

11227
126



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.
FACULTAD DE MEDICINA.



Hospital Regional 1° de Octubre.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado

“ Hepatitis C, Respuesta al tratamiento con Interferón Alfa y Ribavirina y
Seguimiento de pacientes en el hospital 1° de Octubre ISSSTE ”

Tesis de Postgrado para obtener la titulación en el curso de especialización de
Medicina Interna.

Investigador Responsable: Dr. Vicente López Trejo.

Asesores: Maestro en Ciencias José Vicente Rosas Barrientos.

Dr. Arturo Serrano López. Jefe de Servicio de Medicina Interna.

México, Distrito Federal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

[Handwritten signature]

Dr Octavio Curiel Hernández
Profesor Titular del Curso de especialización en Medicina Interna
Hospital Regional 1º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

[Handwritten signature]

Maestro en Ciencias José Vicente Rosas Barrientos
Asesor de Tesis
Hospital Regional 1º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

[Handwritten signature]

Dr Arturo Serrano López
Jefe de Servicio de Medicina Interna
Asesor de Tesis
Hospital Regional 1º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

[Handwritten signature]



Dr Enrique Nuñez González
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital Regional 1º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado



I.P.S.S.T.E.
SUBDIRECCIÓN MÉDICA

04 SEP 2002

[Handwritten signature]

Dr Alejandro Mondragón Sánchez
Jefe de Investigación
Hospital Regional 1º de Octubre
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE.

I. Título	1
II. Resumen	2
III. Summary	3
IV. Introducción	4
V. Antecedentes	5
VI. Descripción de la estructura viral	7
VII. Cuadro clínico de la hepatitis	9
VIII. Pruebas diagnósticas	11
IX. Material y métodos	22
• Diseño general del estudio	22
• Justificación	22
• Hipótesis	22
• Tipo de Investigación	22
• Criterios de Inclusión	22
• Criterios de Exclusión	23
• Criterios de eliminación	23
• Análisis estadístico	23
X. Resultados	24
XI. Discusión	26
XII. Conclusiones	29
XIII. Referencias	30

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.	30	
II.	Anexos	33
III.	Abreviaturas	33
IV.	Tablas	34
	• Tabla 1 Características básicas de hepatitis C	34
	• Tabla 2 Análisis estadístico	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TÍTULO.

**“ Hepatitis C, Respuesta al tratamiento con Interferón Alfa y Ribavirina y
Seguimiento de pacientes en el hospital 1º de Octubre ISSSTE ”**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DEDICATORIA.

A mi **MADRE**, porque fuiste parte fundamental
en mi formación como médico, y por la semilla
que sembraste en mí, de amor
por mis semejantes

A mi **ESPOSA**; por ayudarme a subir la cuesta
en esta carrera, sabes bien que sin tu ayuda
nunca lo hubiera logrado

A mis **HIJOS**, Porque ustedes dos son
mi motivación y porque ustedes me
hicieron recordar la inocencia
de la niñez

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS:

Al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado:

Por permitirme realizar mis estudios de postgrado, en el Hospital Regional 1º de Octubre, siendo parte fundamental en mi formación como especialista

A mis maestros:

Dr José Antonio Bautista, Dra Marisa Serpa, Dr Gustavo Tehuitzil, Dr Alfredo Reyes, Dra Maria Luisa Osnaya, Dra Maribel Sánchez, a todos ustedes, gracias por interesarse un poco en mi vida y ayudarme a superarme día a día

A mis asesores de tesis.

M en C José Vicente Rosas Barrientos y Dr Arturo Serrano López, por su apoyo para la realización de esta investigación y el deseo que tienen los dos de siempre ayudar a incondicionalmente a los demás Gracias maestros

A mis familiares:

A mis hermanas **Mayra** y **Guadalupe** las amo a las dos, al recuerdo de mi tía Frine Trejo, a tu tía Juana Trejo, a mi tío Domingo, a mi suegra Julia y al eterno recuerdo de mi suegro Alberto Noé, a mis Primos y cuñados, gracias a todos por ayudarme a ser feliz

A mis amigos:

A Karla Elizabeth Galicia, Ricardo Hernández, Juan Manuel Avalos, Roberto Medecigo, Carlos Pliego, Ilana Valdivia, Francisco Carrillo, Alejandro Ibarra, Elide Vera, Filiberto Carmona, Luis Amescua, Mariana González, Elide Vera, Quien dijo que no se podían hacer amigos en la residencia

TÍTULO.

**“ Hepatitis C, Respuesta al tratamiento con Interferón Alfa y Rivabirina y
Seguimiento de pacientes en el hospital 1º de Octubre ISSSTE ”**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN.

La hepatitis por virus de hepatitis C, es un padecimiento que responde de manera adecuada al tratamiento con interferón alfa, sobre todo si se asocia a ribavirina. Para conocer la respuesta terapéutica es importante medir la disminución de transaminasas, reportado en la literatura mundial como el principal parámetro de respuesta terapéutica. En nuestro hospital estamos utilizando dicha combinación de fármacos. Para comprobar el éxito terapéutico realizaremos mediciones periódicas de transaminasas después de iniciado el tratamiento con este fármaco.

Objetivo: Describir la respuesta que existe al tratamiento combinado de interferón alfa 2b con ribavirina, como tratamiento inicial para la hepatitis tipo C, mediante la medición de transaminasas.

Diseño del estudio: El tipo de investigación fue de tipo retrospectivo, mediante la revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis C.

Tamaño de la muestra: El estudio estuvo planeado para el total de pacientes captados en el servicio de Medicina Interna, obteniéndose un total de 21 pacientes captados con diagnóstico de probable hepatitis C.

Resultados: La disminución de transaminasas en pacientes tratados con Interferón alfa y ribavirina tuvo una $p = 0.267$, la cual tuvo significancia clínica, pero no estadística.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY.

The hepatitis type C, is a disease that responds to the double treatment with interferon alpha and ribavirina. The aminotransferasas decrease is the most important parameter in this therapy. Its mensuration offers us degree of therapeutic succes.

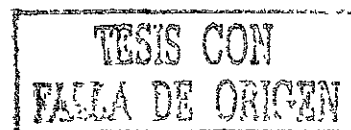
In this hospital we used both drugs and made periodic mensurations of plasmatic aminotransferasas after beginning the treatment.

Objetivo: To describe the effect of the combined treatment of interferon alpha 2b and ribavirina, in hepatitis C, by means of the aminotransferasas mensurations in the beginning of the study and after a treatment periodic.

Design: This is a retrospective study using a complete account of hepatitis C patient's files. The statistical analysis was made with non parametric tests.

Size: We obtain a total of 39 patients in the Internal Medicine service with diagnosis of probable hepatitis C.

Results: the aminotransferasas decrease show no significative differences ($p=0.267$ and $p=0.276$) after a period of treatment in patients with hepatitis C.



