



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de Posgrado

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

**ESTUDIO PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR
VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES QUE CONSULTAN POR
VASCULITIS**

TESIS DE POSGRADO

para obtener el título de

ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A

KARLA ANDREA SOTO HERNÁNDEZ

ASESORA DE TESIS: DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA
JEFA DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
PROFESOR TITULAR GASTROENTEROLOGÍA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTORA DE TESIS



Of. No. HGM-DG-DI-416-2018

Ciudad de México, a 11 de septiembre de 2018.

DRA. MARÍA DE FÁTIMA HIGUERA DE LA TIJERA
Servicio de Gastroenterología
Presente

Estimada Dra. Higuera:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **"ESTUDIO PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES QUE CONSULTAN POR VASCULITIS"** con clave de registro DI/18/107/03/071, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

SALA/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgn.salud.gob.mx

Dr. Néstor Ibarra
Calleto Encarnación
Teléfono Cuadrante
9663 27 9074

Tel: (55) 5084 3842
Ext: 45225, 2388 2040
Ea 014

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	9
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS.....	11
MATERIALES Y MÉTODO	12
Diseño.....	12
Población.....	12
Metodología.....	13
Variables.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS.....	24
ANEXOS	
Hoja de consentimiento informado.....	26

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas principales de la enfermedad hepática crónica en todo el mundo, se asocia con el desarrollo de cirrosis hepática, cáncer hepático, insuficiencia hepática y muerte. Se estima que la prevalencia global de personas infectadas por VHC es de aproximadamente 185 millones.¹ La hepatitis C es prevalente en todo el mundo. Las regiones de la OMS más afectadas son las del Mediterráneo Oriental y Europa, con una prevalencia del 2.3% y 1.5% respectivamente. La prevalencia de la infección por VHC en otras regiones de la OMS oscila entre el 0.5% y el 1.0%.² La prevalencia estimada del virus de hepatitis C (VHC) en México es de alrededor de 0.3 - 0.5%.³ Sin embargo, existen grupos de alto riesgo como usuarios de drogas intravenosas, pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes en hemodiálisis, donadores de órganos, pacientes con antecedente de transfusión sanguínea en donde la prevalencia es mucho mayor con un intervalo que va desde 2.7% hasta 39.1%.⁴

Actualmente el realizar tamizaje de VHC a población abierta no resulta costo efectivo por lo que el tamizaje está sugerido en poblaciones de riesgo específicas como: personas en hemodiálisis a largo plazo, personas con exposiciones percutáneas o parenterales en un entorno no regulado, personal sanitario después de pinchazos con agujas u objetos cortantes o exposiciones a la sangre infectada por el VHC, receptores anteriores de transfusiones o trasplantes de órganos sobretodo antes de julio de 1992, usuarios de drogas parenterales o punciones (tatuajes/perforaciones), personas con infección por el Virus de Inmunodeficiencia

humana (VIH), enfermedad hepática crónica inexplicable y/o hepatitis crónica, donantes de órganos sólidos.⁵

A pesar de que clásicamente se considera que la infección crónica por VHC suele ser asintomática, se ha documentado que hasta dos tercios de los pacientes pueden presentar algún tipo de manifestación extrahepática.⁶ La manifestación extrahepática más frecuente por la infección por Virus de Hepatitis C es la vasculitis cutánea, en particular las vasculitis cutáneas por crioglobulinemias mixtas tipo II (CGM-II).⁷ Esto es producto de la inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos explicado por un mecanismo inmunopatológico mediado por crioglobulinemias.⁸ El origen de estas crioglobulinemias, es la infección crónica por virus de Hepatitis C la cual activa y estimula de manera crónica los linfocitos B que a su vez predisponen a una expansión clonal selectiva de células B productoras de crioglobulinas.^{9,10} Estas crioglobulinemias se depositan en los vasos de pequeño y mediano calibre iniciándose así una respuesta inflamatoria en diferentes tejidos.^{9,10} Se estima que hasta 80% de los casos de CGM-II se deben a infección por Virus de Hepatitis C.^{11,12}

La prueba rápida de hepatitis C es un inmunoensayo cromatográfico rápido para la detección cualitativa de anticuerpos del virus de la hepatitis C en suero o plasma con una sensibilidad estimada de 95% y una especificidad de 98%, sin embargo la confirmación diagnóstica se realiza con la prueba confirmatoria de infección por Virus de Hepatitis C por carga viral la cual consiste en una prueba cuantitativa del ARN circulante del Virus Hepatitis C.¹³

La prevalencia de infección crónica por hepatitis C ha sido reportada en cifras más elevadas en pacientes con patologías reumatológicas que en población general.¹⁴

