



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**“RESPUESTA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
VIRUS DE HEPATITIS B Y VIRUS DE HEPATITIS C EN LA CLÍNICA DE HEPATITIS DEL  
“HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE””**

NÚMERO DE REGISTRO 164.2012

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. DAVID GODÍNEZ TAMAY

2012

**“RESPUESTA VIROLÓGICA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
VIRUS DE HEPATITIS B Y VIRUS DE HEPATITIS C EN LA CLÍNICA DE HEPATITIS DEL  
“HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE””**

Autor: Dr. David Godínez Tamay.

Asesores de Tesis

Dra. Nancy García Casarreal.  
Dr. José Vicente Rosas Barrientos

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

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

---

**Dr. Ricardo Juárez Ocaña**  
Coordinador de Capacitación, Enseñanza e Investigación.

---

**Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen**  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna.

---

**Dra. Nancy García Casarreal**  
Titular de la Clínica de Hepatitis.  
Asesor de Tesis.

---

**Dr. José Vicente Rosas Barrientos**  
Jefe del Departamento de Investigación.  
Asesor de Tesis.

## DEDICATORIAS

Gracias a Dios, "Porque procedentes de él y por él y para él son todas las cosas. A él sea la gloria para siempre. Amén." (Romanos 11:36 NM).

Gracias a mis padres María Inés y Daniel, a mis hermanos Edgar Daniel, Arturo y Ana Daniela, gracias a toda mi familia, quienes me han dado su amor incondicional, quienes siempre me han dado guía y consejo, en cuyas casa he hallado sustento y cobijo, que han sido mi constante apoyo y me han confortado en los momentos difíciles, todo lo buen hombre que pueda ser lo atribuyo a ustedes, todo el error lo acepto como solo mío.

Gracias a mis amigos, quienes también para mi son la oportunidad que Dios nos da de escoger a nuestros hermanos.

Gracias a todos los profesores que han estado en mi formación desde mi tierna infancia hasta esta edad adulta, de todo cuanto pueda haber aprendido la mayor la debo a ustedes.

Gracias especiales al Dr. Rosas y la Dra. García por todo el apoyo brindado a la elaboración de esta tesis, sin el cual seguramente no hubiese llegado a término. Y también agradecer a Abigail, llevas poco tiempo en mi vida, pero le has dado mucho color.

## INDICE

Resumen	_____	i
Summary	_____	ii
Introducción	_____	1
Definición del Problema	_____	9
Justificación	_____	9
Objetivos	_____	9
Material y Métodos	_____	10
Resultados	_____	11
Discusión	_____	15
Conclusiones	_____	16
Bibliografía	_____	17

## RESUMEN

**Introducción:** Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C y B están entre la mas frecuentes causas de consulta en nuestro hospital y son consideradas un problema de salud pública, principalmente por su costo y las secuelas que generan.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio analítico, observacional retrospectivo y transversal. Los criterios de elegibilidad fueron expedientes de derechohabientes del ISSSTE, legibles, de hombres o mujeres sin distinción, con infección crónica por hepatitis C o B, con tratamiento en curso o terminado, con biometría hemática y pruebas de función hepática iniciales así como carga viral de VHC o VHB al inicio y con al menos un control. Se revisaron los registros de pacientes del 2002 al 2012. Las variables fueron recolectadas en un formato por paciente

**Resultados:** Encontramos 399 expedientes con diagnósticos de Hepatitis C y B; solo 154 de los expedientes continuaban disponibles y de estos 50 cumplían con los criterios de inclusión. La media de la edad fue de 52.82 años (DE  $\pm$  9.98), 36 fueron mujeres (72%) y 14 fueron hombres (28%), 49 con infección crónica por el VHC y uno por el VHB. Entre los pacientes con hepatitis C crónica 16 consiguieron respuesta virológica sostenida, 3 (18.75%) lo consiguieron con peginterferón alfa-2a and 13 (81.25%) fue conseguido con peginterferón alfa-2b.

**Palabras clave:** Infección por hepatitis C, infección por hepatitis B, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b, ribavirina y respuesta virológica sostenida.

## SUMMARY

**Introduction:** Chronic Hepatitis C and B infections are between the most frequent causes of consult in our hospital and are considered a public health problem, mainly by the cost of their treatment and their sequels.

**Material and Methods:** We realized an analytic, observational, retrospective and transversal study. Eligible expedients' criteria were those of patients insured by ISSSTE, readable, from female or male without distinction, with chronic hepatitis B and C infection, with treatment on-going or ended, with hematic cytometry and hepatic function tests at beginning and HCV RNA or HBV DNA level at beginning and at least one control. We revised the patients' registry from 2002 to 2012. Variables were collected in a format by patient.

**Results:** We found 399 expedients with Hepatitis C and b diagnostic; only 154 of the expedients were available and 50 of then met the inclusion criteria. The median age was 52.82 years old ( $SD \pm 9.98$ ), 36 were female (72%) and 14 were male (28%), 49 with HCV infection and 1 with HBV infection. Among patients with chronic hepatitis C infection 16 achieved sustained virologic response, 3 (18.75%) achieved it with peginterferon alfa-2a and 13 (81.25%) got it with peginterferon alfa-2b.

**Key words:** Hepatitis C infection, Hepatitis B infection, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, ribavirin and sustained virologic response.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 MARCO TEÓRICO

### 1.1.1 Epidemiología

La infección por los virus de la Hepatitis B y C continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Se considera que hasta el 40 % de la población mundial es portadora o ha estado en contacto con el virus de la hepatitis B (VHB) y la OMS estima que aproximadamente 170 millones de personas (3% de la población mundial) se encuentran infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC), sin embargo, existen diferencias regionales considerables, ya que en algunos países como Egipto la prevalencia es de hasta el 20%, y en general, la prevalencia en África y regiones del pacífico este es mucho más alta que en Norteamérica y Europa.<sup>1</sup>

El VHB es del tipo DNA, de un tamaño de 42 nm y que principalmente produce un cuadro de hepatitis aguda, el cual cura en la mayoría de los casos, desarrollándose en el 5 – 15% de los casos un estado de portador crónico. Ocasionalmente causa cirrosis, la cual tiene una cercana relación con el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En el caso del VHC del 15 al 30% de los casos curan espontáneamente, 25% persisten asintomáticos con transaminasas normales y pequeñas alteraciones histopatológicas, pero el virus permanece presente en más del 80% de las personas expuestas y la del 60 – 80% de los pacientes desarrollan un estado de hepatitis crónica.<sup>2</sup>

En México, de acuerdo con datos obtenidos por el Instituto Nacional de Salud Pública en la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (publicada en 2005), la prevalencia del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C fue de un 1.4% (IC 95%:1.1-1.6%), mientras que la detección del RNA del virus fue positiva en un 0.49% (población que se podría interpretar con infección activa). No se encontraron diferencias entre géneros, con una prevalencia discretamente mayor en las áreas urbanas sobre las rurales y hacia el norte del país, con una frecuencia menor mientras mayor fuese el nivel educativo y el ingreso económico, encontrándose también una prevalencia 3 veces mayor en la población de más de 60 años.<sup>3</sup>

Tocante a la hepatitis B se calcula que en países asiáticos, en la regiones indígenas de la selva amazónica en Sudamérica y en Alaska por Norteamérica existe una alta endemicidad (>8%), mientras que en otras zonas existe una endemicidad intermedia (2-7.9%) como sería el caso de Europa y las zonas de más baja endemicidad (<2%) corresponderían a países como Estados Unidos, Canadá y México, si bien en nuestro país se han documentado zonas de alta endemia, principalmente entre poblaciones indígenas, similar a lo que ocurre en centro y Sudamérica.<sup>4</sup>

