



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**“COMPARACIÓN DE CINCO MODELOS PREDICTIVOS DE
FIBROSIS HEPÁTICA ENTRE PACIENTES INFECTADOS
POR VHC EN HEMODIÁLISIS CON PACIENTES
INFECTADOS POR VHC SIN INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA TERMINAL.”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A :**

DR. VICENTE GIJÓN MITRE

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
TUTOR DE TESIS**

**DR. ANDRÉS LUPIÁN SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS**



MEXICO, D. F.

2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



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. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

ANDRÉS LUPÍAN SÁNCHEZ
ASESOR DE LA TESIS

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, que siempre me ha iluminado mi camino y le ha dado sentido a mi vida.

A mis pacientes, porque son la razón de mi profesión y trabajo.

A mis padres, que con su amor y esfuerzo, me motivan a seguir superándome cada día.

A mis hermanos, que son mi orgullo y fortaleza.

A letty, el amor de mi vida.

A mis maestros y amigos, con mucha admiración y respeto.

TABLA DE CONTENIDOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....5

INTRODUCCIÓN.....6

JUSTIFICACIÓN.....15

OBJETIVOS.....16

DISEÑO DEL ESTUDIO.....17

MATERIAL Y MÉTODOS.....17

ANÁLISIS.....24

RESULTADOS.....25

DISCUSIÓN.....36

CONCLUSIONES.....38

APÉNDICE.....39

BIBLIOGRAFÍA.....42

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente se sabe que los pacientes con infección por VHC y con hemodiálisis tienen una mayor morbi-mortalidad comparados con aquellos sin infección por VHC, no se ha determinado si está asociado con una progresión acelerada de la hepatopatía hacia cirrosis debido a efectos asociados de la diálisis o sólo por la historia natural de la insuficiencia renal,¹ sin embargo en relación con las características histológicas de los pacientes en diálisis, algunos estudios coinciden en que las lesiones tienden a ser de menor magnitud que en los pacientes con VHC sin insuficiencia renal y que la mayoría de éstos presentan una lesión hepática inespecífica o una hepatitis crónica leve a moderada y que la proporción de pacientes con cirrosis es menor.^{2,3,4} Hasta ahora no existían estudios que comparen los modelos predictivos de fibrosis hepática (FORNS, APRI, FIBROINDEX, HOMA, relación TGO/TGP) entre pacientes que tienen infección por VHC con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en manejo sustitutivo mediante hemodiálisis con aquellos pacientes con infección por VHC pero sin IRCT.

De esto se deriva el siguiente cuestionamiento:

¿Los pacientes con infección por VHC e IRCT en manejo sustitutivo mediante hemodiálisis presentan menor grado de fibrosis hepática determinada mediante índices indirectos que los pacientes con infección por VHC sin hemodiálisis?

INTRODUCCIÓN

El Virus de la hepatitis C (VHC) es un RNA virus miembro de la familia *flaviviridae*. Aproximadamente 170 millones de personas están actualmente infectadas a nivel mundial⁵. En México esa prevalencia es aproximadamente de 1.2%⁶. La más alta prevalencia de infección por VHC se observó en receptores de transfusiones (antes de 1989), usuarios de drogas intravenosas, personal de salud, prisioneros, personas con prácticas sexuales de alto riesgo o con historia de uso de cocaína y marihuana^{7, 8}. La progresión de la enfermedad crónica ocurre en la mayoría de las personas infectadas por el VHC y ésta ha llegado a ser la principal indicación para el trasplante hepático^{5, 9,10}. La infección por el VHC también incrementa el número de complicaciones de las personas que están coinfectadas con el HIV.

La hepatitis viral crónica es la principal causa de la enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo. La hepatitis crónica C es frecuentemente silenciosa y algunas veces se descubre sólo por pruebas bioquímicas o serológicas de rutina. Los síntomas son típicamente ausentes o mínimos a menos de que se trate de enfermedad grave o esté presente la cirrosis¹¹.

La infección por el VHC es una condición frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis crónica y representa la principal causa de enfermedad hepática en este grupo¹². La literatura médica internacional, señala valores altos de prevalencia de anti-VHC en pacientes de Centros de Hemodiálisis (2-82%)^{13,14}. lo cual contrasta grandemente con cifras las cifras de prevalencia (0.3-1.5%) en sus respectivas poblaciones.

El virus de la hepatitis C se transmite en forma eficiente por exposición percutánea directa a sangre contaminada y los pacientes en hemodiálisis se encuentran

bajo riesgo por tener accesos vasculares prolongados. Además, las personas con infección crónica por este virus desempeñan un papel central en la epidemiología por lo que el contacto en las unidades de diálisis con estos pacientes y con equipos contaminados representan vías importantes de transmisión¹⁵. En países desarrollados, la prevalencia de la infección va desde un 2.6 hasta un 22.9%, con una media de 13.5%, mientras que en países en vías de desarrollo alcanza hasta un 70% en algunas unidades¹⁶. Los datos en América Latina son limitados, González-Michaca y cols., encontraron un 10% de prevalencia de positividad al VHC en pacientes mexicanos con insuficiencia renal con terapia de reemplazo en hemodiálisis¹⁷; otro estudio reciente realizado en México, en 149 pacientes demostró una prevalencia de 6.7%¹⁸. Sin embargo, recientemente en Brasil se evidenció una prevalencia del 52% (6 a 72%) en 752 pacientes de 12 unidades de diálisis¹⁹.

El principal factor de riesgo para infección por el VHC se ha relacionado con el tiempo de permanencia en hemodiálisis. Esto lo mostró un estudio multicéntrico internacional realizado en 8,615 pacientes de 308 unidades de diálisis; en los pacientes con menos de 5 años en diálisis, la prevalencia fue menor del 13% y alcanzó hasta un 58% en los que tenían más de 20 años. Otros factores de riesgo encontrados fueron el número de transfusiones recibidas, la raza negra, sexo masculino, diabetes mellitus, historia de sangrado digestivo, infección por el virus B y trasplante renal previo²⁰.

Los pacientes con enfermedad renal terminal tienen una elevada tasa de morbilidad y mortalidad con relación con la población general y el pronóstico del paciente con enfermedad renal terminal se ve ensombrecido aún más por la infección con el virus de hepatitis C disminuyendo la sobrevida global aún después del trasplante renal.^{1,21} Por lo que existe un alto porcentaje de pacientes excluidos del trasplante renal por presentar actividad necro-inflamatoria y/o fibrosis hepática.²²

La infección por el virus C en pacientes hemodializados es por lo general asintomática con un curso indolente. El período de incubación va desde 14 hasta 180 días y la infección aguda se caracteriza por una elevación intermitente de aminotransferasas que precede a la seroconversión de los anticuerpos. En personas inmunocompetentes, entre un 15 y 25% pueden resolver la infección sin secuelas, lo que se expresa con la ausencia sostenida del ARN viral y la normalización de las aminotransferasas. La progresión hacia la cronicidad y un curso más acelerado de la infección suelen presentarse en pacientes con estados de inmunosupresión debido a que la respuesta inmune celular está muy deprimida^{23, 24}.

Un reciente metanálisis de 4 estudios que incluyó 2,341 pacientes en hemodiálisis en EUA, Europa y Asia revela, con un seguimiento entre 3 y 8 años, una mayor mortalidad en pacientes con anticuerpos para hepatitis C. La causa de muerte está relacionada con cirrosis y hepatocarcinoma y el RR informado en dicho metanálisis fue de 1.57 (IC 95% 1.33-1.86)¹. No se ha determinado si dicho riesgo está asociado con progresión acelerada de la hepatopatía hacia cirrosis debido a efectos asociados de la diálisis o sólo por la historia natural de la insuficiencia renal. Sin embargo, Akpolat y cols.³ compararon la histología hepática entre 9 pacientes en diálisis y 37 pacientes con función renal normal todos con infección por VHC y encontró menor actividad y progresión de hepatitis C crónica en los primeros. Posteriormente en un estudio llevado a cabo por Okuda y cols.,² se comparó el curso por 4-23 años de 189 pacientes con infección por virus C en pacientes con hemodiálisis con el doble número de pacientes que también presentaban infección por VHC pero sin insuficiencia renal mediante biopsia hepática se encontró que presentaban menor actividad necro-inflamatoria y menor progresión hacia cirrosis.

Esta establecido que pacientes con insuficiencia renal crónica terminal y sometidos a hemodiálisis presentan varias alteraciones inmunológicas,²⁵ éstas podrían estar implicados en el comportamiento histológico del VHC en estos pacientes.

