO, TGP, Fosfatasa alcalina (FA), bilirrubinas y tiempo de protrombina (TP); Química

Sanguínea con glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, albúmina y globulina; Examen General de Orina y depuración de creatinina en orina de 24 horas; marcadores para Hepatitis B y C (con ELISA de 2ª o 3ª generación.

Si la prueba de ELISA es reactiva para Hepatitis C (es positiva), entonces referirá al paciente a la Clínica de Hepatitis C de acuerdo al Manual de Referencia y Contrarreferencia; acompañando al formato SM1-17, los resultados originales de las pruebas de laboratorio realizadas.

Del especialista encargado de la Clínica de Hepatitis C:

Iniciará y registrará en el expediente de la Clínica de Hepatitis C, la información solicitada. Comenzará con la ficha de identidad, descripción del cuadro clínico, manifestaciones extrahepáticas de la Hepatitis C pretratamiento, el probable factor etiológico y el factor adverso que puede afectar la progresión de la enfermedad.

Informará al paciente en qué consiste el Protocolo de Estudio y Tratamiento para Pacientes con Infección por VHC. Explicará cuál es la historia natural de su enfermedad. Mencionará cuales son las indicaciones, contraindicaciones y complicaciones del tratamiento. Registrará el resultado de las pruebas de laboratorio en la etapa basal de acuerdo a los resultados de los reportes anexos a la solicitud de referencia. Preguntará al paciente: ¿Acepta ingresar al Protocolo de Estudio y Tratamiento?. Si el paciente no acepta se le solicitará firme su carta de egreso voluntario y se llenará la contrarreferencia en el Formato SM1-17, dando finalmente de alta al paciente.

Si el paciente acepta ingresar al Protocolo de Estudio y Tratamiento firmará la carta de Consentimiento Informado, designará quien es el familiar para recibir la información correspondiente a la evolución de su enfermedad.

El especialista revisará y anotará cuales son los criterios e indicaciones para dar tratamiento. Si no hay indicación para dar tratamiento se le elaborará el resumen de contrarreferencia y será dado de alto de la clínica.

En el caso de sí cumplir con criterios e indicaciones para iniciar un tratamiento, registrará los datos compatibles con cirrosis hepática compensada, solicitará interconsulta a los servicios de Endocrinología, Oftalmología y Medicina Interna. Solicitará los estudios de Ultrasonido hepatobiliar y Panendoscopia, programará biopsia hepática y citará y registrará resultados.

Al no haber contraindicaciones para dar tratamiento se solicitará cuantificación de carga viral y determinación de genotipo, anotando la fecha de esa consulta en la casilla basal.

Si la carga viral resultara negativa, repetirá prueba de ELISA en dos meses.

Si la cuantificación es positiva, se iniciará tratamiento con Interferón pegilado alfa 2a, 180 mcg SC una vez por semana, más ribavirina 800 mg para genotipos no 1; y 1200 mg de ribavirina además del interferón pegilado para genotipos 1 con la diferencia de que el tratamiento será por el doble de tiempo (48 semanas).

Se citará y valorará al paciente una vez al mes con: Biometría Hemática completa, Perfil hepático y renal, cuidando de identificar los efectos secundarios del Interferón.

En caso de complicaciones clínicas o bioquímicas importantes que no respondan a la reducción o suspensión del tratamiento máximo a las 4 semanas se le egresará del programa de la clínica.

Si no hay complicaciones clínicas ni bioquímicas se evaluará la respuesta al tratamiento solicitando nueva RT- PCR cuantitativa para VHC. Para pacientes con genotipo 1 se solicitará prueba al terminar 12 semanas de tratamiento. Para pacientes con genotipo no 1 se solicitará la prueba al terminar 24 semanas de tratamiento.

Si el paciente resulta no respondedor, ya que el VHC-RNA permanece positivo durante el curso del tratamiento, se deberá suspender éste y egresar al paciente de la Clínica de Hepatitis.

Si hubiera una respuesta virológica temprana con VHC-RNA negativo o disminución de 2 logaritmos a la 10, se deberá completar el tratamiento.

Para aquellos con genotipo no 1 se deben completar 6 meses de seguimiento postratamiento.

Para aquellos con genotipo 1 se deben completar 12 meses de tratamiento.

Para aquellos con genotipo 1 se debe realizar PCR al término de la semana 48 de tratamiento.

Para aquellos con genotipo no 1 se debe realizar PCR a la semana 24 posterior al término del tratamiento, y con control semestral durante los siguientes 5 años.

Una vez terminado todo el tratamiento se podrá decidir el alta del servicio con la elaboración y entrega del formato de contrarreferencia SM1-17.

PROBLEMA

¿ Cual es la situación actual y los avances en la Clínica de Hepatitis C del Hospital Regional 1ro de Octubre del ISSSTE?