INTRODUCCIÓN:

La hepatitis por virus tipo C, es una enfermedad crónica y en la actualidad solo contamos con la administración de varios tipos de interferones combinados con la administración de ribavirina, el objetivo principal de este tratamiento es sino la curación, disminuir la progresión de la enfermedad hacia la cirrosis hepática

Aunque se ha intentado medir de varias formas la respuesta terapéutica al tratamiento a la fecha la mayoría de los autores dan preponderancia a la medición seriada de las aminotransferasas y en algunas ocasiones a la comparación histológica previa al tratamiento y al finalizar el mismo

En nuestro hospital contamos con este esquema terapéutico desde hace aproximadamente 3 años, pero no fue hasta hace 2 años cuando se instala de manera protocolizada el manejo terapéutico de esta enfermedad, por esto el objetivo de este trabajo fue evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento con interferón alfa 2 b combinado con ribavirina

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES.

La infección por virus de la hepatitis C, se estima ha afectado aproximadamente a 170 millones de personas alrededor del mundo, representando así una verdadera pandemia viral (1)

Durante la década de los setenta la probabilidad de adquirir una hepatitis tras una transfusión sanguínea era del 10% y del total de los casos un 5 al 10% correspondía al virus de la hepatitis B, el 90 al 95% restante se clasificaba como hepatitis no A no B. Al final de la década de los ochenta y principios de la década de los noventa, la aplicación primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B (aminotransferasa de alanina ALT) y anti HBc. Y posteriormente, cuando se descubrió el VHC, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-VHC, redujo aún más la frecuencia de hepatitis asociada a transfusión.

Un análisis prospectivo realizado entre 1986 y 1990, demostró el descenso en la tasa de hepatitis desde un 3.8% de tasa inicial, hasta 1.5% tras introducir marcadores indirectos y hasta 0.6% tras la aparición del análisis para el anti-VHC de primera generación. La introducción de análisis de anti-VHC de segunda generación ha reducido la frecuencia de hepatitis C postransfusional a niveles casi indetectables.

En 1989 apareció el primer trabajo sobre un nuevo agente viral denominado Virus de la Hepatitis C (VHC). Del estudio comparado con otros genomas virales conocidos se dedujo su relación con la familia de los Flavivirus. El desarrollo de un test de diagnóstico para detectar anticuerpos frente a él ya ha clasificado la mayoría de las hepatitis postransfusionales (NANB) y otras muchas como **hepatitis por Virus C** (HVC).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante esa misma década de los ochenta se demostró que la hepatitis C, no solo se transmitía vía transfusional, sino que otras vías podían ser: autoinyección de drogas por vía intravenosa, exposición laboral a la sangre y mediante hemodiálisis (2)

La identificación del virus de la hepatitis C (VHC) como una causa de hepatitis no A no B representa una técnica de medicina molecular moderna

EPIDEMIOLOGIA:

La infección por virus de hepatitis C prevalece en todo el mundo, pero el número mayor de infecciones ha sido reportado en Egipto tal vez, por el uso de terapia antischistosomal lo que ha contribuido a la prevalencia de anticuerpos contra VHC en varias regiones. En Estados Unidos los anticuerpos contra VHC se han detectado en un 1.4% de la población general y en 0.1 a 0.7% de donadores sanguíneos voluntarios. La prevalencia de la enfermedad en el Reino Unido no se conoce con exactitud, pero se estima ocurre entre 0.01% a 1% de la población (8). La hepatitis C se transmite principalmente a través de sangre contaminada y menos efectivamente a través de fluidos corporales como son, Saliva, orina, semen y fluido ascítico. Los factores de riesgo para la transmisión son; uso de drogas intravenosas, transfusión de hemoderivados, hemodiálisis, tatuajes, contacto sexual de alto riesgo y transplante de órganos. Sin embargo en 40 a 50% de los pacientes con infección por VHC no se identifican factores de riesgo parenterales y el mecanismo de transmisión en estas personas permanece desconocido, se ha sugerido algún modo de transmisión por artrópodos, dada la homología estructural con virus de la familia de los flavivirus tales como el dengue y la fiebre amarilla (1,2)

La transmisión madre-hijo a través de placenta es más frecuente en mujeres con concentraciones de RNA mayores de 10 genomas por ml

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCION DE LA ESTRUCTURA VIRAL:El virus de la hepatitis C pertenece a un miembro de la familia de los Flaviviridae la cual incluye flavivirus y pestivirus y son pertenecientes a un grupo de virus llamado arbovirus (3) Se conocen por lo menos 6 genotipos de VHC y más de 50 subtipos. Los genotipos 1b, 2a y 2b son comunes en Japón y Taiwan; el genotipo 3 se ha descrito en Tailandia, norte de Europa y Australia, el genotipo 4 predomina en medio oriente, el genotipo 5 es más común en Sudáfrica y el genotipo 6 se ha reportado con mayor frecuencia en Hong Kong, Al Sur de los Estados Unidos y en México, el genotipo más común es el 1 b (3,4) Esto de particular interés en la significancia biológica de la hepatitis C, ya que los diferentes genotipos pueden responder de diferente manera al Interferón alfa (4)

El virión contiene un genoma de RNA que consiste en e 9376 nucleótidos con una estructura poliproteica de cerca de 3000 aminoácidos, su nucleocapside es de simetría icosaédrica. La proteína estructural del VHC incluye la proteína core y dos glucoproteínas de cubierta E1 y E2. Las proteínas no estructurales incluyen proteasas (NS2/3 y NS3), helicasa (NS3) y polimerasa dependiente de RNA (NS5b) y realizan varias funciones esenciales para el ciclo de vida viral.

La extracción del virus a partir de plasma mediante disolventes lipídicos inactiva al virus, indicando que los lípidos son una parte esencial de su estructura.

Se ha descrito su secuencia completa la cual contiene una única zona de lectura (ORF) que codifica una poliproteína precursora de 3011 aminoácidos, que posteriormente es fragmentada en diferentes polipéptidos estructurales y funcionales. Igual que los otros flavivirus el genoma del VHC tiene en la posición 5' una región que codifica las proteínas de la partícula viral (proteínas estructurales) y otra hacia el extremo 3' que

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

codifica proteínas enzimáticas (proteínas funcionales que no forman parte de la estructura viral)

REGION 5' NO CODIFICANTE

Más allá del extremo 5' del genoma existe una pequeña secuencia de unas 34 bases que no expresa proteínas (región no codificante, 5'UTR) y que es la zona más conservada (98 % de igualdad) en todos los tipos de virus aislados. Esta homogeneidad de 5'-UTR hace presumir que contiene información de elementos reguladores para la traslación y también para la replicación y empaquetamiento del virus. Casi con certeza las mutaciones a este nivel son letales para el virus y no son toleradas.

REGION CODIFICANTE

- Región estructural:

En esta región tenemos los genes C, E1 y E2. El gen C codifica una proteína de unos 191 aa que forma la nucleocápside, se denomina p22 (antígeno c22).