En 1996 se describió por primera vez el fenómeno en el cual el número de partículas virales disminuía posterior a cada procedimiento de diálisis reestableciéndose a niveles previos en la siguiente diálisis.²⁶ Subsecuentemente se encontró que partículas virales eran absorbidas y destruidas dentro de las membranas dializadoras.²⁷

Se sabe que el contacto de sangre con la membrana de diálisis desencadena una respuesta inflamatoria organizada y que depende de la biocompatibilidad de dicha membrana.²⁸

Los factores que determinan la biocompatibilidad de la membrana son la permeabilidad/porosidad de la misma (capacidad de adsorción de proteínas o péptidos de bajo peso molecular), la temperatura y composición del dializado, el mecanismo de depuración (difusión o convección) el esterilizador inicial (por ejemplo, óxido de etileno), procedimiento de reuso y esterilizador subsecuente (formaldehído, hipoclorito ácido peroxiacético/peróxido de hidrógeno).²⁹

El contacto de la sangre con la membrana de diálisis activa varias reacciones que se encuentran estrechamente relacionadas entre sí y que son: la cascada del complemento, la cascada de la coagulación y mecanismos celulares.³⁰

La activación del complemento es producida por la vía alternativa al momento de la hemodiálisis dejando varias consecuencias: liberación de anafilotoxinas (C3a y C5a) que son agentes biológicamente activos capaces de producir contracción de la musculatura lisa vascular incrementando la permeabilidad vascular y la liberación de histamina de células mastoides, la activación del factor D de la properdina por el factor B resulta en la propagación de la cascada del complemento. Actualmente se está

haciendo énfasis en la hipótesis del papel inhibitorio del factor H. Una membrana que promueva preferentemente la unión de su superficie al factor H dejando una inactivación de C3b y terminación de la propagación de la cascada del complemento.^{31,}

32

La activación del complemento va de los 15 hasta los 90 minutos después de iniciada la hemodiálisis, pues la tasa de activación va disminuyendo con el proceso de diálisis al parecer por la formación de una película consistente en fibrina, albúmina, fragmentos de C3 que cubren la membrana, por lo que se considera que la reutilización se asocia con una menor capacidad de activación del complemento. Por otro lado, los pacientes dializados con membranas de alto flujo tienen bajos niveles séricos de factor D de la properdina, pues es depurado por dichas membranas. Este factor es esencial para la activación de la vía alterna del complemento y su concentración plasmática está incrementada aproximadamente 10 veces en pacientes con IRCT debido a su excreción renal reducida. También tiene importancia el complejo terminal del complemento (C5b-9, también llamado complejo de ataque a la membrana), ya que está asociado con una rápida declinación en la función renal residual en pacientes que inician hemodiálisis además de que se encuentra implicado en la amplificación activación celular no dependientes del complemento (células mononucleares), usando la beta-2-microglobulina como un índice de activación celular.³³

La cascada de coagulación es activada rápidamente por la superficie de todas las membranas. Durante la hemodiálisis esta cascada es bloqueada por la heparina; hay poca información acerca de esta interacción.

Los mecanismos celulares: neutrófilos, monocitos, linfocitos, eritrocitos y plaquetas interactúan con la membrana de diálisis, la activación de los neutrófilos deja una regulación positiva de adhesión a receptores, liberación de proteinasas y otras

enzimas intracelulares, especies de oxígeno reactivo, leucotrienos y factor activador de plaquetas.^{34,35} La activación de monocitos estimula la producción de monocinas, tales como IL-1 y factor de necrosis tumoral, la activación de plaquetas estimula liberación de tromboxanos, la IL-1 tiene varias acciones que pueden explicar algunos de los signos y síntomas asociados con hemodiálisis como la fiebre intradiálisis, cefalea, anorexia, (a través de la producción de PGE₂), hipotensión (por la producción de prostaciclina) incremento de la susceptibilidad a infecciones y activación crónica de células T.^{36,37} La supervivencia de los eritrocitos está reducida en los pacientes en hemodiálisis, la activación del complemento induce fragmentación de la membrana de los eritrocitos y hemólisis; como con los eritrocitos, las plaquetas sufren daño subclínico a través del complemento pero la fisiopatología de este fenómeno no está clara.^{38,39}

Por otro lado, la determinación del estadio de fibrosis en pacientes diagnosticados de hepatitis C es de gran relevancia clínica ya que permite determinar el pronóstico de la enfermedad, así como la necesidad de instaurar un tratamiento. Y es más necesaria aún para aquellos pacientes que se someterán a trasplante renal, pues la infección por virus C no es una contraindicación para este.

Actualmente, la biopsia hepática percutánea con control ecográfico sigue siendo la prueba diagnóstica por excelencia para delimitar el estadio de fibrosis, siendo la vía transyugular la más adecuada para los pacientes con hemodiálisis. Adicionalmente, con el objeto de disminuir la variabilidad intra- e inter- observador se han desarrollado numerosos sistemas de cuantificación del daño hepático (incluyendo la fibrosis) entre los que destacan el índice de Knodell⁴⁰ y el índice METAVIR⁴¹.

Sin embargo, la mayoría de estudios de pacientes con IRCT en hemodiálisis en quienes se haya realizado biopsia hepática para establecer el grado de fibrosis sólo incluyen una pequeña cantidad de pacientes,¹ pues de cualquier forma, la biopsia hepática presenta una serie de limitaciones entre las que destacan: la variabilidad, el error de muestra que puede impedir el diagnóstico de cirrosis hasta en un 15-20% de los casos, en las biopsias pequeñas el patólogo tiende a subestimar la fibrosis, mientras que en biopsias de más de 25 mm, la valoración de la fibrosis es más reproducible, no obstante, este aumento del tamaño de la muestra podría aumentar el riesgo de complicaciones por la biopsia, además de que la aceptación por parte del paciente puede ser escasa, especialmente si se requiere repetirla y está asociada con un mayor costo económico al precisar horas de ingreso hospitalario; finalmente, se trata de la obtención de una *foto fija*, cuando la fibrosis es un proceso claramente dinámico⁴²⁻⁴³.

Durante los últimos años, los numerosos avances de las técnicas de diagnóstico serológico, virológico y de imagen permiten establecer el diagnóstico etiológico de un elevado número de hepatopatías crónicas sin necesidad de la práctica de una biopsia hepática.^{44,46} El método diagnóstico ideal para cuantificar la fibrosis hepática debiera ser de fácil ejecución, barato, seguro, exento de efectos secundarios, específico, sensible, reproducible, independiente de las alteraciones metabólicas, fácil de realizar, no influenciado por la eliminación biliar o urinaria y capaz de reflejar la fibrosis independientemente de la causa que la origine. Con este objetivo, varios investigadores han reportado abordajes no invasivos para el diagnóstico cuantitativo de fibrosis hepática, tal como pruebas de laboratorio rutinarias, relativamente sencillas, que han demostrado su utilidad para valorar el grado de fibrosis hepática de pacientes con hepatitis C crónica, aunque, evidentemente, no cumplen todas las características descritas con anterioridad, tales como los marcadores séricos de fibrosis⁴⁷, estudios de

imagen⁴⁸⁻⁴⁹ y la elastografía⁵⁰. Estos modelos predictivos de fibrosis se pueden agrupar en 3 tipos: a) modelos que utilizan marcadores indirectos de fibrosis hepática; b) modelos que utilizan marcadores directos de fibrosis hepática y; c) modelos que combinan marcadores indirectos con análisis de resistencia a la insulina.

Quizá la primera prueba para detectar la presencia de una fibrosis significativa fue la razón TGO/TGP >1, que presenta un valor predictivo positivo de cirrosis del 89% (en ausencia de consumo de alcohol) aunque no es útil para predecir los grados leves de la fibrosis hepática. Uno de los primeros modelos matemáticos desarrollados para predecir el grado de fibrosis hepática basándose en marcadores bioquímicos indirectos de fibrosis hepática (α 2-macroglobulina, α 2-globulina, haptoglobina, apolipoproteína-A1, δ -glutamyltranspeptidasa y bilirrubina total) fue el desarrollado por Imbert-Bismut y cols., denominado Fibrotest⁴⁵. Este presenta un elevado valor predictivo negativo de fibrosis si el índice es inferior a 0.1 y un aceptable valor predictivo positivo de fibrosis significativa con índices de 0.6-1. Sin embargo, la necesidad de pago para su cálculo y la utilización de marcadores que generalmente no se utilizan en la práctica diaria, disminuyen de forma evidente su utilidad práctica. Con la intención de resolver ambos problemas, en el año 2003 se publicó el índice APRI (*The aminotransferase-to-platelet ratio index*)⁵¹ y, poco más tarde, el índice de Forns (edad, TGO, colesterol, plaquetas y pro-trombina)⁵² que comparten la utilización de variables de la práctica diaria para elaborar sus modelos predictivos. Tienen la ventaja de su sencilla realización, especialmente el índice APRI. Además de su utilidad en la predicción de la fibrosis; algunos modelos, como el de Forns en combinación con la viremia detectada por PCR, permiten estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral.