¿Cual es la respuesta terapéutica en disminución de niveles de aminotransferasas y carga viral?

¿Hay apego a la Guía Institucional en el manejo de estos pacientes?

JUSTIFICACION

Uno de los mayores retos actuales en el campo de la Medicina Interna y la Gastroenterología se está dando contra la Hepatitis Crónica causada por el Virus de la Hepatitis C, y sus consecuencias. Esta infección afecta a más de 170 millones de personas en el mundo, mismas que en un periodo relativamente corto de tiempo empezarán a presentar signos de complicaciones hepáticas dadas por la cirrosis o el hepatocarcinoma. [31].

A pesar de los grandes avances que se han logrado en el tratamiento de esta enfermedad, sobre todo durante los últimos diez años, todavía existe la imperiosa necesidad de seguir estudiando y obteniendo nuevas alternativas de tratamiento.

Es importante hacer una revisión constante de cómo estamos manejando y tratando a nuestros pacientes con infección por virus de la hepatitis C para optimizar recursos, obtener el mejor provecho de las alternativas terapéuticas con que contamos y sobre todo, brindarle a nuestros pacientes el mejor trato posible y la posibilidad de vivir más y con mejor calidad de vida.

El tratamiento habitual en este momento, es la aplicación de Peginterferon Alfa 2^a más Ribavirina, con buenos resultados hasta el momento en lograr una respuesta virológica sostenida; recurso con el que contamos en nuestro medio de trabajo y motivo por el que decidimos analizar si la respuesta que los pacientes de nuestra Clínica de hepatitis C es similar a la referida en múltiples publicaciones.

Además, concientes de que todo proceso para que tenga éxito, requiere de un orden y una normativa, analizaremos el apego que la Clínica de Hepatitis C del Hospital 1^o de Octubre del ISSSTE, tiene a las normas nacionales e internacionales en el manejo de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, especialmente y haciendo énfasis, en el apego a la Guía Institucional para el manejo de la Infección por Virus de la Hepatitis C. Siempre con el firme objetivo de mejorar en lo que hacemos y ofrecemos para nuestros pacientes. Realizar este análisis permitirá identificar los focos rojos que demeritan nuestra atención, para corregir esos errores y finalmente, otorgar a nuestros derechohabientes la calidad y calidez que merecen de parte nuestra.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes con Infección Crónica por Virus de la Hepatitis C que son atendidos en esta clínica.

Objetivos secundarios:

- Determinar el número exacto de pacientes en manejo y control.
- Determinar la situación actual de la Clínica de Hepatitis C en el Hospital Regional 1ro de Octubre.
- Determinar la utilidad de la Guía Institucional para el Manejo, Diagnóstico y Tratamiento de la Hepatitis C Crónica, en el ISSSTE; y el seguimiento o apego a la misma.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio retrolectivo, observacional; en el que se analizarán los expedientes clínicos de todos los pacientes integrados a la Clínica de Hepatitis C del Hospital Regional 1ro de Octubre, tomando como criterios de inclusión: El que sean expedientes de pacientes activos de la clínica de hepatitis, con seguimiento programado y notas que lo comprueben; y en caso de muerte del paciente, haber sido paciente activo de la clínica hasta el momento del deceso. Como criterios de exclusión aquellos expedientes de pacientes que hayan tenido tratamiento inicial fuera del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. También aquellos expedientes de pacientes que contando con registro inicial en la clínica de hepatitis C, ya no hayan acudido a sus consultas de seguimiento y ya no se tenga conocimiento de él, así como el que haya decidido voluntariamente dejar el tratamiento.

Las Variables Independientes identificadas son: Variables sociodemográficas (Edad, sexo), vía de contagio, tipo de tratamiento, genotipo del virus.

Las Variables dependientes son: Niveles de aminotransferasas pre y post tratamiento y niveles de carga viral igualmente pretratamiento y con mediciones específicas postratamiento.

Como Variable Cualitativa Nominal: Genotipo del virus y tipo de tratamiento

Variable Cuantitativa Continua: Niveles de aminotransferasas y nivel de carga viral.

Se revisarán expedientes de pacientes activos en la clínica de hepatitis C del Hospital Regional 1º de Octubre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

De dichos expedientes se obtendrá la información que conste por escrito y no aquella que puede inferirse, con base en un formato donde se estipule número de control del expediente y datos como genotipo viral, tipo de tratamiento, carga viral basal, TGP basal, carga viral y TGP a las 12 semanas de tratamiento, 24 y 48 semanas en donde aplica. (ANEXO B).

Mediante análisis estadístico se determinará una significancia entre el antes y el después de las variables dependientes y cuantitativas.