En nuestro país la presentación más frecuente de la infección por VHC es en forma asintomática, por estudios que demuestran la elevación de aminotransferasas o positividad al anticuerpo contra el virus C; en forma contrastante la minoría de las personas infectadas se diagnosticara al momento de la hepatitis aguda, generalmente con el antecedente previo de una exposición de riesgo.<sup>3</sup>

Las entidades clínico patológicas causadas por la infección por el VHC son: 1) Hepatitis aguda; 2) Hepatitis crónica; 3) Cirrosis hepática y sus complicaciones; 4) Hepatocarcinoma y 5) Manifestaciones extrahepáticas y de estas se calcula que en la población mexicana la cirrosis hepática es causada hasta en un 36.6% de los casos por el VHC y el hepatocarcinoma en cerca de un 45%.<sup>3</sup>

### 1.1.2 Agentes Etiológicos

**VHB:** La infección por el virus de la Hepatitis B, como se ha comentado previamente es ocasionada por un virus DNA de 42 nanómetros, de doble cadena parcial, con 3.2 kpb, de la familia *Hepadnaviridae*, un grupo de virus hepatotróficos que afecta aves y mamíferos, del cual hasta la fecha se conocen 8 genotipos (A-H) que a su vez se dividen en 24 subgenotipos. El virión esta compuesto por un núcleo y una envoltura, de estos el núcleo (*core* o partícula *Dane*) mide 27 nm, es de forma

icosaédrica y se conforma de la proteína del core (HBcAg), el DNA doble cadena parcial (pdsDNA) y una DNA polimerasa, mientras que la envoltura esta compuesta de lípidos derivados de la membrana de las células del huésped combinados con el antígeno de superficie viral (HBsAg) y tres partículas proteicas (S, M y L) variablemente glucosiladas.<sup>5,6</sup>

El VHB es transmitido por la sangre y otras secreciones (vgr. semen, saliva) y es infeccioso por siete o incluso más días fuera del cuerpo.<sup>7</sup> El VHB comúnmente afecta el 100% de la población de hepatocitos, siendo su ciclo de replicación complicado, primero con la entrada viral que implica varios componentes de las proteínas del HBsAg y anexinas, así como proteínas de la membrana hepatocelular, una vez dentro de la célula y sin su cubierta su genoma es transportado al núcleo y convertido por la RNA polimerasa del huésped a una plantilla de DNA covalente circular y cerrada (cccDNA), la cual es organizada en minicromosomas virales de los cuales se transcriben todos los RNA mensajeros virales, incluyendo el RNA pregenómico (pgRNA), el cual es esencial para la replicación del VHB, posteriormente este es traducido para la producción del HBcAg, la DNA polimerasa viral y juega un papel en la producción de la nucleocápside viral; una vez encapsulado es transcrito por la DNA polimerasa viral a su forma de pdsDNA, por lo que funcionalmente se comporta como un retrovirus.<sup>5</sup>

Aunque se ha visto daño citopático bajo condiciones de elevadas cargas virales (como una hepatitis colestática fibrosante) el virus por si solo no es citolítico, por lo que la lesión hepática es más bien atribuible a la lisis de los hepatocitos infectados por la respuesta inmune del huésped.<sup>5</sup>

**VHC:** El virus de la Hepatitis C es un agente miembro de la familia *Flaviviridae*, de 55 a 65 nm de diámetro, del tipo RNA (+), monocatenario, lineal, envuelto, de 9.6 kpb con una alta diversidad genética, con al menos 6 genotipos identificados a la fecha y múltiples subtipos.<sup>5,6</sup>

Para el VHC las fuentes más comunes de infección son la exposición a productos sanguíneos antes de las pruebas para detección del VHC, uso de agujas contaminadas entre usuarios de drogas intravenosas, la reutilización o incorrecta esterilización de equipo medico como jeringas o agujas.<sup>8</sup>

El VHC afecta principalmente a los hepatocitos, sin embargo, se ha encontrado también en células B, células dendríticas y de otros tipos. Las proteínas integrales de membrana de la envoltura del VHC son heterodímeros no covalentes de dos polipéptidos, E1 y E2, donde este ultimo (E2) aparentemente es el principal responsable de la adhesión celular, lo que se ha demostrado en cultivos celulares, donde la adición de un anticuerpo específico contra el mismo previene la unión del VHC a las células del cultivo.<sup>5</sup>

Los viriones del VHC han demostrado una notable asociación con las  $\beta$ -lipoproteínas y la proteína de la cápside y el núcleo se adhieren a la apolipoproteína AII y las partículas lipídicas intracelulares, interacciones que parecen contribuir con la esteatosis hepática observada en algunos modelos animales de experimentación. La proteína E2 se adhiere a la proteína de superficie CD81, interacción que como se comentaba contribuye a la entrada del virión al hepatocito, sin embargo se ha visto que también es mediada por el receptor de LDL; algunos otros receptores relacionados con la entrada del VHC al hepatocito son el SR-BI, DC-SING, L-SING y la claudina-1, todos los cuales han demostrado una actividad de correceptores.<sup>5</sup>

Una vez dentro de la célula el RNA del VHC inicia su traducción a través de su porción 5'UTR la cual se despliega en una estructura terciaria para reclutar las subunidades 40S ribosomales del huésped a través del sitio de entrada interna ribosomal (IRES), una vez formado este complejo (IRES-40S) se reclutan factores de iniciación eucariotes (eIF-3 seguido del Met-tRNA-eIF2-GTP) para producir un complejo 48S rRNA el cual produce el codón de iniciación AUG, siendo posteriormente convertido en un complejo 80S en un paso que involucra la asociación dependiente de GTP de la subunidad 60S, con la consecuente traducción del resto del RNA; en cuanto a la lesión hepática esta es mediada más por la respuesta del huésped a la infección que a un daño inducido en forma directa por el virus.<sup>5</sup>

### 1.1.3 HEPATITIS B – Cuadro Clínico

El periodo de incubación de la hepatitis B es entre 4 semanas y 6 meses, siendo los síntomas clínicos más comunes la presencia de fatiga, anorexia e ictericia, siendo la elevación de las aminotransferasas el patrón característico de la enfermedad. En el 5 – 10% de los casos pueden existir también artralgias, rash, angioedema y más raramente, proteinuria y hematuria. La progresión a la fase crónica de la enfermedad puede ser acompañada por la persistencia de anorexia, fatiga y la pérdida de peso, aunque la mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos. A la exploración física suelen encontrarse hepatomegalia y esplenomegalia. Dentro de los hallazgos de laboratorio pueden encontrarse la presencia de HBsAg, HBeAg (hepatitis con HBeAg positivo), elevación de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas. A nivel histológico puede encontrarse inflamación portal, retracciones y en casos severos necrosis hepática multilobular con la presencia de fibrosis. Dentro de las manifestaciones extrahepáticas se pueden incluir artralgias, artritis, purpura de Henoch-Schönlein, poliarteritis nodosa, glomerulonefritis, derrame pleural, pericarditis e incluso anemia aplásica, siendo aún menos comunes la pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, mielitis transversa y neuropatía periférica.<sup>9</sup>