En los pacientes con hepatitis crónica por VHC se ha demostrado de forma

reiterada la existencia de una clara resistencia a la insulina, probablemente por el efecto directo del virus sobre la señalización intracelular de la insulina. De hecho, hay una clara correlación entre el estadio de fibrosis y el índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). Además, la probabilidad de responder al tratamiento antiviral es menor en los pacientes con mayor resistencia a la insulina. Por este motivo, Sud y cols., desarrollaron un modelo predictivo de fibrosis (índice de Sydney) que incluía además de marcadores indirectos de fibrosis, la resistencia a la insulina valorada mediante el HOMA (edad, AST, colesterol, HOMA y consumo de alcohol)^{53,54}. Recientemente se publicó un nuevo predictor de fibrosis, el FibroIndex, un sencillo y confiable índice con una alta especificidad y alto valor predictivo positivo para predecir fibrosis significativa y fibrosis severa tanto en pacientes con TGO elevada como con TGO normal demostrando ser mejor que el índice de Forns o el APRI. Los autores sugirieron que la comparación de el FibroIndex, índice de Forns y el APRI mostraron que la biopsia podría ser evitada hasta en 37.9% de los pacientes en quienes se estimó por FibroIndex (punto de corte: ≤ 1.25 y > 2.25), en 25% evaluados por el índice de Forns (≤ 4.5 y > 8.7) y en 30.4% por el APRI (≤ 0.36 y > 0.85); además, se mostró correlación entre el cambio del FibroIndex y la variación del estadio de fibrosis posterior al tratamiento. Sin embargo, la sensibilidad fue limitada e insuficiente para determinar pacientes que necesitan tratamiento, probablemente por la variación en los resultados de las pruebas de laboratorio⁵⁵. Hay otros importantes marcadores de fibrosis que se han informado como de ayuda para el diagnóstico de fibrosis hepática y cirrosis, tal como ácido hialurónico sérico, niveles del dominio 7s de la colágena tipo IV, o la colágena tipo IV completa; sin embargo, sus medidas están menos estandarizadas y son más costosas.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce aún la historia natural de infección por VHC en pacientes con IRCT en manejo con hemodiálisis, se sabe que estos pacientes tienen un incremento en la morbi-mortalidad, pero no se ha demostrado que sea en relación con la progresión a cirrosis o a causa de la IRCT. Los estudios que existen hasta ahora, sugieren que existe una menor actividad necro-inflamatoria y menor progresión a fibrosis hepática.²²

Por otro lado la biopsia hepática representa un riesgo para los pacientes, siendo la principal complicación la hemorragia y en pacientes con insuficiencia renal, la vía más apropiada es la transyugular,⁵⁶ con lo que frecuentemente la muestra es insuficiente y fragmentada lo que hace difícil su interpretación, además que no se encuentra disponible en la mayoría de nuestros hospitales.

Se desconoce también la prevalencia de infección por VHC en las unidades de hemodiálisis del Servicio Médico de PEMEX.

Con este estudio, además, se puede estimar la probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral, y posteriormente, podrían utilizarse estos mismos modelos para establecer la variación del estadio de fibrosis después del tratamiento.⁵⁵

No se han utilizado estos modelos de predicción de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por VHC y con IRCT, tampoco se han comparado con pacientes con dicha infección sin IRCT hasta el momento.

El estudio también nos dio a conocer la prevalencia de pacientes con infección por VHC en las seis unidades de hemodiálisis, así como conocer otros factores que influyen en el pronóstico y la indicación del tratamiento como son el genotipo viral, la resistencia a la insulina, antecedente de trasplante y si existe o no coinfección con VHB y/o VIH.

OBJETIVOS

El objetivo general del estudio fue comparar el grado de fibrosis hepática determinado mediante cinco modelos predictivos de fibrosis entre los pacientes con infección por VHC y sometidos a hemodiálisis y los pacientes con infección por VHC sin IRCT.

Como objetivos secundarios: i) Determinar la prevalencia de pacientes con infección por VHC en las seis unidades de hemodiálisis. ii) Identificar a los pacientes en quienes se puede evitar la biopsia hepática de acuerdo a los resultados de los modelos predictivos de fibrosis. iii) Conocer el genotipo viral de VHC así como la carga viral de los pacientes participantes fue otro objetivo secundario así como conocer los factores asociados a la causa de infección del VHC en estos seis hospitales del servicio médico de PEMEX.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se trató de un estudio Observacional, comparativo, transversal, de casos y controles.

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN.

Se seleccionaron pacientes de seis hospitales de Petróleos Mexicanos (Hospital Regional Villahermosa, Hospital Regional Minatitlán, Hospital Regional Poza Rica, Hospital Regional Salamanca y Hospital Central Norte y Hospital Sur de Alta Especialidad) con insuficiencia renal con terapia de reemplazo con hemodiálisis e infección crónica por VHC y se asignaron al GRUPO UNO.

Se seleccionó el mismo número de pacientes que padecían infección crónica por VHC y sin tratamiento con hemodiálisis mediante el sistema electrónico de PEMEX que se encontraban registrados según la CIE-10 como hepatitis crónica por VHC con la mismas características del GRUPO UNO como edad, sexo, comorbilidades (DM, HTAS, obesidad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) y similar tiempo de infección por VHC, IMC, asignando a los pacientes de este grupo como GRUPO DOS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se asignaron al GRUPO UNO (casos) hombres o/y mujeres de 18 años en adelante con insuficiencia renal con terapia de reemplazo con hemodiálisis de seis unidades de hemodiálisis, de hospitales de Petróleos Mexicanos (Hospital Regional Salamanca, Hospital Regional Poza rica, Hospital Regional Villahermosa, Hospital

Regional Minatitlán, Hospital Central Norte y Hospital Central Sur de Alta Especialidad) con infección crónica por VHC definida como presencia de anti-VHC ó prueba de RNA-VHC de más de seis meses o que el paciente no tuviera características de hepatitis aguda por VHC como seroconversión reciente, ALT mayor de 5 veces por arriba del límite superior normal con o sin ictericia.

Se asignaron al GRUPO DOS (controles) el mismo número de hombres o/y mujeres de 18 años de edad con infección crónica por VHC definida como presencia de anti-VHC ó prueba de RNA-VHC de más de seis meses o que el paciente no tuviera características de hepatitis aguda por VHC como seroconversión reciente, ALT mayor de 5 veces por arriba del límite superior normal con o sin ictericia, de la consulta externa de gastroenterología de dos hospitales de Petróleos Mexicanos (Hospital Central Norte y Hospital Central Sur de Alta Especialidad) que compartían características similares ya descritas pero sin estar en hemodiálisis y con una depuración de creatinina mayor a 15ml/min calculada mediante la fórmula de Crockoft-Gault.

Ningún paciente se encontraba participando en otro estudio de intervención médica.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron pacientes que con co-infección por VIH, o con infección por VHB. Pacientes con consumo de alcohol de manera regular mayor a 10 g/día. Pacientes con otras enfermedades hepáticas. Pacientes con tratamiento previo o actual con

interferón simple o interferón pegilado y /o ribavirina. Pacientes con signos de cirrosis (presencia de ascitis, várices esofágicas, encefalopatía hepática).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

No aplicaron criterios de eliminación por tratarse de un estudio transversal.

Se consultaron en los expedientes clínicos electrónicos de todos pacientes la determinación más reciente serológica de anti-VHC, anti VHBs, agHBs, VIH.

Se tomaron cinco muestras de suero de los pacientes del GRUPO UNO y de los pacientes del GRUPO DOS previo ayuno de 12 horas. Se determinó BH, GGT (gammaglutamiltranspeptidasa), insulina, proteínas totales, albúmina, globulina, colesterol total, triglicéridos, bilirrubinas totales, FA, TGO, TGP, glucosa, creatinina sérica, electroforesis de proteínas, TP y TTP.

Se realizó en todos los pacientes la determinación de genotipo y carga viral de VHC mediante prueba cuantitativa RNA-VHC por RT-PCR en tiempo real, las muestras para PCR en pacientes en hemodiálisis se obtuvieron antes del procedimiento evitando que la heparina interfiriera con la técnica.

Las muestras de pacientes de los estados fueron refrigeradas hasta su transporte vía aérea manteniéndolas en hielera y enviadas al laboratorio central del Hospital de Concentración Sur de PEMEX.

Las muestras se obtuvieron con vacutainer en tubos BD PPT™ y el suero se separó de los componentes celulares dentro de las 2 horas posteriores a recolección mediante centrifugación y se mantuvo a temperatura menor de 40° C hasta su análisis en el laboratorio de Biología Molecular del Hospital Central Sur.

La recolección de muestras se realizó durante el mes de enero de 2008 al mes de julio de 2008. Las características y factores de riesgo y asociados se obtuvieron mediante un cuestionario al momento de la toma de la muestra y consultando el expediente electrónico. **(Ver apéndice 1).**

Definiciones:

Se consideró como variable independiente a la infección crónica por virus de Hepatitis C definida como presencia de anti-VHC ó prueba de RNA-VHC de más de seis meses sin características de hepatitis aguda por VHC como seroconversión reciente, ALT mayor de 5 veces por arriba del límite superior normal con o sin ictericia.

Como variables dependientes se consideraron: insuficiencia renal crónica terminal: se definió como la pérdida de la función renal que ha requerido terapia de reemplazo renal mediante hemodiálisis (no se incluyeron pacientes con terapia de reemplazo renal a través de diálisis peritoneal) por un periodo mayor a tres meses.

- Edad (definida como el intervalo de tiempo entre la fecha de nacimiento y la fecha de la colecta de datos, expresada en años)
- Sexo (masculino ó femenino)
- IMC: se obtuvo mediante el peso corporal en kilogramos dividido entre la talla al cuadrado en metros (kg/m^2)
- Año de diagnóstico de infección de VHC: año en que recibió la primera transfusión sanguínea ó si no había sido transfundido, ó en su caso año de la primera sesión de hemodiálisis.
- Carga viral definida como la cantidad de partículas de ARN de VHC determinada mediante PCR.
- Genotipo: definido como las seis diferentes variaciones en la secuencia de nucleótidos del virus de hepatitis C y categorizados numéricamente del 1 al 6.