Un estudio multinacional en el año 2009, encontró que la prevalencia de anticuerpos anti-VHC específicamente en pacientes que consultan por “enfermedades autoinmunes” fue tan alta como 8.7%, en comparación con sujetos sanos (población abierta) en donde fue de 0.4%.¹⁵ En este estudio no se confirmó el diagnóstico de Hepatitis C con determinación de la carga viral ni genotipo. En otro estudio, realizado en Brasil, que incluyó 367 pacientes con enfermedades reumatológicas, la prevalencia de hepatitis C, confirmada con determinación de la carga viral, fue de 1.9%, también mayor a la reportada en población abierta en ese país.¹⁶ La diferencia notable en las prevalencias reportadas mediante pruebas serológicas y mediante carga viral, particularmente en pacientes con enfermedades autoinmunes, puede explicarse porque los pacientes con padecimientos autoinmunes presentan auto-anticuerpos que pueden generar reacciones cruzadas y resultar en falsos positivos en las pruebas rápidas, es por ello que ante un resultado positivo en estas pruebas, siempre debe confirmarse con el estándar de oro que es la cuantificación de la carga viral.¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera en general que el tamizaje infección por Virus de Hepatitis C se realice en poblaciones de riesgo donde se estima que la prevalencia es mayor que lo reportado en la población en general. La infección por virus de hepatitis C se considera clásicamente asintomática sin embargo se ha demostrado que los síntomas pueden ir en relación con manifestaciones extrahepáticas.

La prevalencia de infección por VHC es mayor en pacientes con manifestaciones clínicas reumatológicas y expresión de autoanticuerpos, específicamente en pacientes con vasculitis cutáneas, ya que esta puede ser manifestación extrahepática del VHC en comparación con la población sana.

Ya que la detección oportuna de la infección crónica por VHC requiere un alto grado de sospecha basado en los factores de riesgo del paciente, ya que sus síntomas son totalmente inespecíficos, y sabiendo que la vasculitis cutánea es la manifestación extrahepática más común del VHC, consideramos relevante realizar escrutinio de VHC en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Se considera en general que la infección por Virus de Hepatitis C es asintomática, sin embargo hasta dos tercios de los pacientes presentan alguna manifestación extrahepática. La manifestación extrahepática más común es la vasculitis. El diagnóstico oportuno de esta infección permite ofrecer tratamiento con fines curativos previo al desarrollo de complicaciones como cirrosis hepática y hepatocarcinoma. En México nunca se ha evaluado la prevalencia de VHC en este tipo de población en el que la prevalencia puede ser tan alta como en las poblaciones de riesgo en las que actualmente se realiza el tamizaje.

OBJETIVOS

1. General

- Conocer la prevalencia de virus de hepatitis C determinada por carga viral cuantitativa en pacientes de la clínica de vasculitis primaria.

2. Específicos

- Describir las características clínicas hepáticas y extrahepáticas de pacientes con vasculitis detectados con Hepatitis C.
- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y exactitud de la prueba rápida serológica en pacientes con vasculitis cutáneas o crioglobulinemia con respecto al estándar de oro para confirmación de hepatitis C que es la carga viral.
- Canalizar oportunamente a los pacientes detectados con hepatitis C a Clínica de Hígado para integrar a algún programa de acceso oportuno a tratamiento.

HIPÓTESIS

Si la vasculitis es la manifestación extrahepática más común de la infección por Virus de Hepatitis C la prevalencia en este grupo de pacientes será mayor que lo reportado en población general.

MATERIALES Y MÉTODO

- Diseño del estudio

Este es un estudio prospectivo, observacional, serie de casos, descriptivo y analítico. Fue realizado en colaboración con el servicio de Reumatología del Hospital General de México, se realizó en la clínica de Vasculitis de la consulta externa de Reumatología y de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el comité de ética en investigación y comité de investigación con clave de registro (DI/18/107/03/071).

- Población

Se reclutaron pacientes de la consulta externa de Reumatología de la clínica de vasculitis del periodo de octubre 2018 a mayo 2019 los datos obtenidos entraron a una base de datos para análisis posterior.

Los pacientes fueron mayores de 18 años y se obtuvo el consentimiento informado para todos los sujetos previo a la realización de la prueba.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron a consulta de primera vez de la consulta de Reumatología con motivo de referencia de "Vasculitis", pacientes con datos clínicos de púrpura palpable, pacientes subsecuentes en la consulta externa Reumatología del Hospital General de México con diagnóstico previo o actual de Vasculitis primaria de acuerdo al Consenso Internacional revisado en 2012 de Chapel-Hill, pacientes con diagnóstico histopatológico confirmatorio de vasculitis.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron pacientes con vasculitis secundaria a enfermedades del tejido conectivo (secundaria a Lupus Eritematosos Sistémico, secundaria a Artritis Reumatoide, secundaria a Tromboangeitis). Pacientes con vasculitis secundaria a fármacos. Pacientes con vasculitis asociada a alergias. Pacientes con vasculitis por Virus Inmunodeficiencia Humana. Pacientes con vasculitis secundaria a síndromes paraneoplásicos. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