### 1.1.4 HEPATITIS B – Diagnóstico

El diagnóstico de infección por VHB se basa en la presencia del HBsAg; las infecciones agudas (dentro de los primeros 6 meses) se distinguen de las crónicas por la presencia de anticuerpos IgM o IgG contra el HBcAg (Anti-HBc) respectivamente. El HBeAg aparece en las fases más tempranas de la infección por el VHB, siendo remplazado en los casos autolimitados por el Anti-HBe en los primeros 2 a 3 meses (ver tabla 1).<sup>9</sup>

**Tabla 1. Diagnóstico de la infección por VHB (Fases).**

Definición	Criterios Diagnósticos	Biopsia
Fase de Inmunotolerancia	HBsAg + (> 6 meses) HBeAg +, antiHBe negativo HBV DNA > 20,000 UI/mL ALT normal	Normal o con mínimos cambios inespecíficos
Fase de Inmunoreactividad (aclaramiento)	HBsAg + (> 6 meses) HBeAg +, antiHBe negativo HBV DNA > 20,000 UI/mL Niveles ALT elevados o fluctuantes	Necrosis e inflamación activa, con o sin fibrosis.
Fase de Baja Replicación (portador inactivo)	HBsAg + (> 6 meses) HBeAg negativo, antiHBe + HBV DNA indetectable o menor a 2,000 UI/mL ALT normal	Ausencia de hepatitis significativa, con o sin fibrosis.
Fase de Reactivación	HBsAg + (> 6 meses) HBeAg negativo, antiHBe + HBV DNA > 2,000 UI/mL Niveles ALT fluctuantes	Necrosis e inflamación activa, con o sin fibrosis.

Adaptado de: Shetty, Kirti; Wu, GY. Chronic Viral Hepatitis – Diagnosis and Therapeutics. USA: Humana Press, 2009.

Las fases de la infección crónica por el VHB se dividen en 4: una fase de inmunotolerancia, una de inmunoreactividad, una de baja replicación y finalmente una de reactivación.

La fase de inmunotolerancia se caracteriza por la ausencia de elevación de transaminasas a pesar de la evidencia de replicación viral (HBeAg y HBV DNA en suero, con niveles elevados de HBcAg en los hepatocitos); a nivel histopatológico no se aprecian cambios significativos con respecto a la estructura hepática normal; las tasa de seroconversión a anti-HBe tanto para pacientes con tratamiento como sin tratamiento es de aproximadamente un 5% y se ha determinado que la estancia en esta fase puede ser incluso de décadas.

La fase de inmunoreactividad se caracteriza por la presencia de síntomas clínicos, elevación de las aminotransferasas, aclaramiento del HBeAg (con seroconversión al anti-HBe), así como la presencia de inflamación activa si se realiza biopsia hepática; a nivel del HBV DNA existe disminución de los niveles del mismo; con respecto a la elevación de la transaminasas esta suele presentar exacerbaciones agudas, las cuales se relacionan más al genotipo C; una vez que se presenta la seroconversión del HBeAg a anti-HBe se han documentado la presencia de reversión a un estado con HBeAg (+) lo cual es más frecuente con los genotipos C y F.

La fase de baja replicación se explica porque tras la destrucción de hepatocitos productores de HBV en la fase previa se disminuyen la replicación activa del mismo. A nivel sérico no suele encontrarse la presencia de HBeAg, siendo la norma encontrar la presencia de anti-HBe, normalización de las aminotransferasas (recordar que la ALT suele ser la más afectada en el transcurso de la afección), disminuyen en forma más marcada los niveles de HBV DNA y permanece presente el HBsAg; a nivel histopatológico dado que se vuelve a presentar una fase de tolerancia por la baja replicación viral no suelen producirse más daños, caracterizándose esta etapa por la presencia de fibrosis en las zonas previamente afectadas por la inflamación de la fase previa; en cuanto a la duración de esta fase, tal como la primera, puede durar décadas e incluso no progresar a la última fase, lo cual confiere un mejor pronóstico para los pacientes.

La fase de reactivación es caracterizada por la ausencia de HBeAg, presencia de anti-HBe, niveles detectables de HBV DNA, elevación de las transaminasas hepáticas así como la presencia de un patrón necroinflamatorio a nivel histopatológico; los pacientes en esta fase suelen cursar ya con la presencia de insuficiencia hepática.

Es de interés mencionar que a nivel general la tasa de seroconversión del HBsAg es del 0.5 – 1% anual, el cual suele ser acompañado de mejoría en las pruebas de funcionamiento hepático, disminución de los niveles de HBV DNA a niveles indetectables y mejoría a nivel histopatológico. Dentro de los factores predictores de progresión para esta infección se encuentra el ser paciente con HBeAg negativo, ingesta significativa de alcohol, infección concurrente con el VHC o el VIH, niveles elevados de replicación del VHB, el genotipo C y la coinfección por el VHD; otros probables predictores de progresión de la enfermedad incluyen la presencia de obesidad, diabetes y el tabaquismo.<sup>10</sup>

#### 1.1.5 HEPATITIS B – Tratamiento

El tratamiento actual de la infección por VHB se basa en distintos fármacos como el adefovir, entecavir, peginterferón alfa-2a, telbivudina, tenofovir y lamivudina encontrándose esta última como fármaco de segunda línea por la presencia de altas tasas de resistencia (65-70% a los 4-5 años de manejo), mientras que la resistencia a la telbivudina a 2 años es de 29% para los pacientes HBeAg positivos y del 9% en los HBeAg negativos, del 29% a 5 años para los pacientes con adefovir y la más baja para entecavir (de aproximadamente el 1% en pacientes sin tratamiento previo con análogos de nucleósidos, aunque de hasta el 40% para los pacientes con resistencia previa a la lamivudina).

Las indicaciones para el inicio de tratamiento en la infección por VHB son la presencia de ALT > 19 U/L en mujeres y > 30 U/L en hombres, la presencia de VHB DNA  $\geq$  20,000 UI/mL [ $\approx$  100,000

copias/mL (en pacientes HBeAg positivo)] ó  $\geq 2,000$  UI/mL [ $\approx 10,000$  copias/mL (en pacientes con HBeAg negativo)], así como la presencia de actividad necroinflamatoria en biopsia hepática.

Generalmente el tratamiento de los pacientes con infección por el VHB involucra el uso de inmunomoduladores (peginterferón) o antivirales (análogos de nucleósidos o nucleótidos) comúnmente con inicio en monoterapia y en caso de falla primaria (a las 12 semanas) la adición de un segundo agente, siendo hasta el momento el peginterferón alfa-2a + lamivudina la única combinación que no ha demostrado incrementar los efectos benéficos de un fármaco por si solo y posteriormente siguiendo un esquema de tratamiento acorde a la respuesta virológica obtenida a las 24 semanas (ver tabla 2).<sup>10</sup>

**Tabla 2. Seguimiento al tratamiento de pacientes con infección por el VHB.**

<b>Semana 12: Valorar falla primaria</b>		
Reducción de los niveles séricos del VHB DNA $< 1 \log_{10}$ UI/mL con respecto al basal al inicio del tratamiento.		
<b>Semana 24: Valorar el tipo de respuesta virológica</b>		
<b>Respuesta completa</b>	<b>Respuesta incompleta</b>	<b>Respuesta inadecuada</b>
VHB DNA negativo por PCR.	VHB DNA de 60 a $< 2,000$ UI/mL ó 300 a $< 10,000$ copias/ml.	VHB DNA $\geq 2,000$ UI/mL ó $\geq 10,000$ copias/ml
Continúa mismo manejo. Revaloración cada 6 meses.	Añadir otro fármaco sin resistencia cruzada o continuar manejo actual. Revaloración cada 3 meses.	Añadir un fármaco más potente. Revaloración cada 3 meses.