- Coinfección con VHB: que se definió como la presencia de antiVHBs ó agHBs en suero de paciente.
- Coinfección con VIH: definido como la presencia VIH determinado mediante técnica ELISA.
- Consumo de alcohol: definido como el consumo de 20 gramos de etanol ingerida por el paciente al día y se calculó con la siguiente fórmula:

$\text{Gramos de etanol} = (\text{volumen ingerido de la bebida al día en mlts} \times \text{grado de alcohol de la bebida} \times 0.8 (\text{densidad del alcohol en gramos}) / 100$

- Diabetes mellitus (se definió según los criterios de la ADA 2008)
- Hipertensión arterial sistémica (definida según el JNC-7)
- Obesidad (definida como un IMC ≥ 30)
- Hipercolesterolemia (definido como colesterol total ≥ 200 mgs/dl)
- Transfusión de sangre y/o hemoderivados: si el paciente había recibido sangre en algún momento de su vida.
- Numero de transfusiones: Cantidad de veces que recibió transfusión sanguínea. Se categorizó como menos de 5 de 5-10 de 10 -20 y más de 20.
- Historia de sangrado digestivo (definido como presencia de hematoquezia, rectorragia, melena, hemoptisis en algún momento de su vida).

En caso de los pacientes que pertenecían al grupo sometido a hemodiálisis se registró además:

- Causa de insuficiencia renal: definida como factor que se consideró como desencadenante de la falla renal.
- Tiempo de hemodiálisis definido como el intervalo de tiempo entre la fecha de la

primera vez en que el paciente se sometió a hemodiálisis a la fecha de la colecta de datos. Se categorizará como menos de 5 años e igual ó mayor de 5 años.

- Transplante renal previo: definido como la cirugía en que se injerta el riñón de un donador al paciente en algún momento de su vida antes de la recolección de datos.

Las variables consideradas de confusión fueron el consumo de alcohol mayor de 20 gr/día y el trasplante renal previo ya que se sabe son factores independientes de mayor progresión a cirrosis en pacientes con infección por virus de hepatitis C.

Posteriormente, en todos los pacientes participantes se determinaron cinco modelos predictores de fibrosis (cociente TGP/TGO, índice APRI, FORNS, HOMA-IR, FibroIndex).

Las fórmulas para obtener los diferentes índices se calcularon como sigue:

Índice de APRI: predicción de fibrosis significativa (F2- F3)

$(TGO/\text{limite superior normal}) \times 100 / \text{Plaquetas } (10^9/L)$

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR (+)	LR (-)
< 0.5	0.91	0.47	0.61	0.86	1.71	0.19
> 1.5	0.41	0.95	0.88	0.64	8.21	0.62

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalfleisch JD, Martero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2003; 38: 518-26.

Índice de FORNS: predicción de fibrosis significativa (F2- F4)

$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{edad}) - 0.014 \times (\text{colesterol})$

Punto de corte	sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR (+)
< 4.2	0.94	0.51	0.4	0.96	1.9
> 6.9	0.3	0.95	0.66	0.8	6

Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. Hepatology 2002; 36: 986-92

Índice HOMA

Función de células-β (HOMA-β) = insulina en ayuno (μU/ml) x 360/ (glucosa en ayuno (mgs/dl) – 63)

Resistencia a la insulina (HOMA IR): glucosa en ayuno (mgs/dl) x insulina en ayuno (μU/ml)/405.

Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. Am J Pathol 2004; 165: 1499-508.

FibroIndex = 1.738 - 0.064(plaquetas [x 10⁴/mm³]) + 0.005 (TGO [IU/L]) + 0.463 (gamma globulina [grs/dl]).

Masahiko Koda, Yoshiko Matunaga, Manri Kawakami, Yukihiro Kishimoto, Takeaki Suou, and Yoshikazu Murawaki. FibroIndex, a Practical Index for Predicting Significant Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. HEPATOLOGY 2007; 45:297-306.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon las medias de los cinco modelos predictivos de fibrosis.

Las variables continuas se resumieron con medias y desviaciones estándar y dependiendo de su distribución se evaluaron con prueba de *t* de Student o prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se evaluaron con χ^2 .

ASPECTOS ETICOS

El diseño del estudio se basó en la declaración de Helsinki⁵³ y en base a la normatividad de la institución. Se obtuvo consentimiento informado oficial de la institución firmado por el paciente ya que se requirió dentro del desarrollo del protocolo la toma de muestra de sangre para análisis de laboratorio incluyendo la determinación de infección por VIH.

RESULTADOS

De un total de 304 pacientes en las seis unidades de hemodiálisis mencionadas anteriormente, pertenecientes al Servicio Médico de Petróleos Mexicanos, la prevalencia general de infección por el VHC fue de 14 pacientes (3.4%), con la siguiente distribución: 1 paciente de 32 (3.1%) en el Hospital Regional Salamanca; 3 de 60 pacientes (5%) en el Hospital Regional Poza Rica; 3 de 92 pacientes (3.2%) en el Hospital Regional Villahermosa; 4 pacientes de 51 pacientes (7.8%) en el Hospital Regional Minatitlán; 3 de 40 pacientes (7.5%) en el Hospital Central Norte y ningún paciente de 29 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

De los 14 pacientes con infección por VHC en hemodiálisis, se excluyeron dos pacientes, uno, (en HR Poza Rica) por haber recibido tratamiento antiviral con interferón pegilado mas rivabirina y otro más por co-infección por VHB (perteneciente al HCN).

Además de los 12 pacientes con IRCT en hemodiálisis e infección por virus C, se estudiaron a otros 12 pacientes sin IRCT con infección crónica por virus C de hepatitis, evaluados de enero a julio de 2008. Del total, 13 fueron mujeres y 11 fueron hombres, (5 hombres en grupo 1 y 8 en grupo 2), la edad promedio fue de 46 ± 11 para el grupo 1 y 54 ± 13 años para el grupo 2.

La causa probable de infección por VHC fue transfusión sanguínea en 11 pacientes, relacionado a hemodiálisis en otros 11 pacientes y en 2 pacientes se desconocía la causa. El promedio de tiempo de infección por el VHC fue de 6.33 ± 6.8 años para pacientes del grupo 1 y 6.8 ± 5.9 años para el grupo 2. Del total 22 pacientes tenían clasificación Child Pugh A y 3 Child B (los tres pacientes pertenecían al grupo 2). Tres pacientes (todos en el grupo 2) refirieron consumo de alcohol el cual fue menor a 10 g/día.

En el grupo 1 la mediana de tiempo de hemodiálisis fue de 6 años con rangos de 1 a 13; 4 pacientes tenían como causa probable de IRCT glomerulonefritis, 3 complicaciones de diabetes mellitus, la toxicidad por fármacos (aminoglucósidos) fue causa de IRCT en 2 pacientes, 1 secundario a enfermedad poliquística, 1 por reflujo vesico-ureteral y 1 paciente secundario a uropatía obstructiva por litiasis renal. Cinco pacientes tenían antecedente de trasplante renal.

Con relación a las comorbilidades: 4 pacientes del grupo 1 fueron diabéticos, 7 hipertensos y 3 obesos; mientras que 3 pacientes tenían diabetes, 4 hipertensión arterial y 4 presentaban obesidad en el grupo 2. (Las comparaciones de proporciones en estos grupos no fueron significativas) En la comparación de edad, género, peso, talla, IMC, tiempo con la infección por VHC, causa de infección, consumo de alcohol y comorbilidades tampoco hubo diferencias significativas (**Tabla 1**).

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Valor de p
Edad	46 ± 11	54 ± 13	NS
Hombres	5	8	NS
Peso	64.6 ± 19	72 ± 14	NS
Talla	1.63 ± 0.7	1.61 ± 0.7	NS
IMC	24.2 ± 6	27.9 ± 5	NS
Años con infección por VHC	6.3 ± 6	6.2 ± 6	NS
DM	4	3	NS
HTAS	7	4	NS
Obesidad	4	4	NS
Hemoglobina	10 ± 1.9	14 ± 2	p> 0.05
Plaquetas	206 ± 60	208 ± 100	p>0.05
Leucocitos	6.17 ± 1.6	5.5 ± 1.8	NS
Glucosa	90 ± 16	101 ± 13	NS
Insulina	18 ± 15.4	17.2 ± 11.4	NS
Colesterol	163 ± 41	165 ± 43	NS
Triglicéridos	213 ± 136	170 ± 96	NS
TGO	18.1 ± 11.3	53.6 ± 21	p>0.05
TGP	15.1 ± 11.6	44 ± 17	p>0.05
FA	305 ± 275	126 ± 83	0.4
BT	0.58 ± 0.2	1.1 ± 1	NS
GGT	40.5 ± 28	56 ± 47	NS
Proteínas totales	7.2 ± 0.5	7 ± 1	NS
Albúmina	3.7 ± 0.2	3.5 ± 0.9	NS
Globulina	3.5 ± 0.5	3.5 ± 0.8	NS
Gammaglobulina	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.5	NS
TP	12.3 ± 1.4	12.2 ± 1.5	NS
TTP	33 ± 14	28 ± 2.8	NS

Tabla 1. Muestra las medias entre cada grupo y la significancia estadística.