- Metodología

A los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión se les realizó una prueba rápida en el consultorio para detección de Virus de Hepatitis C. Se esperará 5 minutos para la lectura de la prueba e interpretación de la misma como

a) Reactiva

b) No reactiva

c) Inválida

Si la prueba resultó no reactiva, se registró así en la hoja de recolección de datos y se dio de alta de este estudio para continuar atención normal en Reumatología. Si esta prueba resultó reactiva, se entregó al paciente solicitud para realización de carga viral y genotipo y se le otorgó cita para seguimiento del caso en Clínica de Hígado. Si esta prueba resultó inválida se realizó una nueva prueba rápida.

Del expediente clínico se obtuvo el historial de antecedente de tabaquismo, otros factores de riesgo para VHC, tipo de vasculitis, diagnóstico de base en Reumatología, tiempo de evolución de enfermedad de base en Reumatología, tipo de afección de vasculitis, otras manifestaciones de vasculitis (renales, pulmonares,

neurológicas) , comorbilidades, uso de tratamiento de base para enfermedad reumatológica y se registraron para el llenado de la hoja de recolección de datos.

- Variables

La variable principal fue la reactividad de la prueba rápida de virus de hepatitis C en los pacientes con vasculitis. Otras variables incluidas fueron nombre, número de expediente, edad, lugar de origen, lugar de residencia, sexo (masculino o femenino) , tabaquismo (si o no), Factores de riesgo para VHC (transfusión previa a 1992, uso de drogas intravenosas o inhaladas, infección por VIH, multitransfusión, hemofilia, sexual, uso de jeringas reutilizables, tatuajes o perforaciones, acupuntura, procedimientos dentales en lugares insalubres, no identificados), tipo de vasculitis (leucoclastica, cutánea, Wegener, Poliarteritis nodosa, no clasificable), diagnóstico de seguimiento en Reumatología (Vasculitis, Síndrome de Sjogren, Lupus Eritematoso sistémico, Síndrome antifosfolípido, Esclerosis sistémica, Esclerodermia, Artritis Reumatoide, Dermatomiositis), Comorbilidades (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Cardiopatías, síndrome metabólico, otras), Tipo de afección de vasculitis (localizada o sistémica) , Tiempo de evolución de vasculitis, Manifestaciones cutáneas (si o no), manifestaciones renales (si o no), manifestaciones pulmonares (si o no) , manifestaciones neurológicas (si o no), Uso de otros medicamentos (esteroides, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate, micofenolato, biológico, otros).

- Análisis estadístico

Los datos fueron ingresados en una hoja de cálculo electrónica (Excel 2010, Microsoft). Se realizó estadística descriptiva y las variables se presentan en forma

de prevalencia, frecuencia, porcentajes y media y desviación estándar según corresponda. Se analizaron los datos con el software SPSS 19.0

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 135 pacientes.

Se realizaron 135 pruebas rápidas en pacientes con vasculitis, de las cuales 2 de 135 resultaron positivas y en ambos casos se confirmó la infección con carga viral cuantitativa con lo que se calculó una prevalencia de 1.4% en este grupo de pacientes.

La edad media fue de 50.8 años (± 14.05), 116/135 (85.9%) eran mujeres y 19/135 (14%) hombres. Figura 1.

Dentro de los otros factores de riesgo para VHC 98/135 (72%) no contaban con ningún otro factor de riesgo para VHC, 14/135 (10.3%) contaban con tatuajes, 14/135 (10.3%) contaban con factor de riesgo de transfusión previo a 1992, 8/135 (5.9%) contaban con factor de riesgo para vía de transmisión sexual, 1/135 (0.07%) contaban con antecedente de acupuntura. Figura 2.

Respecto al tipo de vasculitis 106/135 (78.5%) se encontraban bajo el diagnóstico de vasculitis no clasificables, 2/135 (1.4%) con vasculitis leucocitoclástica, 16/135 (11.8%) vasculitis cutánea, 7/135 (5.1%) vasculitis de Wegener, 4/135 (2.9%) vasculitis tipo poliarteritis nodosa. Figura 3.

De acuerdo a la localización de la vasculitis 112/135 (82%) presentaban vasculitis localizada y 23/135 (17%) vasculitis sistémica. Respecto a las otras manifestaciones de la vasculitis 124/135 (91%) presentaban manifestaciones cutáneas, 20/135 (14.8%) manifestaciones renales, 7/135 (5.1%) manifestaciones pulmonares, 9/135 (6.6%) manifestaciones neurológicas.