Adaptado de: Shetty, Kirti; Wu, GY. Chronic Viral Hepatitis – Diagnosis and Therapeutics. USA: Humana Press, 2009.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes las tasas de curación varían dependiendo del agente utilizado y el caso de los interferones, el genotipo infectante, pero en términos generales son las siguientes:

- Peginterferón alfa 2a: A las 48 semanas con pérdida del HBV DNA en 25% (aumentando al 32% para la semana 72) y seroconversión del HBeAg en un 27%. En el caso particular del peginterferón alfa-2a y de su predecesor el interferón alfa-2b estos han mostrado una mayor respuesta favorable en aquellos pacientes con infecciones por los genotipos A y B (A > D y B > C) en una gran cantidad de estudios, sin contar aún con suficiente información hasta la fecha de los otros genotipos.

Dados estos datos se recomienda el uso de la monoterapia con peginterferón en pacientes con infección por los genotipos A y B jóvenes, sin comorbilidades, niveles menores a  $10^9$  copias/mL y niveles de ALT entre 2-3 veces el límite superior normal.

- Lamivudina: Tiene tasas de éxito similares al peginterferón, sin embargo como se ha comentado sus efectos benéficos no son aditivos. Tiene a diferencia del interferón una baja durabilidad de la respuesta (50-80% en pacientes HBeAg + y del 20-25% en pacientes HBeAg negativo). La tasa de resistencia es del 20% anual, con una aproximado del 70% a los 4 años.
- Adefovir: Análogo de nucleósido oral (10 mg/día, dosis mayores son nefrotóxicas). Seroconversión del HBeAg en 12% al año de tratamiento lo cual marca el fin del tratamiento en pacientes HBeAg + con respuesta sostenida hasta en 91% de los pacientes; en aquellos HBeAg negativos al inicio del tratamiento son tratados a largo plazo con mejoría de la fibrosis,

normalización de la ALT y supresión viral a los 4-5 años de tratamiento. Tasas de resistencia del 0, 3, 18 y 29% a los 1, 2, 4 y 5 años respectivamente.

- Entecavir: El análogo de nucleósido más potente disponible en el mercado (0.5 – 1 mg/día). Tiene tasas de seroconversión similares a la lamivudina y peginterferón, pero alcanzando mejores tasas de respuesta histológica (72% vs 62%), normalización de ALT (78% vs 70%), supresión viral [ $<400$  copias/mL (69% vs 38%). La resistencia a este agente es de aproximadamente el 1% anual en estudios hasta 4 años de seguimiento, sin embargo se incrementa en aquellos pacientes con resistencia previa a la lamivudina, siendo del 1, 10, 27 y 39% a los 1, 2, 3 y 4 años respectivamente en esta población.
- Telbivudina: Análogo de nucleósido (timidina), potente inhibidor de la DNA polimerasa del VHB. Seroconversión del HBeAg en 22% y niveles indetectables de VHB DNA ( $<300$  copias/mL) en 60% al año del tratamiento. La resistencia es del 4.4% al primer año y del 21.6% al segundo año en pacientes con HBeAg + y de 2.7% al primer año y 8.6% al segundo año en población con HBeAg negativo.
- Tenofovir: Análogo de nucleótido relacionado estructuralmente con el adefovir, con superioridad frente a este en la tasa de supresión viral y mejoría histológica a las 48 semanas (67% vs 12%) así como tasa de pérdida del HBsAg (3.2% vs 0%).

Es importante el conocimiento de estos datos para una mejor respuesta de los pacientes así como conocer el pronóstico de los mismos.<sup>10</sup>

#### 1.1.6 HEPATITIS C – Cuadro Clínico

La infección aguda por el virus de la hepatitis C es asintomática hasta en el 84% de los casos. Cuando se presentan un cuadro clínico estos suele ser de ictericia, fatiga, fiebre, náusea, vómito, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, usualmente dentro de las 2 a 12 semanas posteriores a la exposición y durando aproximadamente el mismo tiempo.

El diagnóstico de certeza de infección por el VHC se realiza por medio de la demostración de anti-HCV ó VHC DNA ó ambos.

En el caso de la infección por VHC crónica, esta suele también cursar en forma asintomática, pudiendo presentarse niveles fluctuantes de ALT en un gran grupo de pacientes.<sup>9</sup>

Las manifestaciones extrahepáticas ocurren en un 15% de los pacientes afectados e incluyen la presencia de trastornos mediados por inmunocomplejos, como la crioglobulinemia, la glomerulonefritis membranoproliferativa y la vasculitis leucocitoclástica.<sup>9</sup>

Otras alteraciones ligadas a la infección crónica por el VHC incluyen a la tiroiditis y a la porfiria cutánea tarda.<sup>9</sup>

#### 1.1.7 HEPATITIS C – Diagnóstico

Actualmente existe una amplia gama de estudios para el diagnóstico de la infección por el VHC, dentro de las cuales se encuentra la determinación del anti-VHC sérico (de tercera generación), estudio que cuenta con una sensibilidad del 94-100%, especificidad del 97-98%, VPP del 39-50.4% y un VPN del 99.9-100%.<sup>8</sup>

Otras pruebas con menor grado de precisión incluyen a la PCR para RNA del VHC y la detección del anti-VHC en saliva.<sup>8</sup>

### 1.1.8 HEPATITIS C – Tratamiento

El diagnóstico de la infección por el VHC debe ser seguido por la instauración de un tratamiento enfocado en detener o retardar el progreso del desarrollo de cirrosis y en esta forma ayudar a los pacientes al desarrollo de una mejor calidad de vida.<sup>8</sup>

La terapia estándar para el tratamiento de la infección por el VHC es la combinación del peginterferón y rivabirina.<sup>8</sup>

Como monoterapia la ribavirina oral no induce respuesta virológica sostenida (RR 1.01 [0.96-1.07]; IC 95%).<sup>8</sup>

El peginterferón alfa-2a y 2b están actualmente aprobados para su uso en el tratamiento de la infección por el VHC, con una inducción de respuesta virológica sostenida del 25-39% y 54-60% respectivamente (como monoterapia).<sup>8</sup>

Los niveles más altos de respuesta se obtienen para la infección por los genotipos 2 o 3 con hasta el 70-80 de respuesta virológica sostenida para la combinación ribavirina y peginterferón.<sup>8</sup>

Existen varios grados de respuesta en el tratamiento de los pacientes infectados por el VHC, los cuales se basan en los niveles de RNA del VHC.<sup>8</sup>

- Respuesta virológica rápida (predictor de una respuesta virológica sostenida): Niveles indetectables del virus a la semana 4 de tratamiento. Se puede considerar el interrumpir el tratamiento en casos de infección por el genotipo 1a ó 1b a la semana 24 si la carga viral es < 600,000 UI/mL y para el genotipo 2 ó 3 a la semana 12 a 16 por que este nivel es altamente predictivo de una respuesta virológica sostenida.
- Respuesta virológica parcial: Disminución de más de 100 veces en la carga viral a la semana 12 de tratamiento. Toma de nueva carga viral a la semana 24, si es indetectable completar 48 semanas de tratamiento, de lo contrario continuar hasta 72 semanas.
- Respuesta virológica completa: Niveles indetectables del virus a la semana 12 de tratamiento. Completar 48 semanas de tratamiento.
- No respuesta: Carga viral estable o falla en alcanzar el decremento mayor a 100 veces a la semana 12 del tratamiento. Interrumpir el tratamiento.
- Respuesta virológica sostenida: Niveles indetectables del virus tras 6 meses de terminado el tratamiento. Se considera la erradicación del VHC.