Se aplicaron a todos los pacientes cinco modelos predictivos de fibrosis hepática y posteriormente se compararon los resultados entre los dos grupos

- Con el modelo de relación TGO/TGP, se obtuvo una media de 1.27 ± 0.3 en el grupo 1 y de 1.27 ± 0.4 en el grupo 2 sin hallar diferencia significativa en su comparación (**Fig. 1**)

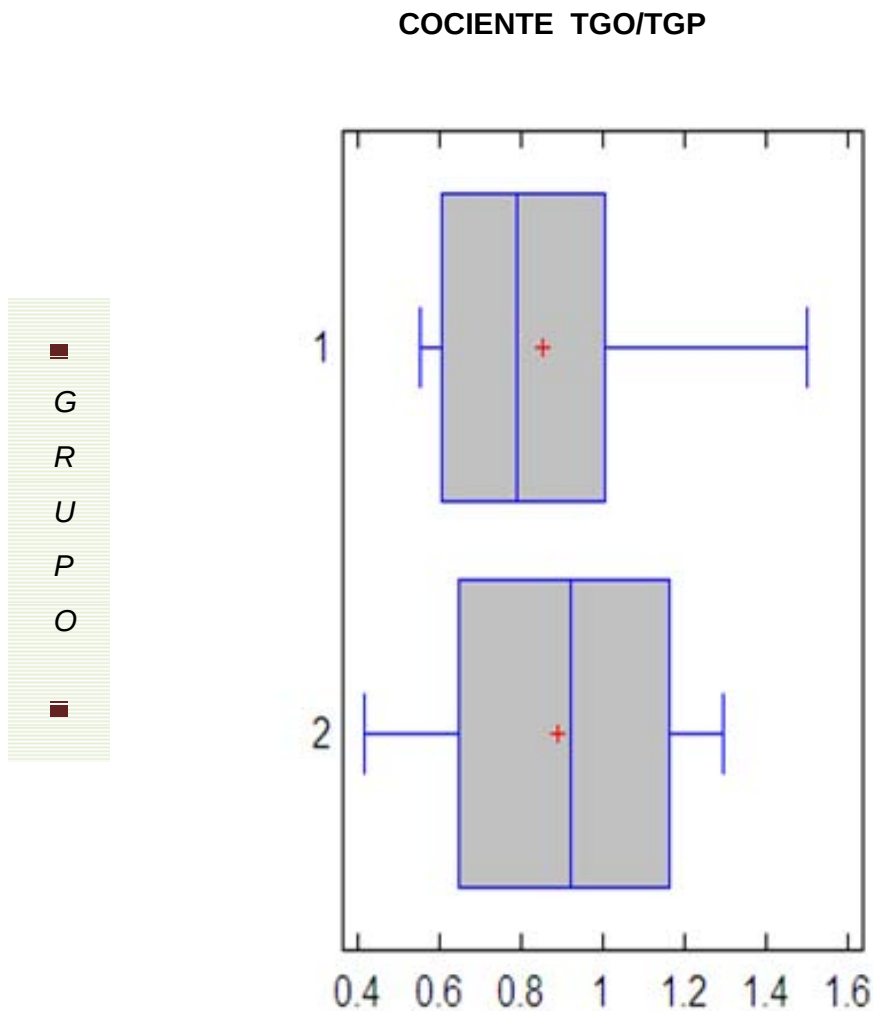


Fig. 1. Gráfica que muestra el cociente TGO/TGP en cada uno de los grupos.
La diferencia de fibrosis según este modelo predictivo fue NS.
Existe una tendencia a mayor fibrosis en pacientes de grupo2 (sin IRCT).

- En el modelo de APRI una media de 0.25 ± 0.2 en el grupo 1 y de 0.86 ± 0.7 en el grupo 2 con un IC 95% (0.16 a 1.06) y con una $p = 0.013$. (**Fig. 2**). Mostrando menor fibrosis significativa en el grupo de Casos.

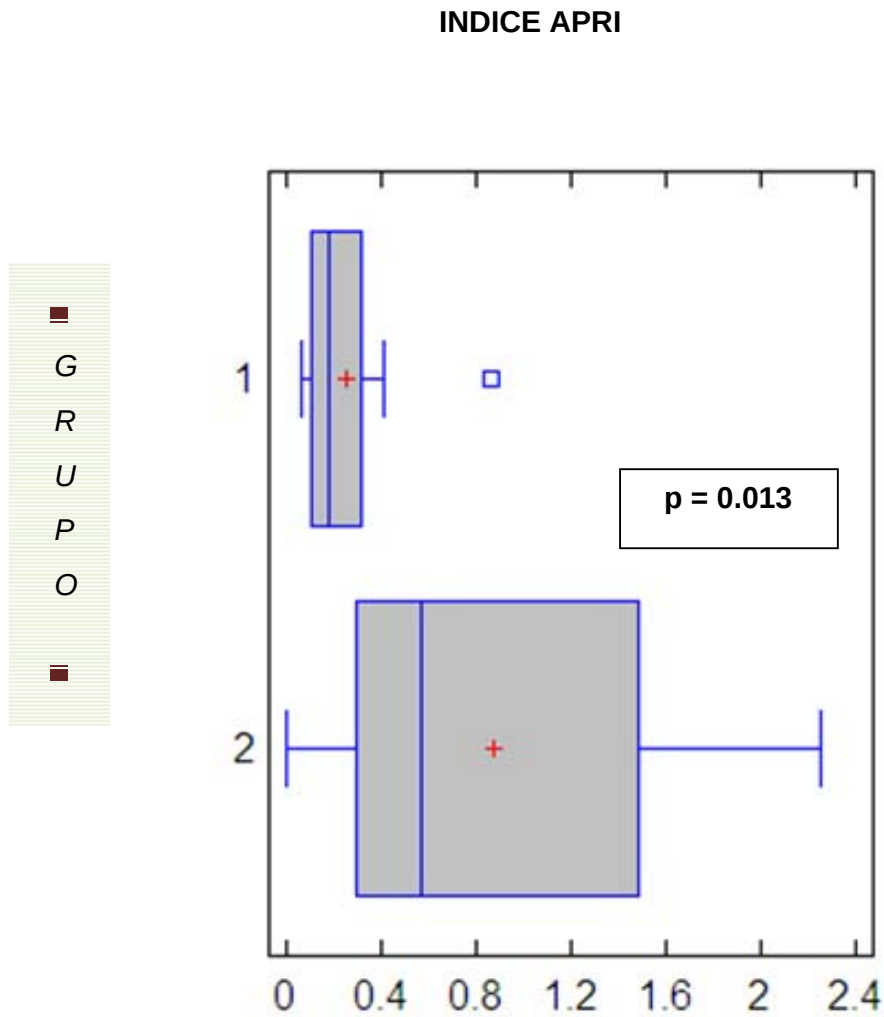


Fig. 2. Gráfica que muestra el índice de APRI (cociente TGO/plaquetas).
El grado de fibrosis es menor en el grupo 1 (pacientes con IRCT).

- Con el modelo de FORNS se encontró en el grupo 1 una media de 4.86 ± 1.7 comparados con 5.9 ± 3.0 del grupo 2; con un IC 95% (-3.1 a 1.) con una $p = 0.64$ (Fig. 3)

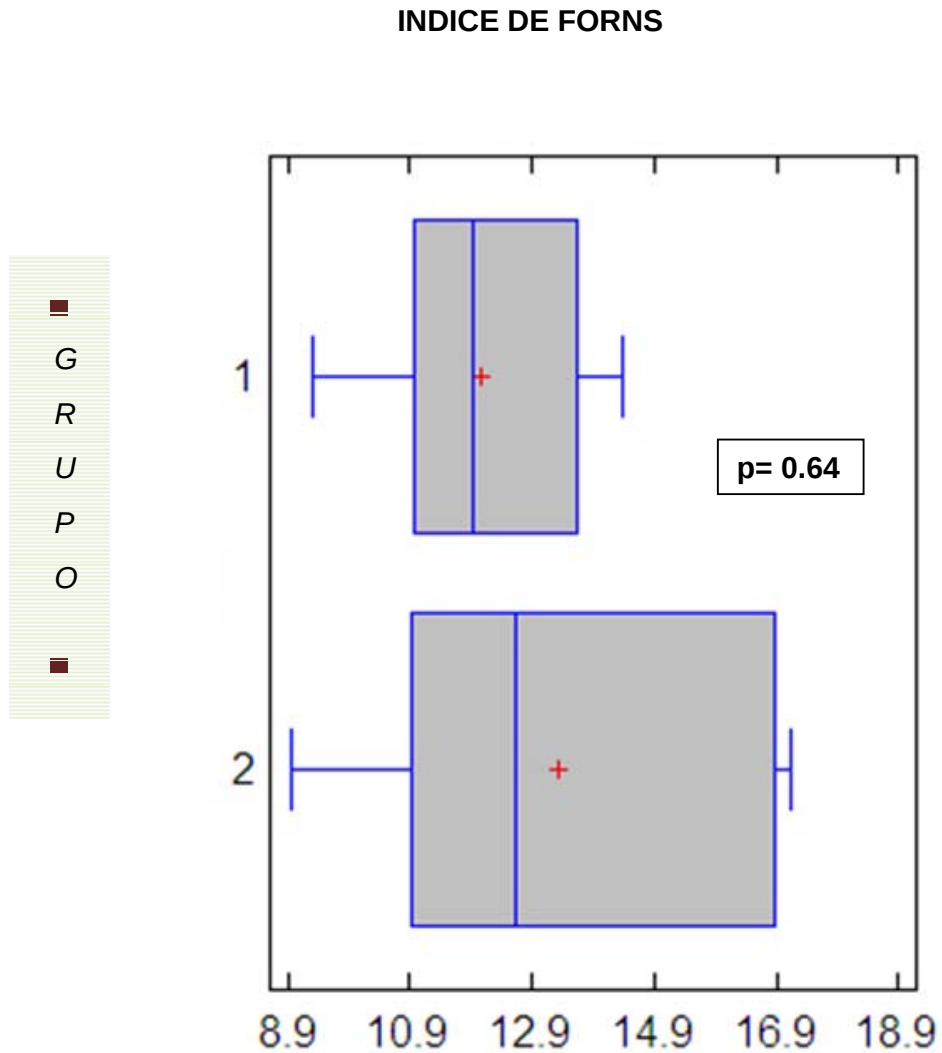


Fig. 3. Modelo predictivo de fibrosis FORNS
(TGO, Colesterol, GGT, plaquetas)
Se nota una tendencia de mayor grado de fibrosis
en el grupo 2 (sin IRCT).