Está altamente conservada en diferentes genotipos. Los genes E1 y E2, este último bautizado inicialmente como NS1, codifican las proteínas de la envoltura viral. E1 es el responsable de una glucoproteína de 192 aa (antígeno gp33). E2 responde de la traslación de otra glucoproteína de 327 aa (antígeno gp70), muy variable y que parece ser el blanco de los anticuerpos neutralizantes.

- Región no estructural

Contiene los genes NS2, NS3, NS4 y NS5 que como se comentó codifican proteínas funcionales cada una con diferentes cometidos. VHC no produce ADNs intermediarios de la replicación ni se ha encontrado material genético integrado en el genoma del huésped desconociéndose hasta este momento el mecanismo oncogénico de este virus.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIVERSIDAD GENETICA

La variabilidad de los genomas ARN es consustancial con la infidelidad de copia de sus ARN polimerasas. La comparación entre los genomas de VHC ha mostrado una considerable variabilidad en las regiones de la envoltura (E) y en las no estructurales (NS), mientras que la 5' no codificante (5'-UTR) y en mucho menor grado, la región del core están altamente conservadas. Fundamentalmente han existido dos iniciativas serias de clasificación que han sido sucesivas. Una se basaba en las descripciones de los grupos japoneses que agrupaba a los diferentes virus aislados en tres grupos (I, II y III) con la posibilidad de ampliación a un cuarto y otra, la más actual, se basa en las pequeñas diferencias encontradas sobre 5'-UTR, que han dado lugar a un nuevo árbol definido por Simmonds y cols en 1993 y que agrupa la mayoría de aislados conocidos.

CUADRO CLINICO DE LA HEPATITIS C.

- **Infección aguda**

En los Estados Unidos se ha estimado que 21% de todos los casos de hepatitis viral aguda son secundarios a virus de hepatitis C (2)

Como regla general la primoinfección es asintomática en el 90-95% de los casos. Las formas agudas suelen ser poco habituales (10%) y escasamente graves. El periodo de incubación se estima entre 2 y 26 semanas aunque en el 80-90% de los infectados los síntomas aparecen entre las 4 y 10 semanas (en promedio 50 días); la incubación de las postransfusionales es más corto. El cuadro clínico de la forma aguda es similar al de otras hepatitis, pero el virus C no suele producir ictericia y el nivel de ALT suele ser igualmente más bajo y generalmente fluctuante, alcanzando su máximo nivel entre los 30 - 60 días postinfección y en coincidencia con la inflamación aguda del hígado.

DIVERSIDAD GENETICA

La variabilidad de los genomas ARN es consustancial con la infidelidad de copia de sus ARN polimerasas. La comparación entre los genomas de VHC ha mostrado una considerable variabilidad en las regiones de la envoltura (E) y en las no estructurales (NS), mientras que la 5' no codificante (5'-UTR) y en mucho menor grado, la región del core están altamente conservadas. Fundamentalmente han existido dos iniciativas serias de clasificación que han sido sucesivas. Una se basaba en las descripciones de los grupos japoneses que agrupaba a los diferentes virus aislados en tres grupos (I, II y III) con la posibilidad de ampliación a un cuarto y otra, la más actual, se basa en las pequeñas diferencias encontradas sobre 5'-UTR, que han dado lugar a un nuevo árbol definido por Simmonds y cols en 1993 y que agrupa la mayoría de aislados conocidos.

CUADRO CLINICO DE LA HEPATITIS C.

- **Infección aguda**

En los Estados Unidos se ha estimado que 21% de todos los casos de hepatitis viral aguda son secundarios a virus de hepatitis C (2)

Como regla general la primoinfección es asintomática en el 90-95% de los casos. Las formas agudas suelen ser poco habituales (10%) y escasamente graves. El periodo de incubación se estima entre 2 y 26 semanas aunque en el 80-90% de los infectados los síntomas aparecen entre las 4 y 10 semanas (en promedio 50 días); la incubación de las postransfusionales es más corto. El cuadro clínico de la forma aguda es similar al de otras hepatitis, pero el virus C no suele producir ictericia y el nivel de ALT suele ser igualmente más bajo y generalmente fluctuante, alcanzando su máximo nivel entre los 30 - 60 días postinfección y en coincidencia con la inflamación aguda del hígado.

Cuadros más intensos no suelen ser habituales (5%) y dependen en gran parte de la dosis infectiva. Las formas fulminantes son muy poco frecuentes (1,2,6)

- **Infección crónica**

Aunque la resolución definitiva de la enfermedad es posible (10 - 15 % de los casos), lo más frecuente en cualquiera de sus formas clínicas es la evolución a la cronicidad. La proporción de pacientes con infección aguda por virus C que se transforman en infecciones crónicas se estima que es un 60-70%. Si la infección ha sido adquirida por transfusión, la cronicidad es la norma en el 50-70% de los infectados, mientras que en los casos esporádicos estas cifras descienden a rangos del 15- 30%. Sólo el 40-60% de los pacientes con infección crónica desarrollan hepatitis. La situación puede variar desde un estado asintomático sin daño hepático hasta una forma clínica de hepatitis rápida que en poco tiempo, 8 o 10 años, produce cirrosis. Lo habitual es que esta evolución se haga en un periodo de 20 o 30 años. La práctica repetida de biopsias hepáticas muestra una gran heterogeneidad entre los pacientes infectados crónicamente por VHC. En algunos casos las lesiones se mantienen estables durante años, en otros empeoran progresivamente y en otros alternan fases de empeoramiento y de mejoría. La progresión a cirrosis parece producirse de forma gradual, por lo que la proporción de pacientes cirróticos aumenta con el paso de los años. No se han comprobado diferencias claras en la evolución entre los pacientes con hepatitis por VHC adquirida por transfusión y la de adquisición esporádica (9)

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por VHC se mantienen casi imperceptibles a lo largo de los años. La mayoría de los pacientes siguen libres de síntomas o con mínimas molestias inespecíficas que rara vez interfieren con su actividad cotidiana. Esta ausencia de síntomas se comprueba no sólo en los pacientes

que presentan lesiones hepáticas estables y mínimas sino también en los que progresan a la cirrosis, por lo que permanecer asintomático no garantiza una evolución favorable

La gran mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma asociado al VHC padecen cirrosis. Sin embargo, aproximadamente un 3% de los hepatocarcinomas se desarrollan sobre hígados no cirróticos. A pesar de la ausencia de integración de este virus, estos datos hacen pensar en la existencia de un efecto oncogénico directo del VHC. El intervalo entre la infección por VHC y la aparición del hepatocarcinoma es de 7 a 25 años (6)

Es posible que la aparición de mutantes escapen a la vigilancia del sistema inmune y esto explique en muchos casos la persistencia de la infección (2,3,6)

La hepatitis C también se ha asociado con varios síndromes intra y extrahepáticos. porfiria cutánea tardía, sialadenitis focal linfocítica, úlceras de Mooren, crioglobulinemia tipo II y glomerulonefritis membranoproliferativa (1,2)

PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA DETECTAR VHC.