Existen factores buen pronóstico para el tratamiento de la infección por el VHC, los cuales incluyen la ausencia de cirrosis, edad  $\leq$  40 años, ALT > 3 veces el limite superior normal, género femenino, genotipos 2 o 3, IMC < 25, niveles < 500,000 UI/mL al inicio de tratamiento y la raza blanca.<sup>8</sup>

Existen también otras definiciones, conceptos y recomendaciones muy importantes a comentar que son incluidas en la más reciente revisión de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en sus "Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C".<sup>11</sup>

- Respuesta Clínica: La mayoría de los pacientes con Hepatitis C son asintomáticos, por lo que la respuesta clínica no es valorable como criterio de éxito durante o tras el tratamiento. Otra razón por la que esta no es valorable es por la tendencia a la presencia de síntomas colaterales al tratamiento.
- Respuesta Bioquímica: En pacientes con elevación de las transaminasas la normalización de las mismas generalmente coincide con la respuesta virológica, sin embargo, no se considera un parámetro para definir la respuesta al tratamiento.
- Respuesta viral al final del tratamiento: Carga viral no detectable por PCR al final del tratamiento antiviral.
- Verdadero no respondedor: Paciente que no modifica la carga viral a las semanas 12 y 24 del tratamiento.

- Escape al tratamiento (“breakthrough”): Paciente con respuesta virológica inicial, pero que presenta reaparición de la carga viral durante el tratamiento.
- Recaída: Paciente con respuesta viral al final del tratamiento, pero que presenta reaparición de la carga viral dentro de las 24 semanas posteriores al término del mismo.
- Duración del tratamiento: Para los pacientes con genotipo 1 se deberán de considerar 48 semanas, al igual que para los genotipos 4, 5 y 6, siendo posible la reducción del mismo a 24 semanas en los casos de pacientes con genotipo 2 Y 3.
- Suspensión del tratamiento: Se deberá de suspender el tratamiento a los pacientes no respondedores, con efectos colaterales graves o aquellos con efectos colaterales que persisten a pesar del ajuste de dosis del tratamiento.

Es importante el hacer mención especial de los efectos adversos con el uso de interferón tanto para los pacientes con la presencia de infección por el VHC y/o VHB (ver tabla 3).

**Tabla 3. Efectos adversos del uso de Peginterferón.**

<b>Efecto Adverso</b>	<b>Frecuencia</b>
<p><b>Síntomas constitucionales</b> Artralgias, fatiga, fiebre, ataque al estado general, mialgias, congestión nasal.</p> <p><b>Dermatológicos</b> Pérdida de peso, prurito, fotosensibilidad, rash.</p> <p><b>Gastrointestinales</b> Dolor abdominal, diarrea, náusea, hiporexia.</p> <p><b>Hematológicos</b> Anemia, hemólisis, neutropenia, trombocitopenia.</p> <p><b>Neurológicos y psiquiátricos</b> Ira, ansiedad, depresión, dificultad para la concentración, insomnio, labilidad emocional, cefalea, irritabilidad, pérdida de la memoria.</p> <p><b>Otros</b> Eritema local, dolor, abscesos del sitio de inyección.</p>	Más del 5 %
<p><b>Psiquiátricos</b> Ansiedad y depresión severas, toxicomanías, recaída del alcoholismo</p> <p><b>Otros</b> Inducción de auto-anticuerpos, infecciones bacterianas severas.</p>	Del 1 al 5 %
<p><b>Cardiovasculares</b> <i>Angina pectoris</i>, falla cardíaca, infarto al miocardio.</p> <p><b>Neurológicos</b> Coma, confusión, neuropatía, hemorragia retiniana, convulsiones, EVC, acúfenos, pérdida de la visión.</p> <p><b>Psiquiátricos</b> Psicosis aguda, intentos e ideaciones suicidas, ataques de pánico.</p> <p><b>Otros</b> Enfermedades autoinmunes, falla cardíaca, falla renal, falla pulmonar, deterioro de la hepatitis.</p>	Menos del 1 %

Adaptado de Wilkins, Thad, MD; Malcolm, Jennifer K, DO; Raina, Dimple, MD; Schade, Robert R, MD. Hepatitis C: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2010; 81 (11): 1356.

## **2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La infección por los virus de la hepatitis B y C es desde muchos aspectos un problema de salud pública, no solo por la atención de los eventos agudos, si no que en su forma crónica sus repercusiones a largo plazo además de afectar al paciente conllevan incremento en los gastos en su atención, tanto directos como indirectos, siendo por ejemplo tan solo a nivel institucional el gasto de aproximadamente \$168,000.00 pesos por cada tratamiento individual de la hepatitis C, y generándose en el caso de los pacientes que evolucionan con el curso natural de la enfermedad un gasto individual de \$30,000.00 a \$40,000.00 pesos mensuales por atención de aquellos pacientes con insuficiencia hepática, cirrosis hepática o hepatocarcinoma (según datos obtenidos del Instituto Nacional de Salud Pública), por lo que se hace necesario el tener un registro del estado de respuesta al tratamiento de los pacientes con dichas infecciones, para lo cual proponemos la realización de un reporte de la población de la Clínica de Hepatitis del Hospital Regional "1° de Octubre" en relación a la presencia de infección por el virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, coinfección, respuesta al tratamiento así como el grado de afección hepática, para con base al mismo realizar la toma de medidas encaminadas a una mejor atención de los mismos.

La atención de los pacientes con infección por los virus de la Hepatitis B y C es compleja, por lo que desde hace 10 años dentro del Hospital Regional 1° de Octubre se creo la Clínica de Hepatitis, cuya función es la atención integral de pacientes que requieren de diagnóstico y tratamiento.

En dicha clínica los padecimientos más frecuentes son infecciones crónicas por los virus de la hepatitis C, hepatitis B y coinfecciones con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), los cuales son referidos a la Clínica de VIH de esta unidad.

El tratamiento que se ofrece a los pacientes en la Clínica de Hepatitis del Hospital Regional "1° de Octubre" es acorde a guías de manejo universalmente aceptadas y se da seguimiento de su respuesta clínica, bioquímica, virológica y en los casos que lo ameriten histopatológica. Sin embargo, a la fecha aunque existe una base de datos de los pacientes afectados y el seguimiento individual con cada uno de ellos no se cuenta con un reporte detallado en forma precisa de estos datos de comportamiento clínico y por laboratorio de los pacientes, dicha información es relevante ya que podría plantear mejoras al funcionamiento de la clínica

## **3. JUSTIFICACIÓN**

Dado que, como se ha comentado anteriormente las infecciones por los virus de la hepatitis B y C han demostrado ser un problema de salud pública es importante el conocer las características no solo del agente etiológico, su evolución y tratamientos disponibles, siendo necesario también el conocer las características de nuestra población con respecto al tratamiento.

Esta información es relevante ya que nos permitirá obtener los datos de la respuesta virológica de nuestros pacientes, con lo que se podrá crear una base de datos con miras a mejorar el programa de la clínica de hepatitis de nuestro hospital por medio de encontrar oportunidades perdidas en el manejo, la concordancia con la experiencia internacional de manejo, posibilidades en la reducción de costos, identificar la presencia de fallas terapéuticas e incluso servir de apoyo en la elaboración de otros protocolos con líneas de investigación similares.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 General**

- Reportar la respuesta virológica al tratamiento de los pacientes con B y/o C.