Así mismo, se aplicará Lista de Cotejo de datos que deben estar asentados en el expediente por el médico tratante, apegados a la Guía Institucional para el Manejo de la Infección por Virus de la Hepatitis C. (ANEXO C)

RESULTADOS

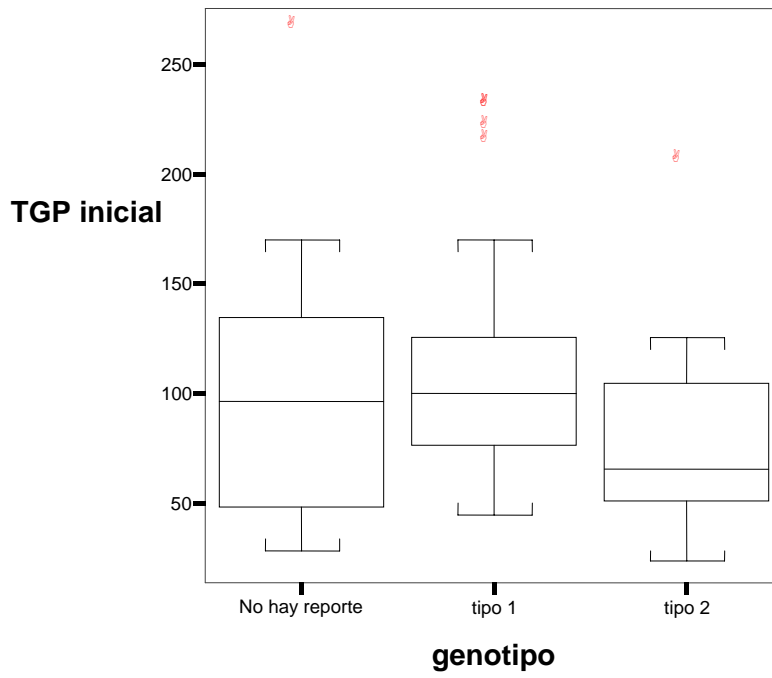
Se revisaron 52 expedientes, de aquellos pacientes que reciben tratamiento para hepatitis C crónica, encontrando que: el 67.3% de ellos son mujeres, la mayoría entre los 40 y 60 años. El 65.5% de los pacientes de la clínica están en el rango de los 40 a los 59 años. Treinta y un pacientes tienen Genotipo 1 y sus cuasiespecies, aunque hay 8 expedientes que no especifican genotipo viral de inicio. Aquellos con genotipo 1 tienen una carga viral inicial media de 1,066,597, con una TGP media de 112.47. Aquellos con genotipo 2 tienen una carga viral inicial promedio de 528,097.27, con una TGP inicial promedio de 80.73UI/L; y un caso de genotipo 3 que reporta carga viral inicial media de 378,000, no encontrando otros. (Gráfica 1).

El 67.30% de los pacientes en la Clínica de hepatitis C tienen genotipo 1, el 28.84% de los pacientes tienen genotipo 2 y solo un paciente tiene genotipo 3. En el análisis de la TGP, solo 48 expedientes reportaban el valor inicial, con una medida mínima de 23UI/L y una máxima de 266UI/L, con una media de 104.5UI/L. En la medición a las doce semanas solo 24 expedientes la reportan considerando el criterio de control de enzimas de acuerdo al genotipo, reportando un valor mínimo de 23UI/L y un máximo de 200UI/L, con una media de 70.74UI/L. (Gráfica 2).

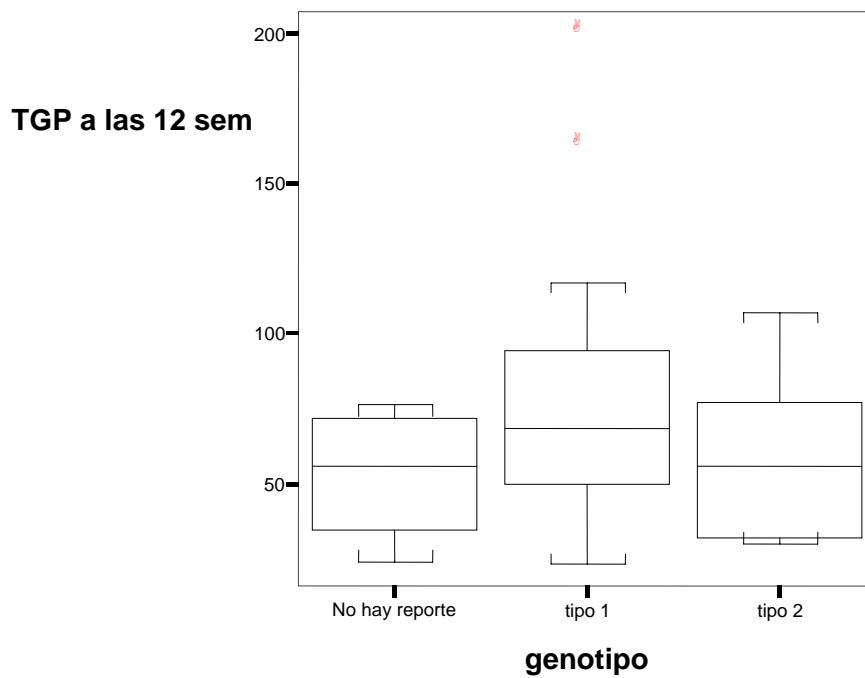
En el control de la semana 24 se aprecia una ligera alza en los valores, con una mínima de 34UI/L y una máxima de 217UI/L, con una media de 78.5UI/L. Para aquellos que tienen una medición a las 48 semanas se nota nuevamente una disminución importante en la TGO, ahora con una mínima de 45UI/L y una máxima de 80UI/L, con una media de 67.5UI/L.