Respecto a si los pacientes contaban con algún otro seguimiento de base en Reumatología 40/135 (29%) tenían Síndrome de Sjogren, 22/135 (16.2%) Lupus

Eritematoso sistémico, 2/135 (1.4%) Síndrome Antifosfolípidos, 6/135 (4.4%) Esclerosis Sistémica, 7/135 (5.1%) Esclerodermia, 27/135 (20%) Artritis Reumatoide, 3/135 (2.2%) Dermatomiositis, el resto de los pacientes 28/135 (20%) contaban con diagnóstico exclusivo de vasculitis. Figura 4.

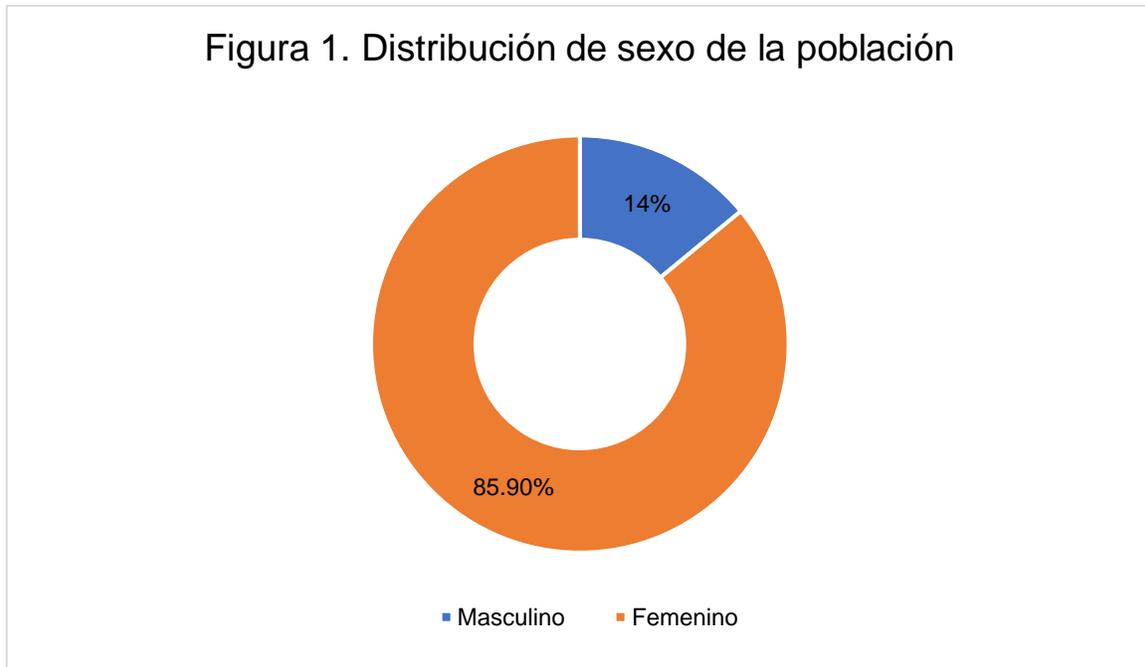


Figura 1. Gráfico de distribución por sexo de pacientes con vasculitis. Muestra total n: 135 pacientes, 116/135 (85.9%) mujeres , 19/135 (14%) hombres.

Figura 2. Factores de riesgo para VHC

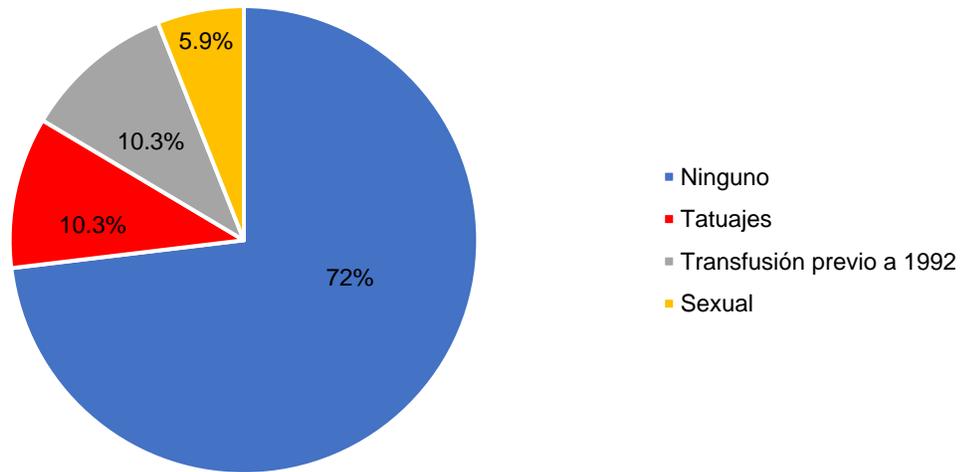


Figura 2. Gráfico circular de 360 grados con factores de riesgo para infección por virus de hepatitis C. Muestra total n:135: Ningún factor de riesgo 98/135 (72%), Tatuajes 14/135 (10.3%), Transfusión previo a 1992 14/135 (10.3%), Factor de riesgo para vía de transmisión sexual 8/135 (5.9%).