#### 4.2 Específicos

- Reportar la respuesta bioquímica al tratamiento.
- Reportar las modalidades terapéuticas que se administraron a los pacientes.
- Reportar fallas terapéuticas.
- Reportar número de biopsias efectuadas y su índice de severidad.
- Reportar índice de transaminasas.
- Reportar el genotipo de la infección en los pacientes con Hepatitis C y en los casos que se encuentre disponible en los pacientes con Hepatitis B.

### 5. MATERIAL Y METODOS

#### 5.1 Diseño

Estudio analítico, observacional, retrospectivo y de reporte transversal, en el que por conveniencia se incluyeron la totalidad de expedientes clínicos de los pacientes atendidos en la clínica de hepatitis con tratamientos o que hubiesen concluido el mismo del período de enero 2002 a marzo 2012.

La captura de datos se realizó en una hoja de recolección, teniendo como unidad de investigación el expediente clínico, con el llenado de una hoja por expediente.

#### 5.2 Criterios de inclusión

Expedientes clínicos con las siguientes características:

- De pacientes derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
- Sin distinción de sexo o edad.
- De paciente que padezcan infección por virus de la hepatitis (B o C).
- Registrados en la clínica de hepatitis
- Que están o hubiesen recibido tratamiento farmacológico.
- Contar con pruebas de laboratorio basales y de seguimiento
- Contar con determinaciones de carga viral.
- Contar con reportes legibles de su seguimiento.
- En los casos con pacientes con otras causas posibles de hepatopatía adicionales a la infección por virus de la hepatitis B o C su respuesta virológica se reportara como un subgrupo dado que estos podrían no presentar una adecuada respuesta al tratamiento.

#### 5.3 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos con las siguientes características:

- De pacientes con cáncer hepático.

#### 5.4 Plan de procesamiento y presentación de la información.

Se efectuaron medidas de frecuencia, porcentaje, de tendencia central y dispersión. Para comparación de variables cualitativas se efectuara prueba de ji cuadrada con alfa de 0.05. Para análisis de éxitos de tratamiento se dicotomizaron las variables y dependiendo de los datos se aplicaron curvas de sobrevida tipo de Kaplan Meier con alfa de 0.05 para comparación de curvas.

## 6. RESULTADOS

Del año 2002 al 2012 el listado de pacientes inscritos a la clínica de Hepatitis fue de 399 pacientes, para el momento de la realización de este protocolo se lograron identificar solo 154 expedientes activos, posterior a la aplicación de los criterios de inclusión solo 50 expedientes fueron incluidos.

De los 50 casos 36 fueron del género femenino (72%) y 14 del género masculino (28%), con 49 pacientes con infección por el VHC y un caso con infección por el VHB (del género masculino), llama la atención la media de edad en la que se presentaron los casos en nuestra población y la mayor proporción de mujeres afectadas con respecto a los hombres; las características clínicas, virológicas y bioquímicas de la población estudiada se comentan más adelante (ver cuadro 1).

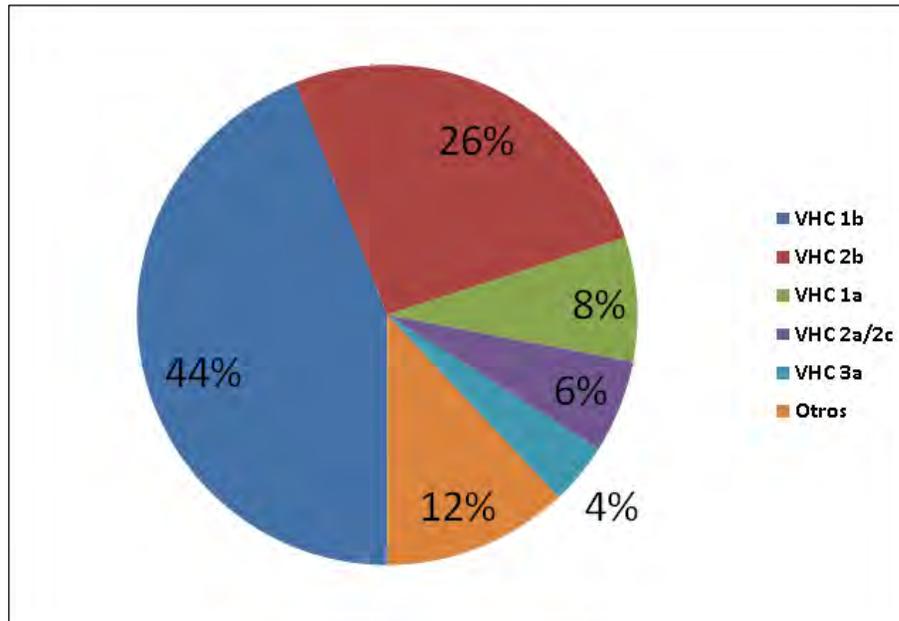
**Cuadro 1. Características de la población estudiada.**

Característica*	Promedio $\pm$ DE	Valor mínimo – máximo
Edad (años cumplidos)	52.82 $\pm$ 9.98	15 – 71
Género**		
Masculino	14 (28)	
Femenino	36 (72)	
Carga viral inicial (UI/ml)	4,009,146.96 $\pm$ 1.60E+07	474 – 110,000,000
Carga viral inicial (log UI/ml)	5.73 $\pm$ 1.08	2.68 – 8.18
Carga viral final (UI/ml)	16,553.92 $\pm$ 60,962.78	0 – 391,000
Carga viral final (log UI/ml)	0.96 $\pm$ 1.83	0 – 5.59
Tiempo (semanas)	42.12 $\pm$ 23.51	4 – 100
TGO inicial (U/L)	72.29 $\pm$ 41.83	20 – 184
TGO final (U/L)	44.84 $\pm$ 43.55	15 – 221
TGP inicial (U/L)	86.29 $\pm$ 64.83	21 – 363
TGP final (U/L)	42.79 $\pm$ 49.51	10 – 285
TGO/TGP inicial	0.92 $\pm$ 0.31	0 – 2
BT inicial (mg/dl)	0.77 $\pm$ 0.44	0.2 – 2.6
BD inicial (mg/dl)	0.24 $\pm$ 0.16	0.07 – 0.84
BI inicial (mg/dl)	0.53 $\pm$ 0.34	0.1 – 1.9
PT inicial (g/dl)	7.86 $\pm$ 0.72	6.03 – 9.9
Albúmina inicial (g/dl)	4.21 $\pm$ 0.40	3 – 4.9
Globulinas iniciales (g/dl)	3.65 $\pm$ 0.73	2.33 – 6.5
FA inicial (U/L)	109.56 $\pm$ 49.80	56 – 310
GGT inicial (U/L)	89.72 $\pm$ 122.27	7 – 763
DHL inicial (U/L)	320.51 $\pm$ 122.95	154 – 568
HB inicial (g/dl)	14.83 $\pm$ 1.79	9.8 – 18.8
HCT inicial (%)	44.02 $\pm$ 4.66	31.7 – 56.3
WBC inicial (cel/mcl)	6,029 $\pm$ 2,228.76	2,100 – 12,170
PLT inicial (cel/mcl)	190,620 $\pm$ 70,543.63	36,000 – 354,000

\*En cada caso las unidades de medida de las variables cuantitativas se comentan en la casilla inicial de cada apartado y en la segunda columna el promedio  $\pm$  la desviación estándar.

\*\*En el caso del género se refieren los totales y entre paréntesis el porcentaje.