Mediante la Prueba de Wilcoxon se determina que la diferencia entre la TGP inicial y la TGP a las 12 semanas, es significativa, con una P 0.002, la TGP inicial con la TGP a las 24 semanas tiene una diferencia significativa con una P 0.002; y comparando con las mediciones a las 48 semanas la diferencia ya no es significativa, con una P 0.68.

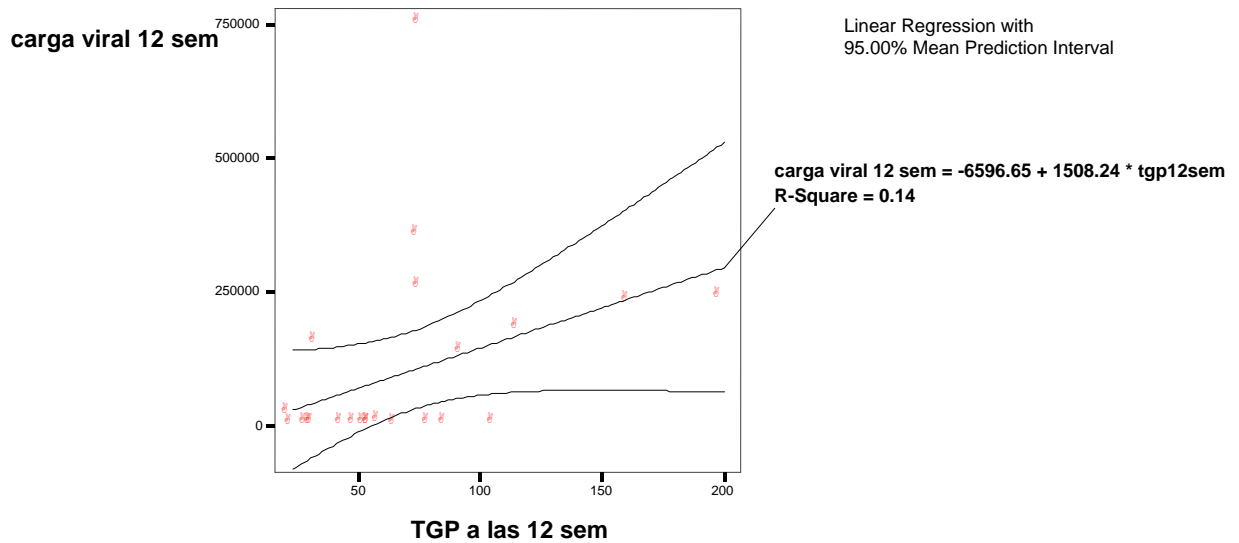
Gráfica 1. Nivel de TGP al inicio de acuerdo a genotipo



Gráfica 2. Nivel de TGP al inicio de acuerdo a genotipo



Gráfica 3. Correlación entre valor de carga viral y TGP



Se puede apreciar que los niveles de la carga viral tienen correlación con los niveles de la TGP, mientras más altos niveles de carga viral, las transaminasas tienden a estar altas también, y a medida que van disminuyendo los niveles de carga viral también los niveles de transaminasas tienden a disminuir; aunque con una R 0.14 se infiere que la asociación entre estas variables no es muy fuerte ni concluyente. (Gráfica 3)

De los cincuenta y dos expedientes, en solo uno no se encontró el formato SM1-17 de referencia de pacientes, por lo que se cumple dicho requisito en un 98.1%.

En dos expedientes no se encuentra una serología para Hepatitis B y C inicial, por lo que el 96.2% son referidos de su unidad de primer contacto con una serología positiva para hepatitis C.

El 98.1% de los expedientes cuentan con una biometría hemática y pruebas de función hepática tomadas previo a su referencia. El 96.2% llega con una química sanguínea y una cuantificación completa de proteínas.