Podemos dividir las pruebas de diagnóstico en dos grupos

- Las que ponen de manifiesto **anticuerpos** frente a diferentes antígenos constitutivos del virus o frente a proteínas producidas en su proceso de replicación. Su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado el virus. De ninguna manera significa **únicamente** infección por VHC
- Las que detectan **componentes del virus** y que por tanto, su positividad, es expresión de la presencia del virus y de infección (6)

que presentan lesiones hepáticas estables y mínimas sino también en los que progresan a la cirrosis, por lo que permanecer asintomático no garantiza una evolución favorable

La gran mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma asociado al VHC padecen cirrosis. Sin embargo, aproximadamente un 3% de los hepatocarcinomas se desarrollan sobre hígados no cirróticos. A pesar de la ausencia de integración de este virus, estos datos hacen pensar en la existencia de un efecto oncogénico directo del VHC. El intervalo entre la infección por VHC y la aparición del hepatocarcinoma es de 7 a 25 años (6)

Es posible que la aparición de mutantes escapen a la vigilancia del sistema inmune y esto explique en muchos casos la persistencia de la infección (2,3,6)

La hepatitis C también se ha asociado con varios síndromes intra y extrahepáticos. porfiria cutánea tardía, sialadenitis focal linfocítica, úlceras de Mooren, crioglobulinemia tipo II y glomerulonefritis membranoproliferativa (1,2)

PRUEBAS DIAGNOSTICAS PARA DETECTAR VHC.

Podemos dividir las pruebas de diagnóstico en dos grupos

- Las que ponen de manifiesto **anticuerpos** frente a diferentes antígenos constitutivos del virus o frente a proteínas producidas en su proceso de replicación. Su positividad indica que el paciente estuvo o está infectado el virus. De ninguna manera significa **únicamente** infección por VHC
- Las que detectan **componentes del virus** y que por tanto, su positividad, es expresión de la presencia del virus y de infección (6)

DIAGNÓSTICO SEROLOGICO. DETECCION DE ANTICUERPOS

La variedad de proteínas producidas durante el proceso de replicación del VHC produce una respuesta serológica muy variada frente a él. No ha podido encontrarse una relación precisa entre los diferentes patrones de respuesta inmune y el estadio biológico o clínico de la infección. Únicamente sabemos con certeza que los anticuerpos frente al core (antígeno c22-c) y NS3 (c33-c) son los primeros en aparecer en los cuadros de primoinfección.

PRUEBAS SEROLOGICAS DE RASTREO

Los métodos ELISA son los que están en uso. Contienen una mezcla de péptidos sintéticos o recombinantes, o una combinación de ambos, frente a los que se miden los anticuerpos IgG que tiene la muestra. Cuando se indica que un suero es reactivo con esta metodología se está diciendo que tiene anticuerpos frente a alguno o todos los antígenos empleados en la prueba, pero no sabemos frente a cuál o cuales. Las pruebas serológicas han evolucionado con el tiempo mejorando su sensibilidad y especificidad (8). En la actualidad las diferentes marcas poseen diferentes mezclas de antígenos y son considerados de "3ª generación". Todas poseen antígenos derivados de la nucleocápside (c22-3), de la región no estructural NS3/NS4 (c33-c, c100-3, C200) y de alguna parte de NS5. Con el empleo de estas pruebas se ha acortado el periodo de ventana de las primoinfecciones a unas 4 semanas y en el 80% de los casos el paciente es seropositivo a la cuarta semana del comienzo de la enfermedad (9).

Han pasado a la historia "los ELISA de 1ª y 2ª generación", nadie los emplea puesto que no se fabrican. Debemos de ser precavidos al interpretar datos epidemiológicos obtenidos con pruebas antiguas que en algunos casos carecían de la suficiente sensibilidad.

Un resultado positivo indica exposición al VHC. En la mayoría de los casos se correlaciona con la presencia de ARN-VHC en la sangre por lo que es un marcador de alto valor predictivo de infección viral. Esto es especialmente cierto con las reactividades elevadas de anticuerpos obtenidas con ciertas marcas de ELISA. En un 20-25% de los casos, indica también exposición pasada y curada (1)

DETECCIÓN DE ANTICUERPOS TIPO IGM FRENTE AL VHC

Se ha detectado respuesta de tipo IgM contra el antígeno "core", NS3 y NS4, que habitualmente coincide en el tiempo con la respuesta de tipo IgG. La respuesta más intensa de IgM está dirigida contra el antígeno del "core" y en algunos casos es el primer marcador que aparece tras la infección por el virus. La duración de la respuesta de IgM es habitualmente breve pero es frecuente seguir detectándola en la fase crónica de la enfermedad. En cualquier caso no se ha demostrado que la determinación de IgM anti-VHC en el diagnóstico de la infección aporte datos claros y concluyentes sobre la biología o estadio de la infección viral (12)

PRUEBAS CONFIRMATORIAS ANTICUERPOS

Estas pruebas están diseñadas para conocer individualmente que antígenos virales son los responsables de la reactividad obtenida mediante una prueba de ELISA convencional (8). También ponen de manifiesto la especificidad de la reacción al poder descartar reactividades no debidas a antígenos virales. Se realizan sobre un soporte de nitrocelulosa a la que se han adherido estos péptidos en diferentes lugares. También soportan diferentes controles para asegurar el funcionamiento correcto de la prueba. La adición de la muestra y su revelado pondrá de manifiesto frente a que péptidos existen anticuerpos (13,14). La prueba solo puede leerse como

- Negativa Ausencia de bandas de reacción

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Positiva Reactividad al menos para dos antígenos, preferentemente derivados de genes distintos
- Indeterminada Cualquier otro patrón

En el 97-99 % de los sueros anti VHC ELISA positivos tienen la prueba confirmatoria positiva. Las dos bandas más frecuentemente vistas son para los antígenos c33c y c22-3 aunque son posibles patrones de reacción muy diferentes. Al igual que pasó con los ELISAS también estas pruebas han sido mejoradas tanto en sensibilidad como en especificidad (15)

Con las pruebas de tercera generación (RIBA[®], IMNOLIA[®], MATRIX[®] etc) se siguen obteniendo algunos resultados indeterminados cuando intentamos "confirmar" la especificidad de la respuesta antigénica. Incluso puede darse el caso de que una muestra que con una marca presenta reactividad única para un péptido tenga, con otra marca, reactividad para otro péptido diferente o pueda incluso ser clasificada como positiva. Esto indica que la sensibilidad de las "Pruebas Confirmatorias" para diferentes anticuerpos es muy variable y por tanto el poder de clasificación de estas es limitado o confuso en sueros con índices ELISA bajos. Por tanto, los resultados clasificados como indeterminados son al menos cuestionables (14)

Un **confirmatorio positivo** se correlaciona estrechamente con la presencia de RNA viral en suero y enfermedad hepática, sin embargo, conviene subrayar que en algunos pacientes la prueba de PCR no detecta ARN VHC

En muestras con prueba **confirmatoria indeterminada o negativa** también es posible la presencia de ARN. Esto último es especialmente cierto en los pacientes inmunosuprimidos o con alteraciones en la respuesta inmune. En el caso de que se descarten estas patologías deberá pensarse en una primoinfección (2,5,8)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MARCADORES DE INFECCION

Fundamentalmente son dos los parámetros que el laboratorio puede determinar.