Dentro del grupo de expedientes de pacientes con infección por el VHC se encontró uno sin reporte (SR) de genotipificación, y del resto 22 eran genotipo 1b, 13 genotipo 2b, 4 genotipo 1a, 3 genotipo 2a/2c, 2 genotipo 3a, y los genotipos 1a/1b, 2, 2a/2b y 3 con un caso cada uno, mientras que en el caso de infección por el VHB no se encontraba tipificado su genotipo (ver gráfico 1).



**Gráfico 1. Frecuencia de los genotipos en la población estudiada.**

De los casos estudiados se documentó que solo 12 pacientes tenían una biopsia con reporte, mientras que 37 casos no fueron biopsiados o su reporte de biopsia no contaba con diagnóstico histopatológico, y en un caso el paciente fue transplantado en otra unidad y no se cuenta con el reporte de la biopsia en el expediente (ver cuadro 2).

**Cuadro 2. Biopsias de la población estudiada.**

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje
Cirrosis micronodular	1	2,0
Cirrosis micronodular + Hepatitis Crónica Activa	1	2,0
Cirrosis portal irregular	1	2,0
Esteatosis	1	2,0
Esteatosis de gota fina	1	2,0
Hepatitis crónica activa	2	4,0
Hepatitis crónica agudizada no específica	1	2,0
Hepatitis crónica inactiva	1	2,0
Hepatitis crónica inespecífica	1	2,0
Hepatitis crónica portal y parenquimatosa degenerativa, actividad leve	1	2,0
Inflamación crónica moderada	1	2,0
Postransplantado	1	2,0
Sin biopsia / Reporte sin estadificación	37	74,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

Entre las modalidades de tratamiento para los pacientes con infección crónica por el VHC la clínica cuenta tanto con peginterferón  $\alpha$ -2b y peginterferón  $\alpha$ -2a, así como con ribavirina por lo que el manejo es acorde con los lineamientos universalmente aceptados; entre los expedientes revisados de pacientes con infección crónica por el VHB únicamente uno cumplió con las características de inclusión, encontrándose este paciente en tratamiento con entecavir (ver cuadro 3).

**Cuadro 3. Tratamiento antiviral.**

Fármaco(s)	Frecuencia	Porcentaje
Entecavir (VHB)	1	2,0
Peg-IFN $\alpha$ 2a* + Ribavirina	18	36,0
Peg-IFN $\alpha$ 2b** + Ribavirina	31	62,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

\*Peginterferón alfa-2a.

\*\*Peginterferón alfa-2b.

Con respecto a la respuesta virológica al tratamiento obtuvimos se presentaron 4 escapes al tratamiento, 2 no respondedores, 1 recaída, 20 respuestas virológicas completas (de las cuales 8 cursaron con respuesta bioquímica completa y 4 con respuesta bioquímica parcial), 16 respuestas virológicas sostenidas (8 con respuesta bioquímica completa y 3 con respuesta bioquímica parcial) y el único caso con infección crónica por hepatitis B hasta el momento de la recolección de datos solo contaba con la carga viral de la semana 12, por lo que únicamente se pudo identificar que no presentaba falla primaria (ver cuadro 4).

**Cuadro 4. Tipo de respuesta al tratamiento.**

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
Escape al tratamiento	4	8,0
No respondedor	2	4,0
Recaída	1	2,0
Respuesta virológica		
Completa	8	16,0
Completa, bioquímica completa	8	16,0
Completa, bioquímica parcial	4	8,0
Parcial	6	12,0
Sostenida	5	10,0
Sostenida, bioquímica completa	8	16,0
Sostenida, bioquímica parcial	3	6,0
Sin falla primaria (VHB)	1	2,0
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

VHB: Virus de Hepatitis B

De los pacientes con infección crónica por hepatitis C por tanto mientras solo 16 presentaron al momento de la recolección de datos respuesta virológica sostenida (pudiéndose por tanto considerar curados) los 33 restantes se encontraron sin la misma, de estos en 26 casos se encuentra aún pendiente el completar tratamiento o su carga viral a los 6 meses del término del mismo para valorar el éxito del mismo (presencia de respuesta virológica sostenida) y los 7 restantes se encontraron con falla del tratamiento (por ser no respondedores, presentar escape al tratamiento o recaída). Con respecto a los éxitos al tratamiento conseguidos con cada combinación de fármacos para la combinación de peginterferón  $\alpha$ -2a más ribavirina se obtuvieron 3 casos y para la combinación de peginterferón  $\alpha$ -2b más ribavirina un total de 13 casos. Con respecto a la respuesta al tratamiento de acuerdo al tiempo de duración se observó que 9 casos se consiguieron a las 24 semanas de tratamiento (casos con genotipos 2 o 3), 6 casos a las 48 semanas de tratamiento (casos con genotipo 1) y únicamente un caso a las 48 semanas (genotipo 1 con respuesta virológica parcial en forma inicial) (ver cuadros 5, 6, 7 y gráfico 2)

**Cuadro 5. Respuesta dicotomizada de los pacientes con Hepatitis C**

<b>Respuesta</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin respuesta virológica sostenida		
Pendiente concluir tratamiento o vigilancia	26	53.06
Falla del tratamiento	7	14.28
Con respuesta virológica sostenida	16	32.66
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 6. Respuestas virológicas sostenidas por tratamiento.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
P- $\text{INF}\alpha$ 2a* + ribavirina	3	18.75
P- $\text{INF}\alpha$ 2b** + ribavirina	13	81.25
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

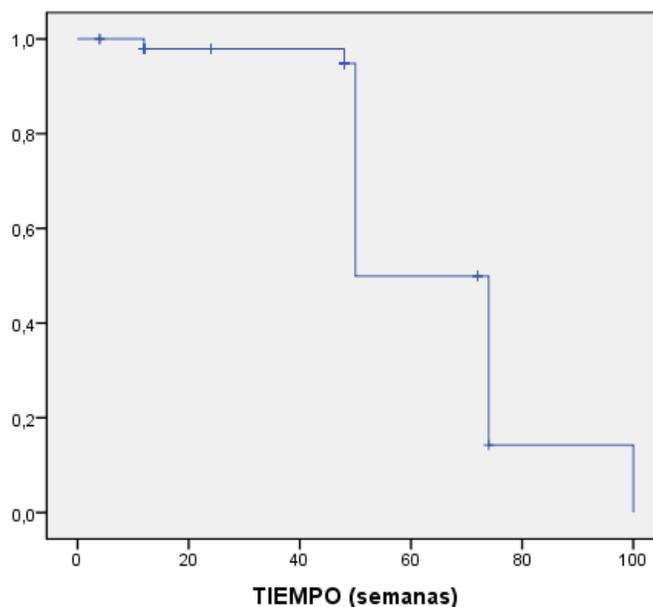
\*Peginterferón alfa-2a.

\*\*Peginterferón alfa-2b.

**Cuadro 7. Respuestas virológicas sostenidas por tiempo de tratamiento.**

<b>Tiempo de tratamiento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
24 semanas de tratamiento	9	56.25
48 semanas de tratamiento	6	37.50
72 semanas de tratamiento	1	6.25
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>100,0</b>

## Función de la supervivencia



**Grafico 2. Curva de sobrevivida de Kaplan Meier para los pacientes con tratamiento para el VHC.**

## 7. DISCUSIÓN

La hepatitis C y B son de las patologías más observadas dentro de las clínicas de hepatitis en los hospitales de tercer nivel. En nuestra unidad en el año 2011 se atendieron 10940 pacientes en la consulta externa de Medicina Interna, encontrándose las hepatopatías crónicas y la cirrosis hepática como 7ª causa de demanda de atención. Analizando las características de nuestra población la edad de presentación fue de 52.88 años ( $DE \pm 9.88$ ) se asemeja a lo reportado con la población africana (mayores de 40 años) y asiática (prevalencia directamente proporcional a la edad) y contrasta con las estadísticas en los EEUU donde la población más afectada es aquella comprendida entre los 15 y 39 años de edad y en Europa la población de los 30 a los 50 años.