En 4 de los 52 expedientes no aparece un Examen General de Orina de inicio y en 5 expedientes no se cuenta con un perfil tiroideo adecuado o con una Depuración de Cr.

El 90.4% de los expedientes revisados cuentan con un perfil de tiroides desde la primera consulta, un número similar de aquellos que llegan ya con su depuración de creatinina.

Por otra parte, en solo un expediente de los 52 que se revisaron, se encontró un comprobante de haber realizado reporte epidemiológico. En el 94.2% de los expedientes se especifica en la ficha inicial el probable medio de contagio, siendo la causa preponderante, la transmisión sanguínea de hace 15 a 30 años. El 100% de los expedientes, los 52, cuentan con un resumen clínico inicial pero solo en el 90.4% se encontró hoja de Consentimiento informado, es decir, faltan en cinco expedientes.

En ocho expedientes, equivalentes al 15.4% del total, no se especifica el genotipo viral en las primeras notas.

En el 98.1% de los expedientes se especifica la carga viral inicial y valores de TGP. Solo en uno no se encontraron descritos estos parámetros de inicio. Igualmente solo en un expediente no está descrito el resultado del ultrasonido hepatobiliar; y paralelamente solo el 92.3% describen el resultado de la biopsia hepática. En cinco expedientes no encontramos dicha información o reporte de biopsia.

El 86.5% de los expedientes no especifica los criterios de inclusión para iniciar tratamiento.

En el 88.5% se inició tratamiento de acuerdo al genotipo, el porcentaje restante equivalente a seis pacientes, aunque también inició tratamiento, no se considera debido a que no se conoce con exactitud o bien especificado en el expediente, el genotipo viral.

Cuarenta y cuatro expedientes especifican claramente en sus notas de evolución y seguimiento si se ha presentado disminución en la sintomatología general, utilizando específicamente el concepto "Respuesta Clínica", como se estipula en la Guía de Manejo; y con una cifra menor todavía, el 76.9% sí especifica con estos términos si se está logrando con el tratamiento una Respuesta Bioquímica.

DISCUSION

Al hacer el análisis de resultados, se encuentra que el 67.3% de los pacientes que están diagnosticados y reciben tratamiento, son mujeres; y que la mayoría tiene una edad entre los 40 y 60 años, el 65.5% de los pacientes están en el rango de los 40 a los 59 años. En ambas situaciones hay diferencia en relación a lo reportado en la literatura internacional, ya que se menciona que la más alta incidencia de Hepatitis Crónica por VHC, en países desarrollados, se da entre los 20 y 39 años; y que la más alta prevalencia ocurre entre los 30 y 49 años, siempre sobre todo en hombres, sobrepasando el 60% en el número total de casos. [2,7,8,9].

En nuestro medio las personas con Hepatitis Crónica por virus de la Hepatitis C son sobretodo mujeres por arriba de los 40 años, la mayoría en su sexta década de la vida. La diferencia se antoja obvia ya que mientras en los países desarrollados la primera causa de infección por VHC es el uso de drogas intravenosas, mismas que en su mayoría consumen hombres jóvenes; en nuestro país todavía la principal causa de infección por el VHC es por la transfusión de sangre y derivados contaminados, hasta antes de 1990; y quienes requerían frecuentemente transfusiones sanguíneas en ese tiempo eran las mujeres en edad fértil, durante procedimientos obstétricos y cirugías de urgencia sobre todo. Estas mujeres que ahora tienen entre 45 y 60 años son las que marcan la diferencia en la epidemiología de nuestro medio con respecto a este padecimiento.

En expedientes de pacientes con genotipo 1 se pudo apreciar una carga viral inicial media de 1,066,597 copias, con TGP inicial media de

112.47UI/L. Aquellos con genotipo 2 tienen una carga viral inicial promedio de 528,097.27 copias, con TGP inicial promedio de 80.73UI/L; y un caso de genotipo 3 que reporta carga viral inicial media de 378,000 copias, no encontrando otros datos para este paciente.

Los valores de carga viral y TGP iniciales comparándolos en los diferentes genotipos, corroboran la información manifestada en múltiples publicaciones a cerca de que aquellos con genotipo 1 tienen un comportamiento de la enfermedad más agresivo en comparación con los genotipos no 1.

Aquí observamos como la carga viral y TGP iniciales son casi el doble del valor de las mismas en el genotipo 2 y casi el triple para el genotipo 3. Pero, basados en el valor promedio de las enzimas hepáticas al momento de hacer el diagnóstico, que según publicaciones se ha estimado en 885 +/- 554 UI/L, lo que nos da un nivel de TGO mínimo de 331 UI/L, encontramos que en los pacientes de nuestro medio, la elevación de las enzimas hepáticas no es tan marcada como en otras zonas y poblaciones. [2,4,28,29,30].