Figura 3. Tipo de vasculitis

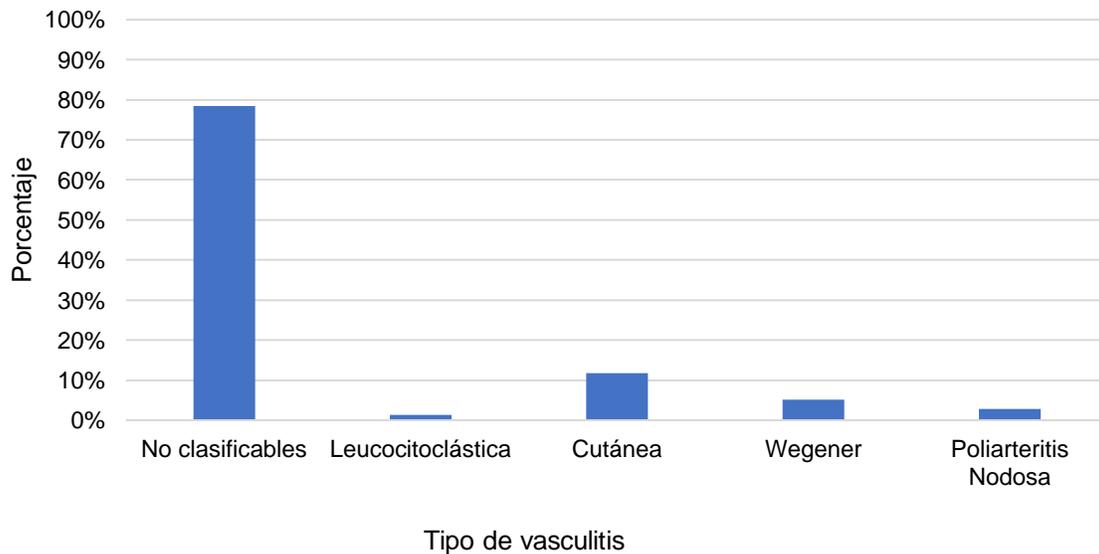


Figura 3. Gráfico de barras que representa el porcentaje de tipo de vasculitis vasculitis no clasificables 106/135 (78.5%), vasculitis leucocitoclástica 2/135 (1.4%), vasculitis cutánea 16/135 (11.8%), vasculitis de Wegener 7/135 (5.1%), vasculitis tipo poliarteritis nodosa 4/135(2.9%).