En lo referente al género 72% de los casos estudiados correspondían a mujeres, en comparación con los EEUU donde la infección con respecto al total de individuos por género es más común en hombres (2.1%) que en mujeres (1.1%), en Europa el 64.6% de los infectados son hombres y el 35.6% mujeres y en algunos países la relación hombre-mujer afectados puede ser tan elevada como 2:1 (vgr. Tailandia) <sup>12</sup> lo cual es atribuible al tipo de población incluida, considerando dentro de los principales puntos a comentar que gran parte de la población del ISSSTE que acude a consulta en los servicios preventivos (donde se realizan estudios de tamizaje a la población general) son mujeres, además según las últimas estadísticas del 2010 publicadas por el propio ISSSTE en su página oficial ([www.issste.gob.mx/issste/anuarios](http://www.issste.gob.mx/issste/anuarios)) su población derechohabiente femenina es mayor a la masculina (6,624,111 mujeres y 5,369,243 hombres) y los rubros con mayor número de asegurados pertenecen a las áreas relacionadas con la educación y la salud en los que las mujeres también representan la mayor proporción.

Con respecto a la respuesta al tratamiento de los pacientes en la clínica de hepatitis se observó en el caso de los pacientes con hepatitis crónica por hepatitis C con tratamiento concluido el 69.6% consiguió la respuesta virológica sostenida, mientras que el 30.4% presentó falla al tratamiento lo cual

es equiparable a lo reportado por la literatura internacional donde como se comentó anteriormente los porcentajes más elevados de obtención de respuesta virológica sostenida van del 70 al 80%.<sup>8</sup>

Tocante a lo reportado en relación a la respuesta virológica sostenida acorde al tipo de tratamiento de los casos estudiados el 18.75% fue con la combinación peginterferón alfa-2a más ribavirina, mientras que el 81.25% fue conseguido con peginterferón alfa-2b más ribavirina, lo que parecería diferir de estudios multicéntricos<sup>13</sup> donde las tasas de respuesta virológica sostenida son similares para ambos regímenes de tratamiento, esto se podría explicar porque la forma en que se asigna a los pacientes a los esquemas terapéuticos, los criterios de selección aplicados a nuestra muestra y el hecho de que varios de los casos incluidos eran retratamientos, para los cuales hasta la fecha la única combinación por ahora ya aprobada para esta modalidad de tratamiento es el peginterferón alfa-2b más ribavirina.

En cuanto al tiempo de duración del tratamiento se corroboró lo reportado a nivel internacional, en el aspecto que se presentan más éxitos en los pacientes con genotipos 2 y 3, requiriendo de menos tiempo de tratamiento, mientras que en los pacientes con infecciones por genotipo 1 la presencia de respuesta viral rápida es altamente predictora de una posterior respuesta virológica sostenida, mientras que únicamente un paciente con respuesta virológica parcial consiguió posteriormente la respuesta virológica sostenida al continuar el tratamiento a 72 semanas.

Finalmente dado que únicamente contamos con un caso de hepatitis crónica por virus de la hepatitis B no se puede realizar un análisis del mismo.

## 8. CONCLUSIONES

Las hepatitis crónicas por los virus de la hepatitis B y C son un problema de salud pública a nivel mundial.

Existe un seguimiento estricto de la respuesta virológica de los pacientes en tratamiento por hepatitis C crónica, con tomas de carga viral a las semanas 4, 12, 24, 48 y 72 (según los diferentes genotipos) así como un control postratamiento a los 6 meses.

El tratamiento de la hepatitis C crónica en la Clínica de Hepatitis del Hospital Regional "1° de Octubre" es acorde a normas internacionales de manejo y las tasas de curación son similares a las reportadas por países desarrollados.

El seguimiento mensual de los pacientes en la clínica de hepatitis permite detectar la presencia de efectos secundarios al tratamiento y la instauración de las medidas necesarias para evitar un riesgo mayor para la salud de los pacientes.

No existe un adecuado reporte de las biopsias hepáticas, principalmente por que muchos pacientes no cuentan con la misma, y que en los casos en que se cuenta con ella además de reportarnos la presencia de cronicidad y actividad una parte fundamental del reporte histopatológico debe ser el reporte del grado de fibrosis, por lo cual se debería recurrir a alguno de los múltiples scores reportados por la literatura (METAVIR, Knodell, Desmet & Scheuer, Batts & Ludwig, Ishak, etc.) con el fin de homogenizar los criterios por los diversos patólogos de la unidad.

Dado que la cantidad de pacientes con hepatitis B crónica es mínima en comparación con los pacientes con hepatitis C, se deben enfocar esfuerzos en su detección, tratamiento y seguimiento, tal y cual se ha venido haciendo con los pacientes con hepatitis C crónica, ya que esto podrá reeditar en una mejor calidad de vida de los pacientes, la disminución de costos para la institución en cuanto a la atención de secuelas derivadas de la cronicidad de la misma y la disminución de los gastos indirectos en la atención de la salud del paciente por parte de los familiares del mismo.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology - A Clinical Textbook. Duesseldorf, Alemania: Flying Publisher, 2009; pp. 25-48.
2. Kuntz E, Kuntz HD†. Hepatology · Principles and Practice. Würzburg, Alemania: Springer Medizin Verlag, 2006; pp. 423-444.
3. Cisneros GLE, Reyes MA, Cortés RJF, Aceves TGR. Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C – Epidemiología. Rev. Gastroenterol Méx 2007; 72: 177-178.
4. Panduro A, Escobedo MG, Fierro NA, Ruiz MB, Zepeda CEA, Román S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. Salud Pública Mex 2011; 53 supl I: S37-S45.
5. Shetty, Kirti; Wu, GY. Chronic Viral Hepatitis – Diagnosis and Therapeutics. USA: Humana Press, 2009; pp. 1-32.
6. Mauss, Stefan; Berg, Thomas; Rockstroh, Juergen; Sarrazin, Christoph; Wedemeyer, Heiner. Hepatology - A clinical Textbook. Duesseldorf, Alemania: Flying Publisher, 2009; pp. 55-88.
7. Wilkins T, Zimmerman D, Schade RR. Hepatitis B: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2010; 81: 965-972.
8. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2010; 81:1351-1357.
9. Greenberger NJ; Blumberg RS; Burakoff R. Current Diagnosis & Treatment – Gastroenterology, Hepatology, & Endoscopy. Massachusetts, EUA: McGraw Hill Lange, 2009. pp. 420-440.
10. Shetty K; Wu GY. Chronic Viral Hepatitis – Diagnosis and Therapeutics. USA: Humana Press, 2009; pp. 185-272.
11. Muñoz ELE, Rizo RMT, Moreno TL, Rentería VJ, Quezada SJE. Guías Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C: Control de la Respuesta. Rev Gastroenterol Mex 2007; 72:185-188.
12. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. Clin Liver Dis 2010; 14:1-21.
13. IDEAL Study Team. Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2009; 361: 580-593.