Dos pacientes llegaron a su primera consulta en la Clínica de Hepatitis C sin una serología para Hepatitis B y C, o por lo menos, la misma no se encuentra debidamente asentada en el expediente. Lo más probable es que esto se trate de una omisión y ese reporte simplemente se haya extraviado, ya que sería improbable que se refiera un paciente a la Clínica de Hepatitis C sin la sospecha clínica, y

bioquímica sobre todo. Finalmente estas dos omisiones solo representan el 3.8% de todos los expedientes, lo que no afecta importantemente el inicio en el manejo de estos pacientes.

De todos los expedientes, en solo uno se encuentra el formato de reporte epidemiológico que se especifica en la Guía Institucional para el Manejo de la Infección por VHC, esto implicaría que el 98.1% de las personas de esos expedientes no se han reportado a la autoridad competente, y por tanto no se tiene conocimiento de su manejo.

Ahora bien, la institución realiza sus reportes de casos y revisiones epidemiológicas, por lo menos cada mes. Por lo que aunque no se encuentra documento oficial en el expediente, sabemos que seguramente la Secretaría de Salud tiene conocimiento de todos los pacientes de la Clínica de Hepatitis C del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE.

Aunque en el 15.4% de los expedientes no se especifica el genotipo viral, este se infiere por el tipo de tratamiento instituido, identificándolos finalmente como genotipo 1 y genotipo no 1.

En las consultas de seguimiento y especialmente al obtener los resultados de estudios de control, se anotan la disminución en los síntomas o la disminución en los niveles de aminotransferasas, pero es deseable que además de esta descripción se especifique si hay respuesta clínica o bioquímica en estos términos, para que sea más fácil identificar la evolución favorable, si es que esta se está dando. Unos pocos expedientes no especifican estos términos como tal,

situación que debe corregirse para que el 100% de los expedientes utilicen este lenguaje y estar apegados a la norma.

CONCLUSIONES

Como resultado final de esta investigación, podemos concluir que el manejo de los pacientes identificados con Hepatitis Crónica por Virus de la Hepatitis C en la Clínica de Hepatitis C del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, es adecuado, basados estrictamente en el apego a la Guía Institucional para el Manejo de la Infección por Virus de la Hepatitis C, tomando en cuenta los criterios de inclusión al programa y sobre todo al tratamiento.

Que los pacientes llevan un protocolo adecuado desde su primera consulta en la Clínica de Hepatitis C, solicitándose todos los parámetros bioquímicos que son necesarios y asentándolos en el expediente en la mayoría de los casos. Así mismo realizando los estudios de gabinete necesarios y estudios especiales como la determinación de genotipo, carga viral y la biopsia hepática, necesarios para determinar el tipo de tratamiento más propicio para cada paciente.

Concluimos y corroboramos que la selección del tratamiento es la adecuada para cada paciente, dependiendo de su genotipo viral y que el seguimiento en tiempo de tratamiento y respuesta al mismo, se lleva a cabo apegados estrictamente a la norma institucional y a la medicina basada en evidencias, con un estricto control de las visitas y consultas subsecuentes.

Que la respuesta al tratamiento y evolución en los pacientes de la Clínica de Hepatitis C del Hospital Regional 1º de Octubre es similar a la referida en la literatura mundial y sobre todo la especificada en la Guía de Manejo de la Institución.

También se concluye, que si bien algunos expedientes no tienen toda la papelería y requisitos completos como el especificar genotipo viral, algún resultado de laboratorio o de carga viral; esto ocurre en casos aislados, y que no necesariamente significa una omisión, sino muy probablemente la consecuencia del manejo constante del expediente que puede provocar extravíos temporales o traspapeleo, pero que finalmente están bien estructurados de acuerdo a la norma.

El reporte de caso epidemiológico debe hacerse más evidente, dejando copia del mismo en el expediente.

Se debe crear la costumbre en el personal médico revisor, aunque en la mayoría de los casos se realiza, de asentar los datos y resultados en las notas y concentrados de evolución, además de la descripción detallada de los síntomas o mejoría que puede referir el paciente, y de los valores de laboratorio y carga viral en la evolución, los términos correctos que la Guía Institucional maneja aunque parezcan obvios de acuerdo a los resultados, y de esta manera especificar términos como: Respuesta Clínica, Respuesta viral temprana, Respuesta bioquímica, Respuesta viral sostenida, etc.