- **ARN viral** de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral)
- **Genotipo** viral

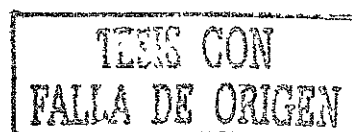
Estas dos determinaciones son imprescindibles para la correcta monitorización de los tratamientos

DETECCION DEL GENOMA VIRAL

Para realizarla de forma que alcancemos su máxima sensibilidad se emplea la técnica de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) Este método está diseñado para amplificar exclusivamente ADN Por ello es necesario transformar previamente el ARN del virus en ADN (cDNA) para amplificarlo posteriormente (19)

La prueba puede realizarse en sangre, tejido hepático y leucocitos pero siempre deberán cumplirse algunos requisitos importantes, que el médico especialista debe de conocer y que están especialmente encaminados a no obtener resultados falsamente negativos La extracción de la muestra en tubo estéril y libre de RNAsas, son exigencias imprescindibles Para mantener la integridad del ARN la muestra de sangre siempre debe de centrifugarse en las dos horas posteriores a la formación del coágulo No sirve plasma heparinizado Las muestras para rutina, si no se van a procesar en el mismo día, deben conservarse a una temperatura igual o inferior a -20°C Si se desea una conservación más prolongada deberán mantenerse a -70°C Igualmente se evitarán repetidos ciclos de congelación-descongelación que pudieran alterar el genoma vírico el ARN es muy lábil y fácilmente degradado por RNAsas ambientales

La **cuantificación** del ARN vírico en sangre puede realizarse de diferentes formas



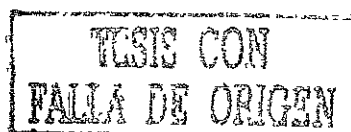
- Dilución previa de la muestra del paciente y PCR en cada una de ellas
- PCR Competitiva
- El Branched DNA (detección de ARN mediante ADN ramificado) es el único procedimiento que no necesita de una amplificación previa y por lo tanto tiene una sensibilidad inferior a la PCR. Es discutible si esto es importante o no a la hora de monitorizar los tratamientos

La extracción del ARN del suero es una de las etapas fundamentales especialmente cuando se trata de proceder a la cuantificación. Una mala extracción de ARN (recuperación) puede producir falsos negativos por lo que siempre deberá emplearse, en cada determinación, una señal o marcador que indique la eficiencia de la misma.

(18) La obtención del ARN puede realizarse de diferentes formas. Una es la disrupción mecánica o calórica. Es sencilla pero poco reproducible. Otra consiste en la lisis alcalina con enzimas y detergentes y una tercera, ya clásica, es el tratamiento con guanidina y precipitación con fenol. Es el procedimiento más laborioso y más sensible.

DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VHC

Existen diferentes procedimientos para su determinación. Cada técnica tiene sus limitaciones. Los métodos basados en la PCR de la región 5'UTR son muy sensibles pero hay que tener en cuenta que las diferencias entre los diferentes tipos son muy sutiles. RFLP diferencia entre los tipos pero no entre algunos subtipos. La metodología de Okamoto es laboriosa etc. Las técnicas para determinar el genotipo del VHC infectante son



BASADOS EN LA PCR

- Secuenciación es la técnica de mayor efectividad puesto que determina la secuencia de nucleótidos del virus infectante; sin embargo, requiere un equipo de elevado coste que no se encuentra al alcance de todos los laboratorios de Microbiología Clínica. Por otro lado, el procesamiento de un gran número de muestras es muy laborioso. Se analizan las diferencias en las regiones Core y NS5.
- PCR utilizando cebadores específicos para cada genotipo. Es un método desarrollado por Okamoto y colaboradores para determinar los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b y, posteriormente, el 3a. El uso de cebadores específicos para cada tipo es un método sencillo para identificar los genotipos ya que se puede resolver en un gel de agarosa, identificando cada tipo por la longitud de los productos obtenidos. Sin embargo, el ensayo se puede volver demasiado complejo al intentar determinar todos los genotipos aparecidos hasta el momento. Otro problema de este método parece ser el de producir falsos positivos para infecciones mixtas. Las regiones estudiadas para esta metodología corresponden a NS5, 5'UTR, Core/E1 y Core.
- Digestión de los productos amplificados mediante enzimas de restricción. RFLPs (polimorfismo longitudinal de los fragmentos de restricción). Es una técnica compleja cuyo principal inconveniente es detectar con irregularidad el genotipo 1b, el subtipo 2c y otros subtipos de los grupos 3,4,5 y 6. La zona amplificada y estudiada es la 5' UTR.



- Hibridación sobre membranas de nylon (LIPAS) del ARN de VHC, aislado y amplificado, con sondas de oligonucleótidos específicas para cada genotipo viral

Este es un método rápido y fiable que detecta los principales genotipos y que además permite identificar en la misma prueba infección por más de un genotipo. La zona amplificada y analizada es la 5' UTR. Es el método más empleado en la actualidad y que recomendamos por su sencillez (6,11)

BASADOS EN LA SEROLOGIA

- Tipado serológico Se realiza mediante métodos serológicos que se basan en detectar anticuerpos frente a diferentes péptidos sintéticos de las diferentes secuencias de la región NS4. Estos métodos presentan dos ventajas sobre los métodos basados en la PCR: rapidez y simplicidad en la preparación de la muestra y uso de equipos que se pueden encontrar en cualquier laboratorio de diagnóstico de virología; además, los ensayos se pueden ampliar a los nuevos tipos. Mediante este método puede determinarse la identidad de los 6 tipos mayores. Sin embargo, la similitud antigénica entre los subtipos, a menudo supone un problema a la hora de identificarlos. El único inconveniente puede ser la detección de un serotipo que ya ha sido eliminado (6)

El conocimiento del genotipo nos aporta datos sobre la posible respuesta al tratamiento. Se sabe que el genotipo 1b es el peor respondedor mientras que 2a, 2b y 3a tienen un mejor pronóstico. La prevalencia en nuestro país del tipo 1b es la predominante (80%). En pacientes jóvenes europeos el tipo 3a parece tener una importante prevalencia. También el genotipado es útil en los estudios epidemiológicos.