FIGURA 4. DIAGNÓSTICO DE SEGUIMIENTO EN REUMATOLOGÍA

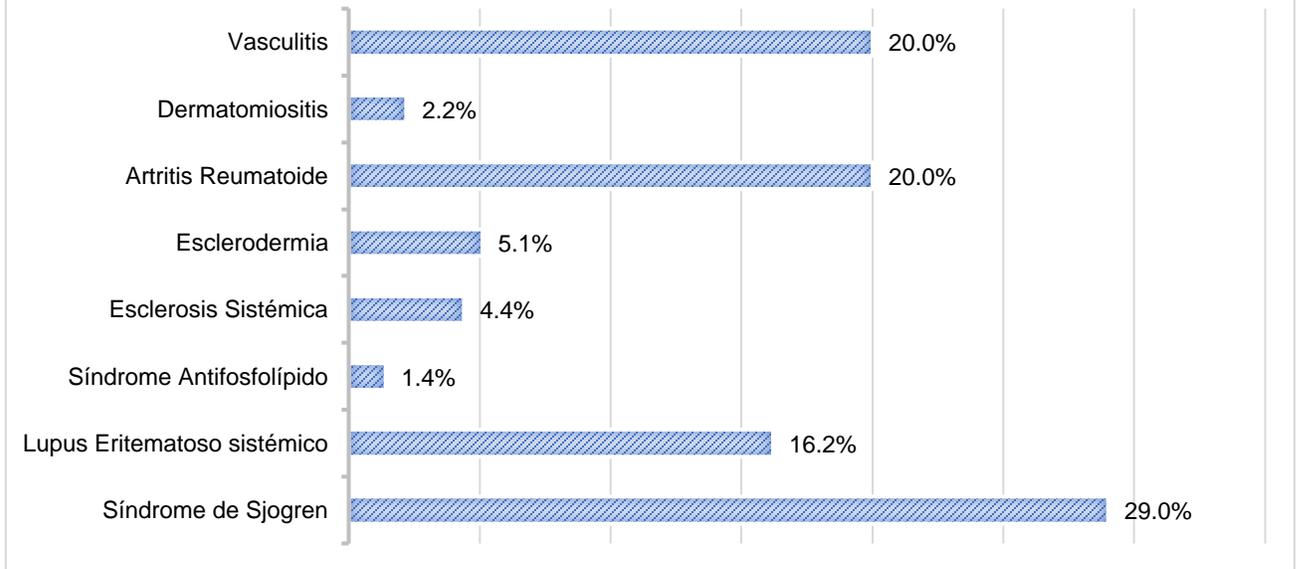


Figura 4. Gráfico de barras que representa el porcentaje del tipo de diagnóstico de base en seguimiento en el servicio de Reumatología: Síndrome de Sjogren 40/135 (29%), Lupus Eritematoso sistémico 22/135 (16.2%), Síndrome Antifosfolípidos 2/135 (1.4%), Esclerosis Sistémica 6/135 (4.4%), Esclerodermia 7/135 (5.1%), Artritis Reumatoide 27/135 (20%), Dermatomiositis 3/135 (2.2%), Vasculitis 28/135 (20%).

DISCUSIÓN

La infección por virus de Hepatitis C se ha convertido en un problema de salud reconocido a nivel mundial, por lo que se han planteado estrategias globales con el fin de buscar la erradicación de la infección como una meta sanitaria. La Organización Mundial de la Salud se propone un ambicioso plan para erradicar las hepatitis virales para el 2030 por lo que con el fin de lograr la meta se busca identificar poblaciones de riesgo para encontrar a la mayoría de pacientes infectados para ampliar el acceso a tratamiento con fin curativo como pudieran ser los antivirales de acción directa. El objetivo del tratamiento de las personas infectadas por el VHC es prevenir la enfermedad, reducir la mortalidad tanto por causas relacionadas a cirrosis como por carcinoma hepatocelular.

Debido a que la mayoría de los pacientes con hepatitis C desconoce que está infectado y en muchas ocasiones se considera que la infección por VHC es asintomática es que resulta un reto identificar a los pacientes que actualmente no están considerados dentro de los grupos de riesgo.

Este es el primer estudio en México en caracterizar a una población que padece vasculitis, manifestación extrahepática más común lo que permite conocer la prevalencia en este grupo especial de pacientes. Se realizaron 135 pruebas rápidas en este grupo de pacientes de las cuales 2 resultaron positivas confirmándose en ambos casos con carga viral cuantitativa con lo que se calcula una prevalencia de 1.4% en este grupo de pacientes, tomando en cuenta que la prevalencia estimada de infección por VHC en la población general de México es de 0.3-0.5% resulta evidente que la prevalencia en este grupo es mayor que lo reportado en población general. La importancia de haber confirmado la infección por VHC con carga viral

cuantitativa recae en la posibilidad de una prueba rápida falsa positiva por la producción de autoanticuerpos.

En particular en los dos casos positivos que resultaron positivos eran del sexo femenino de 29 y 32 años respectivamente, ninguno contaba con otro factor de riesgo para VHC; una de las pacientes presentaba vasculitis tipo Poliarteritis nodosa que corresponde a vasculitis de vasos de mediano calibre de acuerdo al consenso de Chapel Hill (2012) de 1 año de evolución desde el momento del diagnóstico, afección sistémica y tratada previamente con terapia inmunosupresora tanto con esteroides como metotrexate. El otro caso que resultó positivo presentaba vasculitis de pequeño calibre de acuerdo al consenso de Chapel Hill (2012) de 10 años de evolución, contaba con diagnóstico de seguimiento en Reumatología de Lupus Eritematoso sistémico, la vasculitis que presentaba era de afección sistémica y tratada previamente con terapia inmunosupresora con base en esteroides orales.

En el análisis general de los pacientes con vasculitis la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino que corresponde con lo reportado en la mayoría de las enfermedades autoinmunes.

En lo que respecta a otros factores de riesgo para infección por VHC el 72% no contaban con ningún factor de riesgo, los siguientes factores de riesgo más común fueron la presencia de tatuajes y transfusión previa a 1992 sin embargo ninguno de los dos casos positivos presentó ningún factor de riesgo para VHC.

El tipo vasculitis que presentaban los pacientes eran en un 78.5% vasculitis que no cumplían criterios tanto serológicos como clínicos para clasificarlos de acuerdo las

guías actuales propuestas por el colegio de Reumatología y de la misma forma el 82% presentaban vasculitis localizada.