Y finalmente, como principal conclusión de este trabajo de investigación, podemos delimitar perfectamente el esfuerzo que se realiza día con día en esta Clínica de Hepatitis C, siempre apegados lo más posible a la normatividad y con la conciencia muy firme de brindar al derechohabiente de la institución que sufre esta patología, una atención de calidad y calidez.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hoofnagle, JH, Carithers, RL, Shapiro, C, Ascher, N. Fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21:240.
- 2.- Alter, MJ, Mast, EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:437.
- 3.- Farci, P, Shimoda, A, Coiana, A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288:339.
- 4.- Merican, I, Sherlock, S, McIntyre, N, et al. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86:119.
- 5.- Poynard, T, Bedossa, P, Opolon, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825.
- 6.- Seeff, LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:21S.
- 7.- Murphy, EL, Bryzman, SM, Glynn, SA, et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection in United States Blood Donors. *Hepatology* 2000; 31:756
- 8.- Garfein, RS, Vlahov, D, Galai, N, et al. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T- lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996; 86:655.
- 9.- Pomper, GJ, Wu, Y, Snyder, EL. Risks of transfusion-transmitted infections: 2003. *Curr Opin Hematol* 2003; 10:412.
- 10.- Mathurin, P, Moussalli, J, Cadranel, JF. et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27:868.
- 11.- Powell, EE, Edwards-Smith, CJ, Hay, JL, et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31:828.
- 12.- Takahashi, M, Yamada, G, Miyamoto, R, et al. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:240.
- 13.- Adinolfi, LE, Giordano, MG, Andreana, A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113:590.
- 14.- Fattovich, G, Giustina, G, Degos, F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C. *Gastroenterology* 1997; 112:463.
- 15.- Pessione, F, Degos, F, Marcellin, P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27:1717
- 16.- Oshita, M, Hayashi, N, Kasahara, A, et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20:1115.
- 17.- Wiley, TE, McCarthy, M, Breidi, L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998; 28:805.
- 18.- Nalpas, B, Driss, F, Pol, S, et al. Association between HCV and HBV infection in hepatocellular carcinoma and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1991; 12:70.
- 19.- Bruix, J, Barrera, JM, Calvet, X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989; 2:1004.

- 20.- Yano, M, Kumada, H, Kage, M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23:1334.
- 21.- Farci, P, Alter, HJ, Wong, D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325:98.
- 22.- Barrera, JM, Bruguera, M, Ercilla, MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:639.
- 23.- Gerlach, JT, Diepolder, HM, Zachoval, R, Gruener, NH. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125:80.
- 24.- Santantonio, T, Sinisi, E, Guastadisegni, A, et al. Natural course of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35:104.
- 25.- Kenny-Walsh, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1228.
- 26.- Jaeckel, E, Cornberg, M, Wedemeyer, H, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345:1452.
- 27.- Kamal, SM, Ismail, A, Graham, CS, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004; 39:1721.
- 28.- Georg M Lauer, Bruce D. Walker. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41
- 29.- Méndez Sánchez, N, Uribe Esquivel, M, *Conceptos Actuales en Hepatitis C*. 2ª edición. 2005.
- 30.- Guía Institucional para el Manejo de la Infección por VHC. Subdirección General Médica. Subdirección de Prevención y Protección a la Salud. Jefatura de Servicios de Programas de Prevención y Atención Médica de Enfermedades Crónicas y Degenerativas. ISSSTE.
- 31.- Cornberg, M, Manns, M, New approaches and therapeutic modalities for the treatment of patients with chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology* 4 (3) 2005. 144-50.
- 32.- Fried M, Shiffman, M. Peginterferon Alfa 2a plus Ribavirin for chronic hepatitis C virus infections. *N Engl J Med*. Vol 347. No 13. Sep 26, 2002. 975-82.
- 33.- Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006 Jan;130(1):225-30.

ANEXO A

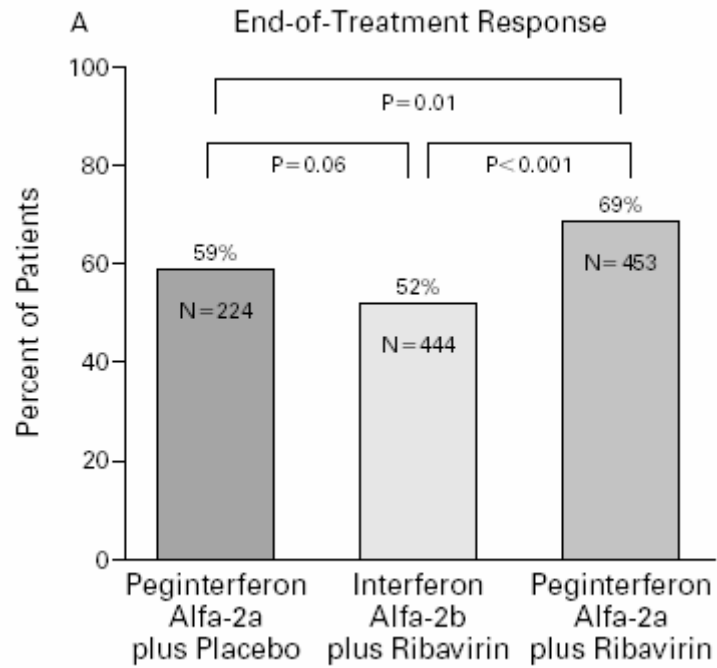


Figura A. N Engl J Med. Vol 347. No 13. Sep 26, 2002. 975-82.