- Con el índice de HOMA la media fue de 393.43 para el grupo 1 y de 229.7 para el grupo 2, con un IC 95% (-148 a 476), con una $p = 0.60$ (**Fig. 4**)
- El HOMA- IR se encontró media de 3.7 ± 2.9 en el grupo 1 y una media de 4.1 ± 2.5 en el grupo 2. Con un IC 95% (-2.7 a 1.8), con una $p > 0.05$ (**Fig. 5**)

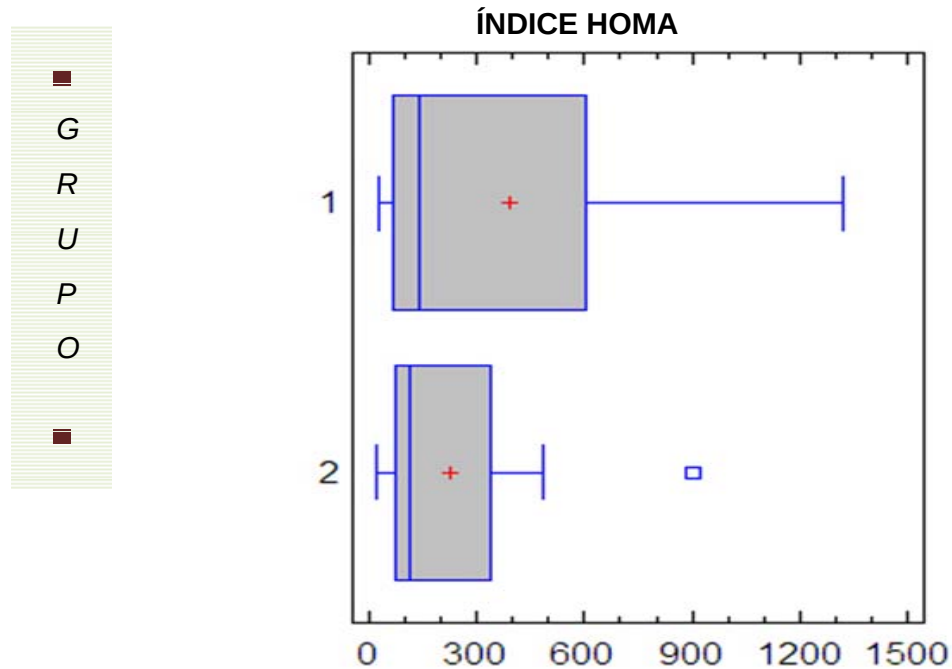


Fig. 4. Gráfica que muestra el índice de HOMA (relación insulina, glucosa). La diferencia entre los grupos fue NS.

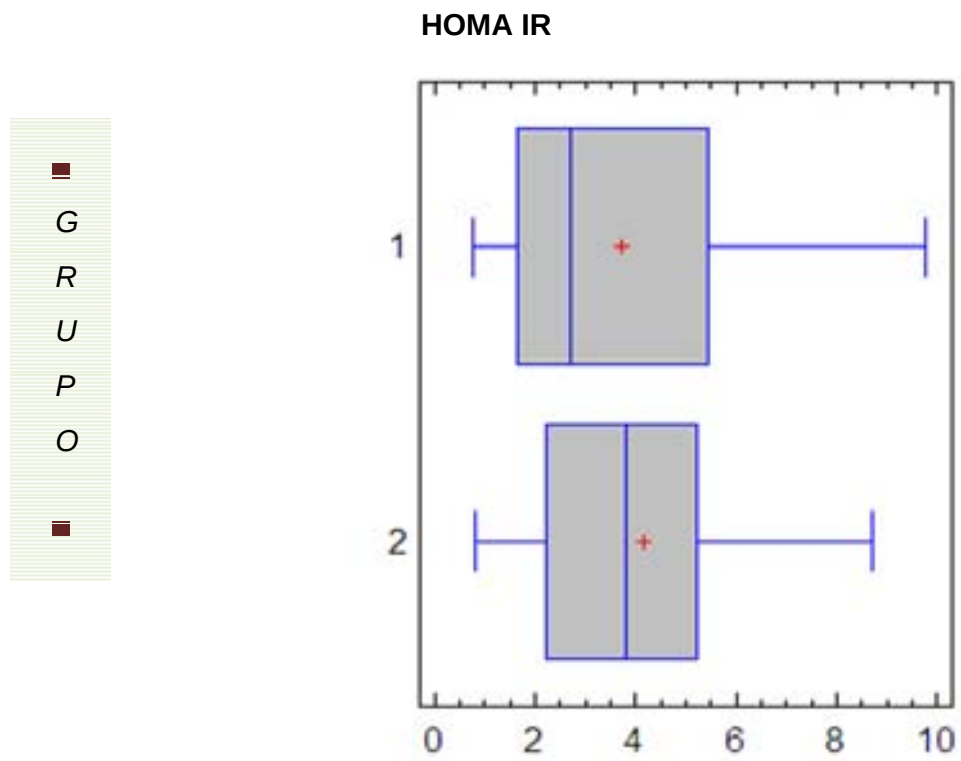


Fig.5. Gráfica de índice de HOMA IR para el Grupo 1 y 2.

- Por Fibroindex se obtuvo una media 1.08 ± 0.46 en el grupo 1, en el grupo 2 la media fue de 1.27 ± 0.9 con una p NS. (**Fig. 6**)

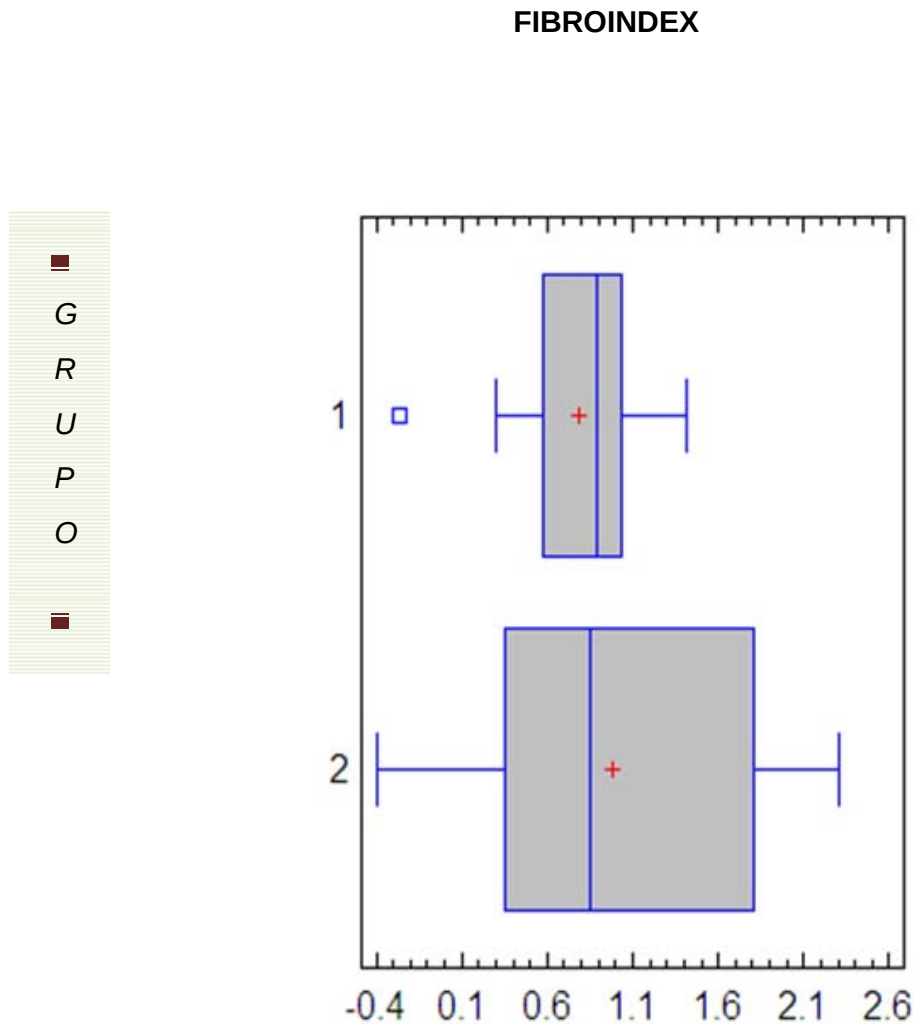


Fig. 6. Gráfica donde se muestra la diferencia de fibrosis según el Fibroindex (Plaquetas, TGO, Gamma globulinas). La diferencia entre los grupos fue NS.