En lo que respecta a otros diagnósticos de base y aunque en particular de los dos casos que resultaron positivos solo uno contaba con diagnóstico de base de Lupus Eritematoso Sistémico, pudiera resultar novedoso analizar la prevalencia de VHC en el grupo de pacientes con síndrome de Sjogren ya que en comparación con el diagnóstico de vasculitis resulta mayor el volumen de pacientes bajo este diagnóstico.

Tomando en cuenta que la vasculitis es una patología que puede afectar diferentes órganos y sistemas en nuestro estudio la manifestación más común fue la cutánea seguido de afección renal.

Además de los fines de investigación que competen a este estudio de prevalencia, los pacientes tuvieron acceso a clínica de hígado del Hospital General de México en el cual recibieron tratamiento en forma oportuna.

Limitaciones

Dentro de las limitantes que contamos con nuestro estudio es que a pesar de que los resultados presentados corresponden a una prueba piloto y que se espera reclutar una población mayor para darle mayor validez a los resultados, la población con vasculitis en la consulta de Reumatología resultó menor a lo esperado y en ocasiones no reunían los criterios de inclusión para ser incluidos en el estudio. Al momento de presentar estos resultados los pacientes que resultaron positivos aún no completan tratamiento antiviral de acción directa por lo que resultaría interesante

evaluar post hoc si la vasculitis remitió posterior al tratamiento antiviral de acción directa.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infección por Virus de hepatitis C en pacientes que cuentan con vasculitis primaria es mayor a lo reportado en la población mexicana en general, al ser parte de las manifestaciones extrahepáticas del VHC los pacientes con manifestaciones reumatológicas deben ser considerados como población de alto riesgo para padecer VHC y por lo tanto se recomienda el escrutinio con prueba serológica rápida al momento de la primer consulta reumatológica en todos ellos, si es positiva debe de inmediato confirmarse con carga viral para ser incluidos en un programa oportuno de acceso a tratamiento antiviral.

Referencias

1. PetruzzIELlo, A., Marigliano, S., Loquercio, G., Cozzolino, A., & Cacciapuoti, C. (2016). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World journal of gastroenterology*, 22(34), 7824–7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824
2. Informe mundial de la OMS sobre Virus Hepatitis C 2018
3. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, *et al.* Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Publica Mex* 2007
4. Dehesa Violante M, *et al.* Prevalencia del virus de hepatitis C en pacientes mexicanos. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72(4) : 334-348.
5. The American Association for the Study of the Liver and The Infectious Disease Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, *et al.* Extrahepatic. manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum* 1999; 42(10):2204-12.
7. Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3(1): 3–14.
8. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculities. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan. 65(1):1-11.
9. Cacoub, Patrice *et al.* Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):950-5

10. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Zignego AL. Hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(47):8910-8915. doi:10.3748/wjg.v19.i47.8910.
11. Agmon-Levin N, Ram M, Barzilai O, *et al*. Prevalence of hepatitis C serum antibody in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009;32(3-4):261-6.
12. M. Ramos-Casals. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Reumatol Clin*. 2009;5(2):71–75
13. Tang, Weiming *et al*. “Diagnostic Accuracy of Tests to Detect Hepatitis C Antibody: A Meta-Analysis and Review of the Literature.” *BMC Infectious Diseases* 17.Suppl 1 (2017): 695. *PMC*. Web. 16 Aug. 2018.
14. Barbosa VS, Silva NA, Martins RM. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(5):801-5.
15. Ramos – Casals M, Muñoz S, Medina F, *et al*. Systemic autoimmune disease in patients with hepatic C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol*. 2009 Jul;36(7):1442-8
16. Barbosa, V.S., Silva, N.A. da, & Martins, R.M.B, *et al*. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res*. 2005, 38, n. 5, p. 801-805.
17. Tampaki M *et al*. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014 September 21; 20(35): 12372-12380

Anexo 1 Hoja de consentimiento informado

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Página 1 de 2

Se le solicita que lea el presente documento para asegurarnos que está informado de la naturaleza de este estudio de investigación médica y de cómo participará en él, si es que consiente en hacerlo. El reglamento de las "buenas prácticas clínicas" requiere del consentimiento informado antes de que inicie su participación en este estudio para que pueda entender la naturaleza, beneficios y riesgos de su participación y decidir participar o no de manera libre e informada. Al firmar la forma de consentimiento indicará que ha sido informado y que otorga su consentimiento.

TÍTULO DEL PROYECTO "Estudio para determinar la prevalencia de infección por virus de Hepatitis C en pacientes con vasculitis"

El proyecto de investigación corresponde a: **Investigación con riesgo mínimo.**

Objetivo y realización

Se le invita a participar en "Estudio para determinar la prevalencia de infección por virus de Hepatitis C en pacientes con vasculitis" cuyo objetivo es conocer la prevalencia de virus hepatitis C en pacientes que consultan el servicio de Reumatología por vasculitis (es decir determinar cuántas personas con vasculitis están enfermas de Hepatitis C).