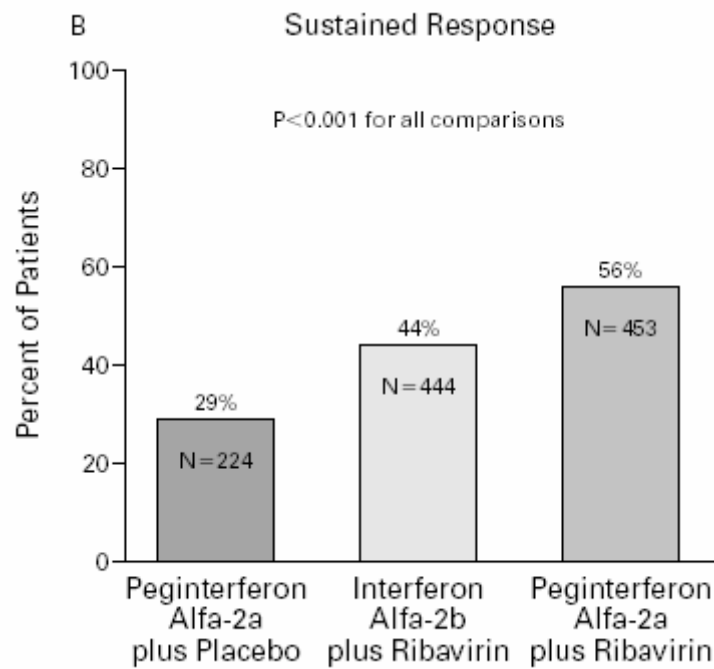


Figura B. N Engl J Med. Vol 347. No 13. Sep 26, 2002. 975-82.

ANEXO B

**CLINICA DE HEPATITIS C
HOSPITAL REGIONAL 1RO DE OCTUBRE**

Num de control	Geno tipo	Tipo de tratamiento	Carga viral basal	TGP basal	Carga viral 12 sem	TGP 12 sem	Carga viral 24 sem	TGP 24 sem	Carga viral 48 sem	TGP 48 sem
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										

ANEXO C

LISTA DE COTEJO CLINICA DE HEPATITIS C HOSPITAL REGIONAL 1RO DE OCTUBRE AL MES DE JUNIO DE 2006

		SI	NO
1	Los pacientes son referidos mediante formato SM1-17		
2	Los pacientes son referidos a la clínica de Hepatitis C del Hospital con marcadores serológicos para Hepatitis B y C.		
3	Son referidos con pruebas de laboratorio: Biometría Hemática Completa		
	Pruebas de Función Hepática		
	Química Sanguínea		
	Proteínas		
	EGO		
	Depuración de Creatinina		
	Perfil tiroideo		
4	Se realizó reporte (estudio epidemiológico de caso SUIVE-2-200)		
5	Se especifica medio probable de contagio		
6	El expediente cuenta con un resumen clínico inicial que informe del ingreso a la Clínica de Hepatitis C		
7	El expediente cuenta con una carta de consentimiento informado, firmada por el paciente		
8	Se especifica genotipo viral		
9	Se determinaron al inicio niveles de ALT (TGP) y Carga Viral (PCR)		
10	Se realizó Ultrasonido hepatobiliar y consta reporte en expediente		
11	Se realizó biopsia hepática previo a inicio de tratamiento		
12	El expediente especifica los criterios de inclusión para inicio de tratamiento		
13	Se inició tratamiento adecuado, de acuerdo a genotipo		
14	Se realizó carga viral y pruebas de laboratorio a las 12 sem (genotipo 1)		
	A las 24 sem (genotipo no 1)		
15	Se especifica tipo de respuesta a las 12 semanas		
16	Se especifica si hay Respuesta Clínica		
17	Se especifica si hay Respuesta Bioquímica		
18	Se especifica en los casos que aplique, si hay Respuesta Viral Sostenida (seis meses posterior al fin de tratamiento)		
19	Cuando aplique: En genotipo 1, se realizó PCR al término del tratamiento (sem 48)		
	En genotipo no 1, se realizó PCR al término de tratamiento (sem 24)		
20	En los casos en control post tratamiento, Se realizan pruebas bioquímicas cada 6 meses		