- La correlación de Pearson entre APRI y FORNS mostró una r de 0.76 ($p < 0.01$)

(Fig. 7)

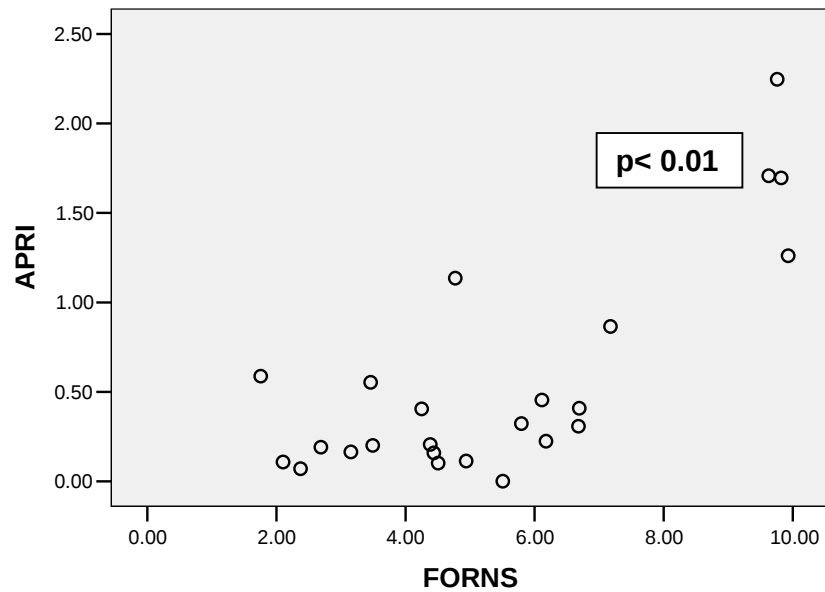


Fig. 7. Gráfica de dispersión de puntos para la relación entre APRI y FORNS (r de 0.76)

- La correlación de Pearson entre APRI y Fibroindex mostró una r de 0.77 ($p < 0.01$)

(Fig. 8)

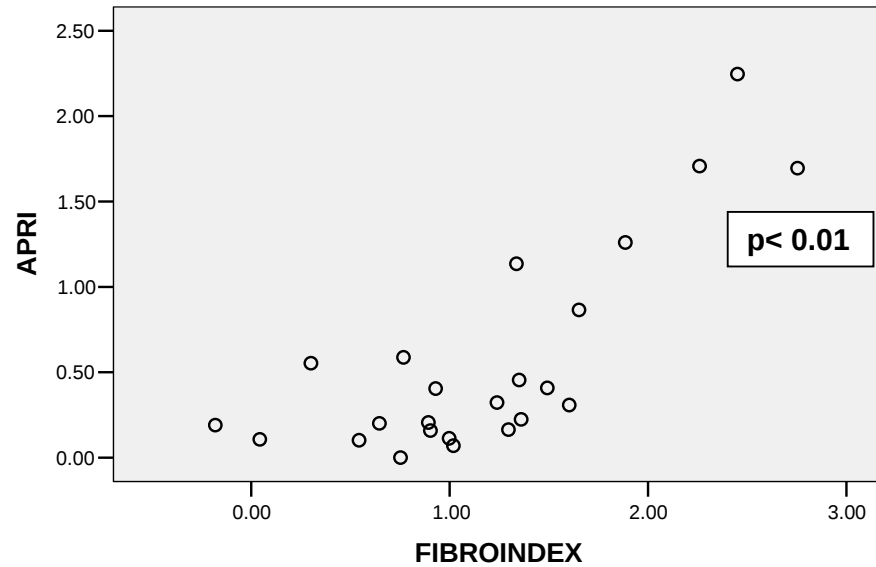


Fig. 8. Gráfica de dispersión de puntos para la relación entre APRI y Fibroindex (r de 0.77)

- La hemodiálisis tiene una asociación con fibrosis significativa (F2-F3) de acuerdo al APRI que se puede expresar con $RM = 0.064$ $IC_{95\%}$ (0.006-0.678) $p = 0.009$

DISCUSIÓN

La prevalencia de pacientes con infección por VHC en seis unidades de hemodiálisis del Servicio Médico de PEMEX fue de 4.6% acorde con el 2-82% reportada en la literatura mundial ^{13,14} y fue menor en comparación con 6.7% de un estudio reciente realizado en México.¹⁸

Tres de los cinco modelos de fibrosis utilizados en este estudio mostraron tendencias a una menor fibrosis significativa (F2-F3) en los pacientes del grupo de hemodiálisis (Figuras 3, 4 y 5), sin embargo sólo el índice APRI mostró diferencias estadísticamente significativas. Se apreció que las correlaciones entre APRI, FORNS y Fibroindex fueron altas (Figuras 9 y 10), por lo que creemos que un mayor número de muestra mostraría diferencias más relevantes.

De acuerdo con el Fibroindex en 16 pacientes (13 por presentar índice < 1.25 y 3 con > 2.23). APRI 17 pacientes, (6 pacientes con índice < 0.36 y 11 con índice > 0.85), índice de FORNS 12 pacientes (4 con índice de < 4.5 y 8 con índice mayor a 8) puede ahorrarse la necesidad de realizar la biopsia hepática (y con ello evitar someter a estos pacientes al riesgo y costos que conlleva este procedimiento).

La exactitud diagnóstica de estos modelos no ha sido validada hasta ahora en pacientes con IRCT, la insuficiencia renal podría afectar los resultados concernientes a proteínas incluidos en algunos de estos modelos (los niveles de GGT en pacientes con diálisis son más bajos que en la población general), pudiendo ser ésta una causa de variación en los marcadores bioquímicos.

CONCLUSIONES

Encontramos que la hemodiálisis parece ser un factor de protección importante para fibrosis significativa. Sólo en el modelo de predicción de fibrosis hepática APRI, se encontró que los pacientes con infección crónica por VHC e IRCT tenían menor grado de fibrosis con una diferencia estadísticamente significativa.

Este estudio es el primero en aplicar estos modelos de predicción de fibrosis en pacientes con infección por VHC y en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, por otro lado, es también la primera vez que se realiza un estudio comparativo de estos modelos de predicción entre pacientes con infección por VHC con hemodiálisis y aquellos infectados por VHC sin IRCT por lo que este estudio puede representar una base para investigaciones posteriores.

Los hallazgos de este estudio apoyan a otros trabajos similares que también evaluaron fibrosis hepática en pacientes con estas características y en los que concluyeron que los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal e infección por VHC sean considerados candidatos a trasplante renal con la misma oportunidad que los pacientes sin infección por VHC.

Usar una prueba no invasiva para discriminar fibrosis severa ($> \text{ó } = \text{F-3}$) es de ayuda pertinente a la práctica clínica, estrategia diagnóstica y terapéutica, especialmente en la población de pacientes con IRCT, ya que en un futuro puede constituir una herramienta que ahorraría la necesidad de realizar biopsia hepática.

Hacen falta más estudios para determinar cuál es la utilidad de estos modelos en pacientes con infección por VHC e IRCT.

APÉNDICE:

1. HOJA DE REGISTRO DE DATOS.

Nombre: _____ Ficha: _____ Edad: _____

Hospital: PICAHO ☐ HRV ☐ HRM: ☐

Sexo: masc ☐ fem ☐ Peso: _____ talla: _____ IMC: _____ (kg/m²)

Año de diagnóstico de infección por VHC: _____ última carga viral: _____

VHB: positivo ☐ negativo ☐

VIH: positivo ☐ negativo ☐

Consumo de alcohol?: si ☐ no ☐ cantidad: _____ ml. Grado de alcohol: _____ %

Gramos de etanol = (volumen ingerido de la bebida al día en ml x grado de alcohol de la bebida x 0.8 (densidad del alcohol en gramos))/ 100. = _____ grs.

DM ☐ Hipercolesterolemia (col. Tot. $\geq$ 200 mgs/dl) ☐

HTAS ☐ Hipertrigliceridemia (TG $\geq$ 150 mgs/dl) ☐

Obesidad (IMC $\geq$ 30) ☐

Transfusiones previas: ☐ año de primera transfusión: _____

Número de hemoderivados transfundidos a la fecha: <5 ☐ 5-10 ☐ 10-20 ☐ >20 ☐

Historia de sangrado digestivo:

hematoquezia, rectorragia, melena, hemoptisis: ☐

Si se encuentra en hemodiálisis deberá registrar además:

Causa de insuficiencia renal:

DM ☐ Htas. ☐ riñones poliquísticos: ☐ glomerulonefritis crónica: ☐

Otras causas: _____

Tiempo en hemodiálisis en años: _____ menos de 5 años ☐ más de 5 años ☐

Transplante renal previo ☐ año de trasplante: _____

LABORATORIOS:

anti-VHC		TGO	
antiVHBs		TGP	
agHBs		TP	
VIH		TTP	
GGT		Glucosa	
Gammaglobulina		Cr. ser.	
Insulina		Leucocitos	
Albúmina		Hemoglobina	
Col. total.		Hematocrito	
TG		Plaquetas	
BT		Dep. De cr. calculada	
FA		GENOTIPO VHC	

Resultado de modelos predictivos.

Cociente **TGO/TGP**= _____

APRI: predicción de fibrosis significativa (F2- F3):

(TGO/limite superior normal) x 100 / Plaquetas (10^9 /L)= _____

Índice de Forns: predicción de fibrosis significativa (F2- F4)

$7.811 - 3.131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT}) + 3.467 \times \ln(\text{edad}) - 0.014 \times (\text{colesterol}) =$ _____

Índice HOMA

Función de células- β (HOMA- β) = insulina en ayuno ($\mu\text{U/ml}$) x 360/ (glucosa en ayuno (mgs/dl) – 63)= _____

Resistencia a la insulina (HOMA IR): glucosa en ayuno (mgs/dl) x insulina en ayuno ($\mu\text{U/ml}$)/405= _____

FibroIndex = $1.738 - 0.064(\text{plaquetas } [x 10^4/\text{mm}^3]) + 0.005 (\text{TGO } [\text{IU/L}]) + 0.463 (\text{gamma globulina } [\text{grs/dl}]) =$ _____.