Justificación

La justificación de su participación en este proyecto de investigación es que la vasculitis representa la manifestación extrahepática más común del virus de Hepatitis C (es decir signos o síntomas además de los presentes en el hígado como consecuencia de la infección por el virus de Hepatitis C).

Realización

Participarán pacientes que acuden a la consulta externa Reumatología y dentro de la clínica de Vasculitis del Hospital General de México. La duración aproximada por participación por paciente es de 5 minutos. Para poder participar en este estudio deberá tener más de 18 años y ser paciente del Hospital General de México con diagnóstico de vasculitis. Dentro de su participación únicamente se realizará una prueba rápida de Virus de Hepatitis C, esta prueba se realizará de manera gratuita y su realización consiste en punción digital (es decir un piquete en el dedo), y se obtendrá UNA GOTA de sangre la cual se colocará en una tira reactiva (es decir una tira de papel que reacciona al contacto con la sangre). La tira cambiará presentando una línea en caso de ser negativa, y dos líneas en caso de ser positiva, se interpretará de manera inmediata de la prueba y se le dará a usted el resultado al momento.

Molestias y riesgos esperados

Molestias y riesgos esperados derivados de la prueba: dolor leve al momento y en sitio de punción (equivalente al dolor por punción para determinación de glucometría capilar es decir el equivalente al dolor cuando "se toma el azúcar en sangre").

Beneficios que puedan obtenerse

En caso de resultar positiva se referirá a la consulta de Clínica de Hígado dentro del Hospital General de México para la confirmación del diagnóstico y en caso de ser positivo continuará seguimiento en Clínica de Hígado para integrarse a algún programa de acceso oportuno a tratamiento con agentes antivirales directos (es decir medicamentos como tratamiento del virus) con el fin de lograr la cura virológica (es decir curar la infección por el virus) y alcanzar un pronóstico favorable para la función y la vida.

Procedimientos alternativos

Dentro de las alternativas que pudieran existir al método diagnóstico actual es la carga viral cuantitativa para virus hepatitis C. (es decir una prueba de sangre confirmatoria de la cantidad de partículas del Virus de Hepatitis C).

Contacto y aclaración de dudas

En caso de preguntas o dudas acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación podrá contactar en cualquier momento a la Dra. Fátima Higuera de la Tijera teléfono 5538948639 o a la Dra. Karla Soto Hernández en el teléfono 5545889721 así como notificar inmediatamente en caso de cualquier mala atención relacionada con la investigación. Al firmar esta forma usted no ha cedido ninguno de los derechos legales a los cuales de otro modo tendría como participante en un estudio de investigación. Para cualquier duda relacionada con sus derechos como paciente puede usted comunicarse con Dra. María del Carmen Dubon Peniche, presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono local: (01 55) 2789 2000 Ext. 1164.

CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Página 2 de 2

TITULO DEL PROYECTO “Estudio para determinar la prevalencia de infección por virus de Hepatitis C en pacientes con vasculitis”

Participación

Existen circunstancias bajo las cuales su participación en este estudio puede suspenderse. Su participación en este estudio de investigación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin perjuicio, sanción o pérdida de beneficios.

Seguridad y confidencialidad

A menos que lo exija la ley, sólo tendrán acceso a los datos confidenciales que lo identifican por su nombre la Dra. Fátima Higuera de la Tijera y el equipo que realizará los estudios, así como el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México.

Compromiso

Se ofrece por parte del investigador compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, disponibilidad de opciones terapéuticas y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación. Si existen gastos adicionales respecto al diagnóstico confirmatorio éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Consentimiento y liberación

Antes de otorgar mi consentimiento al firmar esta forma, he leído las () páginas de este consentimiento, he sido informado(a) en lenguaje claro y sencillo y he comprendido los métodos y medios de mi participación, riesgos, beneficios, inconveniencias, peligros y efectos adversos que pueden presentarse por la realización de estos.

Fecha:

(dd/mm/aaaa)

Nombre y firma sujeto de investigación	Nombre, relación con el sujeto y firma testigo 1	Nombre, relación con el sujeto y firma testigo 2

He comentado este proyecto con el participante autorizado utilizando un lenguaje que se entienda y apropiado. Creo que he informado por completo al paciente de la naturaleza de este estudio y de sus posibles beneficios y riesgos, y considero que el paciente del estudio entendió esta explicación.

Fecha

(dd/mm/aaaa)

Dra. Fátima Higuera de la Tijera- Investigadora principal