EVOLUCION DE LOS MARCADORES

Primoinfección: En estos casos los anticuerpos pueden hacerse detectables entre las semanas 3 o 4 después del comienzo de la enfermedad pero puede alargarse como media a las 8 semanas (depende en gran parte de la dosis infectiva que aportó el mecanismo de transmisión) También puede detectarse IgM El título más elevado de anticuerpos suele establecerse después que lo hayan alcanzado las ALT En esta fase los anticuerpos están dirigidos fundamentalmente contra c22, c33-c, ambos muy antigénicos, y NS5

El ARN es detectable mucho antes de la seroconversión y su concentración suele ir en incremento hasta que los anticuerpos alcanzan su meseta Luego, si el paciente cura, desaparece rápidamente Si evoluciona a la cronicidad su presencia puede ser o constante y con concentraciones oscilantes o intermitente con incrementos y descensos arbitrarios (8)

Curación a partir de una forma aguda : Los anticuerpos van disminuyendo lentamente y pueden desaparecer entre los 12 o 24 meses aunque en ocasiones persisten más de 5 años El ARN, al cesar la replicación sé negativiza persistentemente Esto debe de constatarse mediante la realización de PCR seriadas mientras existan anticuerpos Si los anticuerpos desaparecen debe de repetirse la prueba para confirmar la buena evolución (2)

Curación a partir de una forma crónica (Tratamiento) En los pacientes que curan en esta fase siguen manteniendo la reactividad frente a c22 y c33c indefinidamente Se desconoce el motivo de esta persistencia que puede ser debida a la larga estimulación antigénica de esta forma de enfermedad El ARN igualmente es el primer marcador que sé negativiza siendo necesaria la monitorización de esta prueba En el caso de los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pacientes tratados la persistencia de ARN, a títulos similares a los iniciales, es indicio de la poca eficacia de aquel. Si transcurridos 2 meses la situación persiste deberá reevaluarse la terapéutica. Una vez finalizado el tratamiento con respuesta aparente (aclaramiento del ARN) el paciente deberá ser monitorizado hasta al menos 6 ó 12 meses.

Cronicidad

En esta forma de enfermedad la persistencia de los anticuerpos con cualquier patrón de respuesta, incluso con pruebas confirmatorias indeterminadas, son posibles. El ARN igualmente puede tener comportamientos imprevisibles alternando fases de gran concentración con otras de silencio. En estos casos ALT son marcadores muy útiles en el seguimiento.

La hepatitis C se sospecha cuando las aminotransferasas séricas se encuentran persistentemente elevadas, en presencia de anticuerpos HCV detectados por las pruebas antes descritas. Más del 85% de los pacientes muestran reactividad a estos estudios.

Estas pruebas y la realización de biopsia hepática confirman el diagnóstico de hepatitis C.

TRATAMIENTO. La terapia para hepatitis C está claramente indicada para pacientes entre 18 a 60 años de edad que tienen niveles de aminotransferasa de alanina persistentemente elevadas, VHC RNA en suero y con evidencia de hepatitis crónica con fibrosis mediante realización de biopsia hepática. Los pacientes que ya desarrollaron cirrosis descompensada, no deben recibir tratamiento, lo mismo que aquellos que tienen niveles séricos de aminotransferasas

Régimen terapéutico óptimo

Mediante un consenso se concluyó que el régimen terapéutico óptimo para hepatitis C fue el Interferon alfa administrado subcutáneamente a dosis de 3 millones de UI, tres veces a la semana durante 12 meses con evaluación de los niveles de aminotransferasas y evaluación de RNA VHC a los tres meses (12,17)

La Rivavirina es un análogo nucleosido oral con un amplio espectro de actividad contra RNA y virus de DNA. Cuando se usa como monoterapia contra hepatitis C, disminuye los niveles de aminotransferasas y mejora los hallazgos histológicos hepáticos en un 30 a 50% de los pacientes, sin embargo no disminuyen los niveles de RNA VHC.

Resultados de tres estudios multicéntricos de pruebas controladas comparan la combinación de terapia con interferon alfa y ribavirina con interferon solo. Demostrándose que dicha combinación mejora de manera importante el proceso patológico (1,11,18,19)

MATERIAL Y METODOS:

Este fue un estudio observacional, retrospectivo y longitudinal que analizó los expedientes de aquellos pacientes incluidos de manera inicial como portadores de hepatitis tipo C que ingresaron a la consulta del servicio de medicina interna, para posteriormente solo analizar aquellos donde se corroboró positivamente este tipo de infección y que recibieron interferón alfa 2 b más ribavirina (tratamiento combinado)

La hipótesis de este trabajo fue evaluar la disminución de los niveles de aminotransferasas pre y post tratamiento combinado

Para la elaboración del marco teórico se procedió a buscar información bibliográfica en libros de texto de Medicina Interna y de Infectología, así mismo se revisó información en Journals en Internet, utilizando como palabras claves: Chronic hepatitis C; Chronic viral hepatitis, Patogénesis and treatment of hepatitis C Los buscadores médicos utilizados fueron, <http://www.semergen.es> <http://www.medinet.net.mx>, y <http://www.compumedicina.com> y <http://www.medscape.com> De igual manera se obtuvo información de revistas medicas indexadas, mediante la búsqueda de artículos relacionados, directamente en bibliotecas de unidades de salud del IMSS y secretaria de salud

Posteriormente se inicio la búsqueda de todos los expedientes registrados en el programa de tratamiento de hepatitis C

Criterios de Inclusión:

- 1 Pacientes portadores de hepatitis C, diagnosticados mediante serología viral, carga viral para VHC o biopsia hepática
- 2 Sin recibir tratamiento previo contra su padecimiento

Criterios de Exclusión:

- 1 Pacientes con resultados falsos positivos en panel viral
- 2 Pacientes que hayan recibido tratamiento previo contra hepatitis C
- 3 Pacientes con complicaciones propias de la hepatitis C, como cirrosis hepática o cáncer hepático
- 4 Pacientes que fallecieron antes del año de tratamiento por cualquier causa

Criterios de eliminación:

1. Falta de apego al tratamiento
2. Intolerancia al interferón alfa, que haya impedido continuar el tratamiento

Para la recolección de datos se diseñó un formato especial (ver anexo 1) fundamentado en la revisión de los antecedentes

El análisis estadístico incluyo medidas de frecuencia y de tendencia central y de dispersión, contemplándose la realización de un análisis de intención a tratar

Para las comparaciones de los cambios en las aminotransferasas previas al tratamiento y posterior a tratamiento se realizó estadística no paramétrica para grupos dependientes (U Wilcoxon) con un alfa de 0 05

Los paquetes estadísticos utilizados fueron Excel 5 0, y SPSS 8 0

RESULTADOS.