HOSPITAL CENTRAL SUR ALTA ESPECIALIDAD
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del Paciente: _____ de _____
años de edad.

Y domicilio en: _____ No. de ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de
_____ años edad.

Con _____ domicilio _____ en: _____

En _____ calidad _____ de: _____

D E C L A R O

Que el doctor:

_____ médico
adscrito y/o residente del servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur me ha invitado a
participar en el protocolo clínico titulado: “*Comparación de cinco modelos predictivos de fibrosis hepática entre
pacientes infectados por VHC en hemodiálisis con pacientes infectados por VHC sin insuficiencia renal crónica
terminal*”. Se me ha explicado ampliamente que mi participación es voluntaria y que puedo no
aceptar, sin que ello implique algún cambio en la atención médica, acceso a tratamientos y/o
procedimientos por parte del personal de este hospital.

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una
serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto
riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos.
Dichas complicaciones son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del
procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las
posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos. En el caso
concerniente a este estudio se tomarán cuatro muestras de sangre y puede dar como resultado
moretones, sangrados e infección, estos se resolverán con las indicaciones del médico en término
de una ó 2 semanas.

Los beneficios derivados de los resultados de estas muestras es que se podrá determinar el genotipo
viral (clase de virus C), la carga viral (cantidad de virus), y podrían indicar si soy candidato o no a
biopsia hepática en caso de que se contemple un probable tratamiento.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el
médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado
todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo
revocar el consentimiento que ahora presto. Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la
información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Del mismo modo designo a _____
Para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o
pronóstico. Y en tales condiciones

C O N S I E N T O

En participar en el protocolo “*Comparación de cinco modelos predictivos de fibrosis hepática entre pacientes*”

infectados por VHC en hemodiálisis con pacientes infectados por VHC sin insuficiencia renal crónica terminal". Me reservo expresamente el derecho de revocar mi consentimiento en cualquier momento del estudio.

En México, DF., a _____

NOMBRE Y FIRMA DE MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento

Nombre del Paciente: _____ de _____
años de edad.

Y domicilio en: _____ No. de ficha: _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____ de _____
años edad.

Con _____ domicilio _____ en: _____

En _____ calidad _____ de: _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo proseguir con el estudio, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad a los médicos participantes y a la Institución.

En México, D. F. a los _____ del mes de _____ de _____

NOMBRE Y FIRMA DE MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO

REFERENCIAS.

1. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, et al. Meta-analysis: effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1271-1277.
2. Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years follow-up, *World J Gastroenterol*, 2004;10: 2209-2212.
3. Akoplat I, Ozyilkan E, Karagoz F, et al. Hepatitis C in haemodialysis and nonuraemic patient: a histopathological study. *Int Urol Nephrol* 1998;30:349-355
4. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA, et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease. Characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 199; 94: 3576-3582.
5. Gerog M. Lauer, Bruce, Walker. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J* 2005;345
6. Uribe, M. and N. Mendez-Sanchez. Hepatitis C in México. *Rev.Gastroenterol. Mex.* 2002; 67(Suppl. 2):S7–S8.
7. Flamm, S. L. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003; 289:2413–2417.
8. Okuda K, H. Hayashi, S. Kobayashi, and Y. Irie. Mode of hepatitis C infection not associated with blood transfusion among chronic hemodialysis patients. *J. Hepatol* 1995;23:28–31.
9. David L, Thomas Leonard B, Seef. *Clinics in Liver Disease* 2005;383-398.
10. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62.
11. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:437-55.
12. Petrosillo N, P. Gilli, D. Serraino, P. Dentico, A. Mele, P. Ragni, V. Puro, C. Casalino, and G. Ippolito. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am. J. Kidney Dis* 2001;37:1004–1010.

13. Galán F, Pérez-Gracia MT, Lozano A et al. A 3 years follow-up of VHC-RNA viraemia in Hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1211-1214.
14. Goral S and Helderman H. Hepatitis C and Renal Transplantation: The controversy continues. *Kidney international* 1998;53:1419-1420.
15. Alter M, Lyster R, Tokars J, et al. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients, *MMWR*, 2001;50: 1-67.
16. Meyers C, Seeff L, Stehman C, et al. Hepatitis C and renal disease: An update, *Am J kidney Dis* 2003; 42: 631-657.
17. González-Michaca L, A. Mercado, and G. Gamba. Viral C hepatitis in patients with end stage renal disease. II. Viral genotypes. *Rev. Investig. Clin* 2002; 52:491–496.
18. Méndez N, Motola D, Chávez N, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemodialysis patients at a tertiary care hospital in Mexico City, Mexico, *J Clin Microbiol* 2004; 42: 4321-4322.
19. Gonçalves M, de Castro M, Oliveira J, et al. Prevalence and associated factors to hepatitis C in hemodialysis patients in Brasil, *Rev Salude Publica* 2004; 38: 187-193.
20. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, et al., Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients: a multicenter study in 2.796 patients, *Gut* 2002;51: 429-433.
21. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation, *Transplant* 2002;74: 427-437
22. Pedro M, Armando V, Herman V, Factores de riesgo de hepatitis C en hemodiálisis y su impacto en la lista de espera para trasplante renal. *Rev. Gastroenterol. Perú* 2005; 25:12-18.
23. Poynard T, Yueng M, Ratzu V, et al. Viral hepatitis C, *The Lancet* 2003; 362: 2095-2100.
24. Kew M, Francois G, Lavanchy D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection. *J Viral*

Hepatitis 2004; 11:198-205.

25. Decamps-Latscha B, Heberlin A. Long-term dialysis and cellular immunity: a critical survey. *Kidney Int* 1993; 43: S135-S142.
26. Hakim, RM. Clinical implications of hemodialysis biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44:484.
27. Hakim, RM. Complement activation by biomaterials. *Cardiovascular Pathol* 1993; 2:187S.
28. Chenoweth, DE. Complement activation in extracorporeal circuits. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 516:306.
29. Meri S, Pangburn MK. Discrimination between activators and nonactivators of the alternative pathway of complement: Regulation via a sialic acid/polyanion binding site on factor H. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:3982.
30. Pascual M, Steiger G, Estreicher J, et al. Metabolism of complement factor D in renal failure. *Kidney Int* 1988; 34:529.
31. Deppisch R, Schmidt V, Boomer J. Fluid phase generation of the terminal complement complex C5b-9 as a novel index of biocompatibility. *Kidney Int* 1990; 37:696.
32. Schulman G, Hakim R, Arias R, et al. Bradykinin generation by dialysis membranes: Possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3:1563.
33. Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim R. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:271.
34. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF, et al. Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med* 1985; 312:457.
35. Dinarello, CA. Cytokines: Agents provocateurs in hemodialysis? *Kidney Int* 1992; 41:683.
36. Zalman LS, Wood LM, Muller-Eberhard HJ. Isolation of a human erythrocyte membrane protein capable of inhibiting the expression of homologous complement transmembranous

- channels. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83:6976.
37. Himmelfarb J, Lazarus J, Hakim RM. Increased expression of glycoprotein GP IIb/IIIa detected by flow cytometry on platelets during hemodialysis (abstract). Kidney Int 1987; 31:234.
 38. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numeral scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981;1: 431-5
 39. Bedossa P, Poynard T, for the French METAVIR cooperative study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 24: 289-93.
 40. Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. Gastroenterology 1978; 74:103-106.
 41. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. HEPATOLOGY 1994; 20:15-20.
 42. Rousselet MC, Michalak S, Dupre´ F, Croue´ A, Bedossa P, Saint-Andre´ JP, et al. Hepatitis Network 49. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. HEPATOLOGY 2005; 41:257-264.
 43. Poynard T, Bedossa P, METAVIR and CLINIVIR cooperative study groups. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. J Viral Hepat 1997; 4:199-208.
 44. Ono E, Shiratori Y, Okudaira T, Imamura M, Teratani T, Kanai F, Kato N, et al. Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. Hepatol Res 1999; 15:192-200.
 45. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001; 357:1069-1075.

46. Murawaki Y, Ikuta Y, Okamoto K, Koda M, Kawasaki H. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2001;36:399-406.
47. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-1713.
48. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003; 227:89-94.
49. Hirata M, Akbar SM, Horiike N, Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 2001; 31:528-535.
50. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350
51. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalfleisch JD, Martero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
52. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92
53. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-508.
54. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon

- plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005; 128: 636-41.
55. Masahiko Koda, Yoshiko Matunaga, Manri Kawakami, Yukihiro Kishimoto, Takeaki Suou, and Yoshikazu Murawaki. FibroIndex, a Practical Index for Predicting Significant Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2007; 45:297-306.
56. Rolando J. Hepatitis C en hemodiálisis. *Rev. Colombiana de Gastroenterología* 2005 20(1):32-42.
57. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-71. [Erratum, *Hepatology* 2004; 40:269.]
58. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130:231-64.
59. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 52ª Asamblea General. Edimburgo, Escocia, octubre 2000.