Se efectuó la revisión de los expedientes clínicos registrados en el programa de tratamiento de hepatitis C a partir de 1999

En esta primera revisión se detectaron un total de 39 expedientes de pacientes con diagnóstico de probable hepatitis C, de los cuales 21 se excluyeron en 18 se comprobó que padecían hepatitis autoinmune y en dos casos padecían cirrosis hepática

El tiempo promedio de diagnóstico en el resto de los pacientes fue de 2 años, con un mínimo de 1 año y un máximo de 9 años

Los sujetos en estudio, fueron en su mayoría mujeres, en un 55% y los hombres representaron un 45%, del total de pacientes, solo 22% padecía alguna enfermedad concomitante, el 78% restante únicamente presentaba hepatitis C, como diagnóstico.

Las enfermedades concomitantes, fueron en orden de frecuencia: hipotiroidismo 50%, diabetes 25% y obesidad 25% Todos en control para sus padecimientos respectivos

En el 78% de los pacientes existía el antecedente de transfusión sanguínea en algún momento de su vida y las indicaciones de transfusiones fueron, Anemia en un 21 % y evento quirúrgico en un 79%

Con relación a la detección de hepatitis por VHC, se llevo a cabo mediante la realización de estudios en personas que acudieron a banco de sangre a donar siendo un total de 67% de pacientes captados por este método, 28% del total de pacientes estudiados el hallazgo de hepatitis C fue mediante realización de estudios preoperatorios y en el 5% restante se presentó cuadro agudo de hepatitis que motivo la realización de serología viral

TESE CON
FALLA DE ORIGEN

El 50% de los pacientes no presentó sintomatología previa a su diagnóstico de hepatitis y el resto presentó síntomas como astenia, adinamia así como mialgias

En lo que respecta a la carga viral, esta tuvo una mediana de 51,069, con una mínima de 10,000 y una máxima de 9,077,336

Del total de pacientes con diagnóstico de hepatitis C, 11(61%) pacientes fueron tratados con Interferón alfa a dosis de 3 millones de unidades aplicadas los días lunes, miércoles y viernes por espacio de un año, agregándose a su tratamiento ribavirina a dosis de 400mg cada 8 hrs mismo tiempo de tratamiento 5% recibió tratamiento únicamente con interferón alfa 2b, 5% Ribavirina a las dosis antes indicadas y el resto no aceptó recibir tratamiento Los efectos secundarios en los pacientes que recibieron tratamiento con interferón fueron: 17% Nauseas, 17% cefalea, 8% mialgias y artralgias, 8% sintomatología vaga como malestar general El resto de pacientes no presentó efecto secundario alguno En ninguno de los pacientes fue necesario suspender los medicamentos (Tabla 1)

Con respecto a la medición de transaminasas, objetivo principal de este estudio, se observó una disminución en lo que respecta a TGO presentó una mediana basal de 72 5U/L, la cual disminuyó hasta una mediana al final del tratamiento de 48 5 U/L, En lo que se refiere a TGP esta presentó una mediana basal de 81 U/l, disminuyendo a la mediana posterior al tratamiento de 60 5 U/L Sin embargo presentó para TGO una $p= 276$ y para TGP una $p= 267$, lo cual no tiene significancia estadística lo anterior se realizó mediante de test de Wilcoxon (Tabla 2)

TRIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Es sabido por los reportes de la literatura que el tratamiento combinado es el que ha demostrado ser más eficaz en el manejo de los pacientes portadores de hepatitis C. Sin embargo, las indicaciones del mismo, se limitan a la infección en estadios tempranos y pocos reportes en relación con el paciente portador de cirrosis hepática secundaria a esta infección.

A pesar de la existencia de protocolos ya estandarizados es necesario efectuar estudios exploratorios con relación a la manera en que se está efectuando este manejo en nuestro hospital por lo que el motivo primordial de este trabajo fue evaluar el cumplimiento o no, así como sus causas, del seguimiento protocolizado del manejo de la infección por VHC.

Se menciona en inicio que la detección de un paciente portador de esta infección, es de manera casual, ya sea al acudir a un examen "rutinario" o bien al momento de intentar donar sangre. Este mismo comportamiento sucedió en nuestros pacientes.

En relación al cuadro clínico inicial, compartimos lo reportado por la gran mayoría de los autores en que un gran número de los pacientes es asintomático, lo mismo que sucede en este estudio donde solo 1 de los 19 casos estudiados (5.3%) presentó ataque al estado general.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Se sabe que la prueba de ELISA para la detección del virus de la Hepatitis C, no sólo se presenta en pacientes portadores de este virus, sino también se presenta en otras enfermedades, especialmente en la Hepatitis Autoinmune, por lo que se recomienda la realización de una prueba para cuantificar la carga viral del virus de hepatitis C (PCR cuantitativo) Afortunadamente en 18 casos esta carga viral se cuenta al principio, cabe hacer mención que para su requerimiento es necesario cubrir un tramite administrativo complejo

En los casos con hepatitis autoinmune el diagnóstico se sospechó por la presencia una ELISA positiva y al momento de realizar carga viral para VHC con el fin de establecer tratamiento, se detecto que dicha carga estaba dentro de los parámetros considerados como normales, lo que motivo a realizar pruebas inmunológicas para la detección de hepatitis autoinmune

En nuestro país el genotipo que más frecuentemente se reporta es el 1b desafortunadamente en ninguno de nuestros pacientes contaron con esta determinación, la trascendencia de este estudio se relaciona con la respuesta terapéutica por su valor pronóstico

Por otra parte aunque se comenta que debemos de contar con el patrón histológico inicial y al final del tratamiento este solo se pudo realizar en 9 casos al inicio y en ninguno al final Los motivos fueron del orden personal al no autorizar la realización de una segunda biopsia

ELISA CON
FALLA DE ORIGEN

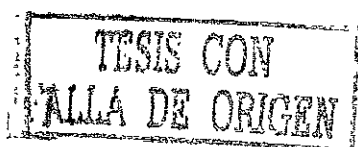
En un apartado llama la atención que solo en un caso de reporte histológico se menciona la escala de Knodell la que es aceptada mundialmente para evaluar la actividad y fibrosis en este tipo de pacientes

Por esta razón se eligió a la determinación de aminotransferasas como el parámetro bioquímico que evaluaría la respuesta al tratamiento, sin embargo no se demostró mejoría con el uso de esta combinación de fármacos, midiendo aminotransferasas, por lo que consideramos que aunque no contamos con segundo estudio histopatológico, ni con segunda determinación de carga viral, estos deben ser las consideradas como los marcadores de respuesta terapéutica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

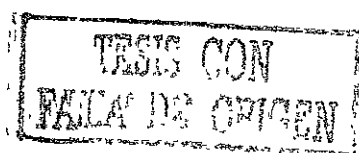
CONCLUSIONES.

- En nuestro estudio no hubo significancia estadística, con el uso de interferón alfa 2b combinado con ribavirina
- Es un estudio que vale la pena continuar su seguimiento, ya que es importante saber la evolución de los pacientes, por lo tanto el propósito principal del tratamiento es evitar las complicaciones, por lo que es importante la realización de una segunda biopsia hepática a los pacientes, así como estudios subsecuentes de aminotransferasas. Los principales beneficiados con este tipo de estudios son los pacientes, además dan la pauta para el uso de nuevas terapias como pueden ser interferones pegilados, como uniterapias, por la disminución en los efectos secundarios de los mismos
- Debe realizarse un mejor seguimiento de los pacientes, además debe considerarse con mayor valor a la determinación de una segunda carga viral en comparación con la medición de aminotransferasas
- Debe brindarse mayor apoyo a la realización de determinación de carga viral, con menos tramites administrativos complejos o se tiene que considerar la posibilidad de realizar dicho estudio en este hospital, ya que se considera con mayor valor de respuesta terapéutica a dicho estudio

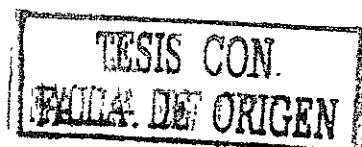


BIBLIOGRAFIA:

- 1 Lauer GM, Walker BD Hepatitis C virus infection N Eng J Med 2001; 345:41-52
- 2 Sharara AI, Hunt CM, Hamilton JD Hepatitis C Ann Intern Med 1996;125 658-668
- 3 Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C Ann Intern Med 2000, 133 296-305
- 4 Dusheiko GM, Khakoo S, Soni P, Grellier L Fortnightly review a rational approach to the management of hepatitis C infection BMJ 1996,312.357-364
- 5 Ryder SD, Beckingham IJ ABC of diseases of liver, pancreas and biliary system BMJ 2001, 322 219-221
- 6 Levine RA Treating histologically Mild Chronic Hepatitis C Monotherapy, or Tincture of Time? Ann Intern Med 1998;129:323-326
- 7 Foster GR, Goldin RD, Main J, Murray I, Hargreaves S Management of chronic hepatitis C: clinical audit of biopsy based management algorithm BMJ 1997,315:453-458
- 8 Cummings KJ, Lee SM Interferon and ribavirin vs interferon alone in the Re-treatment of chronic Hepatitis C previously nonresponsive to interferon JAMA 2001;285: 212-219
- 9 Wong JB, Rustgi TA Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C Ann Intern Med 2000; 133:665-675



- 10 McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C N Eng J Med 1998;339 1485-92
- 11 Davis GL, Esteban R, Hoefs J, Gordon S Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C N Eng J Med 1998;339:1493-99
- 12 Raymond S, Koff M Nonresponse to interferon in Chronic hepatitis C JAMA 2001;285 193-95
- 13 Jules L, Kurt J En Harrison Principios de medicina Interna 14 ed Vol II Ed Mc Graw Hill Pag 1699-1705
- 14 Alter HJ, Leonard R, Sims R Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis N Eng J Med 1989 321 1494-1500
- 15 Houghton M, Sans R *Molecular Biology of the Hepatitis C viruses Implications for diagnosis, development and control of viral disease Hepatology 1991 2 381-389*
- 16 Seeff LB Natural History of hepatitis C, Hepatology 1997, 26 21-28
- 17 Bonkovsky HL Therapy of hepatitis C: other options Hepatology 1997; 26. 143-51
- 18 Hoofnagle JH Hepatitis C the clinical spectrum of disease Hepatology 1997,26.15-20
- 19 Bisceglie AD, Herrine SK, Lucey MR, Willis C, Martin P American association for the study of liver diseases 50th annual meeting AALSD 99 gastroenterology conference summaries (serial on line) URL <http://medscape.com>
- 20 Lok AS, gunaratnam NT Diagnosis of hepatitis C Hepatology 1997,26. 48-56



21 Guilera M, Forns X, Enriques J, Torras X, Coll S Pre-treatment with prednisolone does not improve the efficacy of subsequent alpha interferon therapy in chronic hepatitis C J Hepatology 2000,3 135-141

ANEXO 1

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE TESIS DE HEPATITIS C

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Cédula: _____

Antecedentes de importancia _____

Como se le detecto hepatitis C. _____

Signos y síntomas al inicio de la enfermedad. _____

Tiempo de Diagnóstico: _____

Se realizo Biopsia hepática Si _____ No _____ Técnica _____

Carga viral al inicio de la enfermedad _____

Exámenes de laboratorio al inicio de la enfermedad, previos a tratamiento para hepatitis:

Pruebas de Función hepática

TGO _____

TGP _____

Bilirrubinas _____

DHL _____

Evolución de exámenes de laboratorio

TGO _____

TGP _____

BT _____

DHL _____

Tipo de tratamiento y dosis:

Interferon alfa a o b _____

Ribavirina _____

co-morbilidad:

Evolución y enfermedades asociadas despues del diagnostico de hepatitis C

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS.

H R - Hospital regional

ISSSTE - Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los trabajadores del Estado

VHC - Virus de hepatitis C

RNA - Ácido ribonucleico

ELISA - Prueba de análisis enzimático

Acs - Anticuerpos

PCR - Carga viral cuantitativa

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

TABLAS.

Tabla 1. Características básicas de hepatitis C.

Características básicas.	Frecuencia n=18
Edad (expresado en años).	40 5 (19-60)
Sexo(Masc/fem).	8/10
Antecedentes de transfusión	14(78%)
Motivo de transfusión.*	
Anemia	3 (29%)
Cirugía	11(71%)
Enfermedades crónico degenerativas asociadas†	
DM	1
Obesidad	5
Enfermedades tiroideas	4
Detección	
Al donar	12
Fortuito	5
Cuadro agudo	1
Signos	
Fiebre	1
Prurito	1
Visceromegalias	2
Ninguno	14
Síntomas	
Astenia y adinamia	8
Mialgias	1
Fatiga	0
Asintomático	9
Biopsia hepática	9
Técnica de biopsia (laparoscópica/abierta)	9/0
Exámenes de laboratorio	
Carga viral basal	51 069 (20-9 077 236)
TGO	72 5 (17-221)
TGP	81 (10-297)
DHL	254 5 (99-538)
BT	0 7 (0 2-1 3)
Tratamiento	
Interferón alfa 2 b	1
Ribavirina	1
Interferón alfa 2 b + ribavirina	11
Ningun tratamiento	5

* Hemoderivados transfundidos en cualquier momento de su vida

† Al momento del diagnóstico

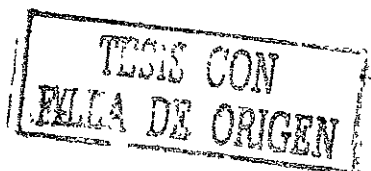


TABLA 2. análisis estadístico. Mediante test de Wilcoxon.

Aminotransferasas	Determinación 1	Determinación 2	p =
TGO*	72.5(17-221)	48.5 (16-146)	0.276
TGP	81(10-297)	60.5 (12-217)	0.267

* Aminotransferasas al inicio y posterior al tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN