



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ"
I.S.S.S.T.E.**

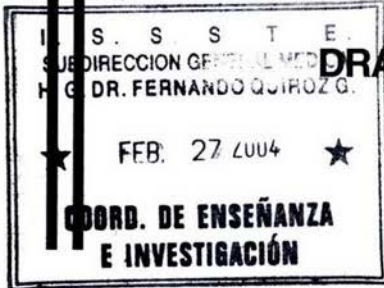
**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HEPATITIS
VIRAL C EN PACIENTES DERECHOHABIENTES DEL
HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DRA. AMELIA MORALES SALDAÑA



ASESOR DE TESIS:

DR. HECTOR ARREOLA MUCIÑO



MÉXICO, D. F.

2004

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

Nombre: Amelia Morales Saldaña

Firma:

Fecha: Febrero del 2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES Y ENSEÑANZA DE QUÍMICA
MEXICO, D.F. 1970

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Morales Saldaña
Amelia

FECHA: 1-Sep-2004

FIRMA: *as*

DR. MANUEL DE J. UTRILLA AVILA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Manuel de J. Utrilla Avila

DR. HECTOR ARREOLA MUCIÑO
PROFESOR TITULAR EN MEDICINA INTERNA

Hector Arreola Muciño

DR. HECTOR ARREOLA MUCIÑO
ASESOR DE TESIS

Hector Arreola Muciño

DRA. AMELIA MORALES SALDAÑA
INVESTIGADOR

Amelia Morales Saldaña



[Signature]
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

“EL AMOR ESCRIBE LAS PÁGINAS MÁS BELLAS
EN EL LIBRO DE NUESTRAS VIDAS”.

CON CARIÑO, RESPETO Y ADMIRACIÓN
AL SER HUMANO, A LA VIDA.

CON AMOR:

A TI: JESÚS, ESPOSO Y COMPAÑERO,
A NUESTRO DESEADO HIJO: JESÚS.

A MIS PADRES Y HERMANOS,
POR APOYARME INCONDICIONALMENTE.

CON CARIÑO Y SINCERO AFECTO
A TODOS USTEDES
QUE ME HAN PERMITIDO SUPERAR
ESTA DIFÍCIL ETAPA.

A TODOS GRACIAS INFINITAS.

RESUMEN

El virus de la hepatitis C (VHC) se ha convertido en un problema de salud pública, con un importante impacto personal, social y económico. La prevalencia mundial del VHC se estima de 3% (0.1 a 24%). Existen 170 a 300 millones de personas infectadas a nivel mundial, y en México 1 millón 200 mil portadores del VHC. En México la prevalencia del VHC es muy variable, y ello depende de los factores de riesgo asociados; los reportes de bancos de sangre son de 0.5 a 1.5%.

El problema mas grande a este respecto es la prevalencia de cronicidad de este virus, mientras que 20% de los pacientes es capaz de depurarlo y quedar curado, 80% de los enfermos desarrolla algún grado de lesión histológica y cursa con hepatitis crónica que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

El VHC, del género hepacivirus, familia flaviviridae mide 30 a 80nm de diámetro; contiene un genoma de ARN de 9.5kb. Una característica distintiva del VHC es su heterogeneidad genética, con base en ello se han clasificado en 6 grupos de genotipos principales (1-6) y múltiples subtipos.

En este protocolo de investigación se estudiaron 45 pacientes derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, del ISSSTE, en la ciudad de México, D.F. Confirmándose el diagnóstico de VHC por PCR-cuantitativa en 41 pacientes, 35 mujeres y 6 hombres; la década de los 50 años de edad fue la más afectada, y de las menos afectadas en la adolescencia y juventud. Se determina la prevalencia de 0.18% y factores de riesgo asociados al VHC: transfusiones 75.6%, percutánea (ocupacional) 17.07%, sexual 4.87%, desconocido 2.43%. Es de vital importancia la prevención de la infección por el VHC, conociendo las formas de transmisión y factores de riesgo para adquirirla. Esta investigación será de utilidad para estudios posteriores de tratamiento.

I. TITULO DE INVESTIGACION

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HEPATITIS VIRAL C EN PACIENTES
DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ
GUTIERREZ.**

II. INTRODUCCION

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática crónica a nivel mundial. En 1975, por primera vez se reconoció su existencia en los casos de hepatitis no A no B. En 1989, Michael Houghton y colaboradores clonaron y secuenciaron el genoma del VHC.

La distribución universal de este virus hace que en todo el mundo aproximadamente 170 a 300 millones de personas; en América, 15 a 19 millones; y en México 1 millón a 1,200,000 individuos sean portadores del virus. El problema más grande a este respecto es la prevalencia de cronicidad de este virus, mientras que 20% de los pacientes es capaz de depurar al virus y quedar curado, 80% de los enfermos desarrolla algún grado de lesión histológica, y cursa con hepatitis crónica que puede evolucionar a cirrosis y carcinoma hepatocelular.

La prevalencia mundial de hepatitis crónica se estima en 3% (0.1 a 24%). En México la prevalencia del VHC es muy variable y ello depende de los factores de riesgo; los reportes de bancos de sangre son de 0.5 a 1.5%. Los estudios epidemiológicos en México tienen la limitante que se han hecho básicamente en donadores de sangre, lo cual no refleja la prevalencia en la población general (1, 2, 3, 4). La prevalencia de infección por hepatitis C es más baja en niños que en adultos. En el mundo occidental las estadísticas señalan 0.1 a 0.4% de niños y adolescentes (4, 5).

Las fuentes de infección que establecen grupos de alto riesgo de infección por el VHC son transfusión (52.3%), uso de drogas IV (7%), accidentes ocupacionales (6%), hemodiálisis (5%), sexual (2.5%), y en un 32% se desconoce (6).

El VHC, del género Hepacivirus y familia Flaviviridae mide 30 a 80nm de diámetro; contiene un genoma de ARN de 9.5kb. La cubierta consiste en 2 proteínas, E1 y E2. Dentro de la cubierta se

encuentra la nucleocápside, la cual es parecida a un icosaedro en su estructura. La nucleocápside se constituye de una proteína core y el ARN viral (7).

Una característica distintiva del VHC es su heterogeneidad genética, con base en ello se han clasificado en 6 grupos de genotipos principales (denominados del 1 al 6) y múltiples subtipos (denominados a,b,c, etc.). Los genotipos 1^a y 1b representan el 60% de la infección global. En México, 80% de la población infectada presenta genotipo 1^a y 1b. Los genotipos del VHC están asociados con la respuesta al tratamiento, de tal forma que el genotipo 1 y 4 presentan una baja respuesta al tratamiento (8).

El VHC circula como una cuasiespecie la cual es una mezcla de genomas distintos pero estrechamente relacionados. La composición de las cuasiespecies del VHC es el resultado de mutaciones que se acumulan a lo largo de la infección, o bien mutaciones que se producen a partir de la infección debida a la transmisión simultánea de múltiples especies virales. Tales mutaciones pueden hacer que el VHC replique de modo más eficaz o puede ayudar al virus a evadir la respuesta inmune. La complejidad de la población de las cuasiespecies puede potencialmente influenciar el curso de la infección aguda, la intensidad del daño hepático en la persistencia de la infección y la respuesta al tratamiento (9).

El ARN del VHC tiene una variabilidad genética y un intervalo estimado de cambio de nucleótidos de 10 *3 sustituciones/sitio/año, sobre todo en la proteína de envoltura E2 donde hay una secuencia hipervariable, con una alta proporción de mutaciones que involucran cambios en los aminoácidos. Así mismo la proteína no estructural NS5A, muestra una pequeña pero significativa tasa de variabilidad (7).

La importancia de la infección por el VHC radica en su habilidad para causar daño hepático en forma insidiosa y crónica en la mayoría de los casos; al menos 70% de los pacientes que tienen contacto con este virus desarrollarán infección crónica y hepatitis, alrededor de 20% y según algunos otros autores hasta 50% de ellos eventualmente progresarán a cirrosis y 1% a 2% desarrollarán hepatocarcinoma después de un período de 10 a 20 años.

La infección primaria por el VHC a la que también llamamos infección aguda no presenta síntomas en 75% de los casos y generalmente se hace crónica. En los que reciben transfusiones la hepatitis ocurre entre 2-26 semanas después de la exposición, con un pico entre 6-12 semanas. El RNA del VHC se puede detectar 1 semana después de la exposición. La viremia crónica persistente se observa en 82-100% de los casos. Durante esta infección primaria existe elevación de ALT (alanina amino transferasa) la que generalmente es moderada y se inicia de 6-8 semanas después de la infección.

La infección crónica que se define como necrosis e inflamación hepática continua por más de 6 meses tiene una prevalencia mundial de 1%. La enfermedad se presenta de manera insidiosa, siendo la fatiga el síntoma principal, el curso clínico es lento, con fluctuación marcada de los niveles de ALT. Los síntomas aumentan durante el pico de ALT.

Del 50 al 90% de los casos de hepatitis por virus C que evolucionan a la cronicidad, están condicionados por ciertos factores como el genotipo, la vía de transmisión, enfermedad hepática previa, consumo de alcohol y la edad. Sin embargo tiene mayor relevancia el grado de daño hepático, y grado de cirrosis. De las manifestaciones extrahepáticas que puede presentar cualquier paciente con VHC son: crioglobulinemia, glomerulonefritis, porfiria cutánea tarda, linfoma maligno de bajo grado, tiroiditis autoinmune, liquen plano, síndrome de Sjogren, anemia aplásica, poliarteritis nodosa, eritema nodoso y fibrosis pulmonar (4).

Es necesario antes de evaluar a un paciente con hepatitis C el tener un diagnóstico correcto.

La prueba de ELISA tiene algunas ventajas para el diagnóstico tales como facilidad para su uso y automatización, bajo costo-efectividad, baja variabilidad y alta sensibilidad para escrutinio antes de trasplante hepático; aunque tiene algunas desventajas como sensibilidad y especificidad subóptimas y un buen número de falsas positivas en población de bajo riesgo.

Existen varias pruebas para verificar el diagnóstico cuando existe una prueba de ELISA +. La prueba de RIBA es útil en poblaciones de bajo riesgo, o pacientes con ALT normales. Los ensayos moleculares de amplificación son los elementos más sensibles para la detección del RNA del VHC en el suero y en el tejido. La prueba de RT-PCR cuantitativo tiene alta sensibilidad. Mide de 100 copias/ML (Superquant NGI) a 500 copias/ML (monitor Roche).

Hasta el momento no hay ninguna prueba serológica o molecular, o método de imagen que sustituya a la biopsia hepática para establecer el diagnóstico de cirrosis(4, 10).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la prevalencia del VHC es subestimada y existen pocos trabajos de investigación, ya que las personas infectadas generalmente están asintomáticas, siendo el mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en la fase tardía de la enfermedad y pocos en fases iniciales en forma incidental al realizarse la rutina de protocolo de donación de sangre en personas voluntarias, por lo que consideramos importante identificar la prevalencia de infección del VHC en la población de derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

IV JUSTIFICACION:

La infección por el VHC ha surgido como la segunda gran epidemia de infecciones virales en el humano después de la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en las dos últimas décadas. El VHC se ha convertido en un problema de salud pública, con un importante impacto personal, social y económico. dado el espectro epidemiológico y lo variable en la prevalencia tanto a nivel mundial como en nuestro país (3, 4, 11), por lo que consideramos importante conocer la prevalencia y factores de riesgo asociados en los pacientes de nuestro hospital y continuar su vigilancia con estudios paraclínicos y de gabinete, para así brindarles el tratamiento oportuno y evitar de esta manera la cronicidad de la enfermedad con una mejor calidad de vida prolongando la historia natural de la enfermedad, y aquellos pacientes que no cumplan con los criterios del tratamiento antiviral otorgarles el tratamiento conservador correspondiente.

Por lo antes expuesto consideramos necesario este estudio de investigación para proporcionar la prevalencia de infección por VHC en la población derechohabiente del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

V. OBJETIVOS

GENERAL:

- 1.-Determinar la prevalencia de infección por VHC en la población derechohabiente del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

ESPECIFICOS:

- 1.- Identificar los factores de riesgo relacionados con la infección por el VHC
2. Identificar en que grupo de edad y sexo se encuentra en mayor porcentaje la infección por el VHC.
3. Conocer el tiempo de diagnóstico de la infección por el VHC.

VI DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

A. METODOLOGÍA:

El diseño de la investigación es en forma no intervencionista, retrospectivo con seguimiento, observacional y transversal.

B. UNIVERSOS:

GEOGRAFICO: El presente trabajo de investigación se realizará de la población derechohabiente del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

TRABAJO: La población incluida en el siguiente estudio de investigación será la que reúna los criterios de inclusión y se encuentre dentro de los límites del universo cronológico.

CRONOLÓGICO Se realizará la recolección de información de Noviembre del 2002 a diciembre del 2003.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

VII DETERMINACIÓN DE VARIABLES:

1. CRITERIOS DE INCLUSION:

- A. Todos los pacientes con evidencia serológica de infección por VHC (ELISA +).
- B. ARN de VHC positivo.
- C. Pacientes derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

2. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- A. Pacientes sin evidencia serologica de infección por VHC (ELISA -)
- B. Población no derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- A. Rechazo del paciente a continuar en el estudio.
- B. Pacientes que fallezcan en el transcurso de la investigación.

VIII RECURSOS

A. HUMANOS

1. Pacientes derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez con infección por el VHC.
2. Residente de cuarto año de Medicina Interna.
3. Asesor de Tesis.

B. MATERIALES

1. 100 hojas blancas tamaño carta
2. 10 lápices y 3 lapiceros
3. Laptop toshiba
4. Impresora canon
5. 200 hojas lino tamaño carta

C. FINANCIEROS

Los costos requeridos en el presente estudio se cubrieron por el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez y laboratorio Roche con presupuesto de aproximadamente \$124,325.00.

IX. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Para la captación de la información, como factores de riesgo, edad, sexo y tiempo de diagnóstico se obtuvieron de la historia clínica del expediente, así como los laboratorios de serología para virus de la HVC (ELISA), carga viral y pruebas de función hepática.

Para el análisis estadístico se determinó la prevalencia con el número de pacientes con HVC divididos entre el número total de pacientes derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez y este resultado multiplicado por cada mil habitantes y a su vez con su porcentaje correspondiente, así mismo se determinan porcentajes y gráficas de los factores de riesgo asociados.

X. RESULTADOS

Se determinó la prevalencia y factores de riesgo del VHC en pacientes derechohabientes del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez durante el periodo de Noviembre de 2002 a Diciembre de 2003, correspondiente a 0.18% de prevalencia.

De los 45 pacientes positivos para VHC (ELISA), se confirmaron con carga viral (PCR) positiva 41, 35 mujeres y 6 hombres.

Los pacientes fueron inicialmente diagnosticados por ELISA durante el periodo de 1996 al 2004; y las cargas virales en su mayoría realizadas en el año 2003 (32), el resto (9) del 2001-2002.

La mayor afección fue en la década de 50 años de edad (39.02%), y la menor en las décadas de 11 a 20 y de 31 a 40 años de edad (2.43% respectivamente).

Dentro de los factores de riesgo asociados al VHC, se determinaron los siguientes porcentajes: transfusión 75.6%, percutánea 17.07% (accidentes ocupacionales), sexual 4.87%, desconocido 2.43%.

Los niveles de carga viral promedio de 100,000 a 500,000 UI/ML.

Se encontraron a 15 pacientes en estadio Child-Pugh A y 26 en Child-Pugh B-C.

XI. CONCLUSIONES

De los pacientes derechohabientes al Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, se encontró que la prevalencia determinada es similar a la reportada en la literatura mundial, aunque esta subestimada dado que no se diagnostican con una prueba de escrutinio a los grupos de alto riesgo.

De los pacientes estudiados 41 son portadores del VHC, con mayor afección del sexo femenino, predominantemente en la década de los 50s. Así mismo una menor afección en edades menores, sin encontrarse el mecanismo de transmisión en esta paciente dentro de la edad pediátrica.

Se corrobora que el principal factor de riesgo es por transfusiones 75.6%. En segundo lugar la vía percutánea (accidentes ocupacionales en trabajadores de la salud) del 17.07%. En tercer lugar la vía sexual (4.87%), y en último lugar el mecanismo de transmisión desconocido del 2.43%.

El VHC se transmite de forma más eficaz cuando mayor es el inóculo recibido por un individuo; por ello la forma más eficiente de transmisión es la transfusión sanguínea, y considerando que la mayoría de los pacientes estudiados se infectaron por el VHC en las décadas de los 70s y 80s.

La inmunidad que confiere la infección por el VHC es muy débil y no protectora; esto se debe a las frecuentes mutaciones que el genoma viral tiene. Por lo que es de vital importancia la prevención de la infección, evitando la diseminación de acuerdo con el conocimiento que se tiene de su forma de transmisión y de los factores de riesgo para adquirirla.

Es necesario realizar estudios epidemiológicos en población abierta y establecer en forma obligatoria la notificación de casos, tanto en el sector salud, como a nivel privado, y así conocer la prevalencia real a nivel nacional.

XII. DISCUSIÓN

La Hepatitis viral C es un problema de salud pública en México y el mundo. El efecto socioeconómico del VHC a escala mundial ha sido enorme, el número de pacientes afectados ha ido en aumento. Se proyecta que la infección por el VHC representará una sustancial carga económica y de trabajo para los sistemas de salud durante los próximos 10 a 20 años.

Los índices de prevalencia global del VHC varían en las diversas áreas geográficas en todo el mundo. Los países industrializados suelen tener menor seroprevalencia (0.1 a 2%), a diferencia de los países en vías de desarrollo como Africa 5.3%, Mediterráneo oriental 4.6%, Pacífico Occidental 3.9%, América 1.7%. Aun así estas cifras de prevalencia están subestimadas por falta de más reportes epidemiológicos.

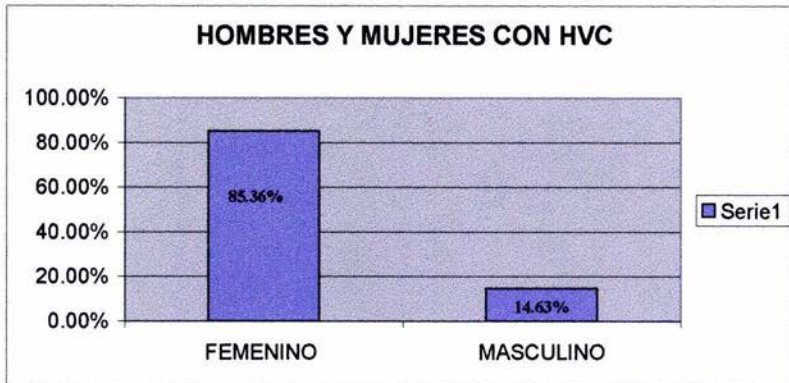
Es necesario determinar la prevalencia en la población general; pero dado los pocos recursos financieros otorgados a las instituciones de salud, solo es posible conocer la prevalencia en donadores de sangre.

Hasta hace aproximadamente 10 años, la transfusión sanguínea era la principal vía de transmisión del VHC; dato que se verifica en este estudio. Ahora con el establecimiento de los programas de "sangre segura" a escala nacional y de conductas similares en el ámbito internacional, esta vía disminuirá su porcentaje de presentación para dar un cambio en el patrón de transmisión como ocurre en países desarrollados donde el uso de drogas intravenosas es la principal fuente de contagio por vía parenteral.

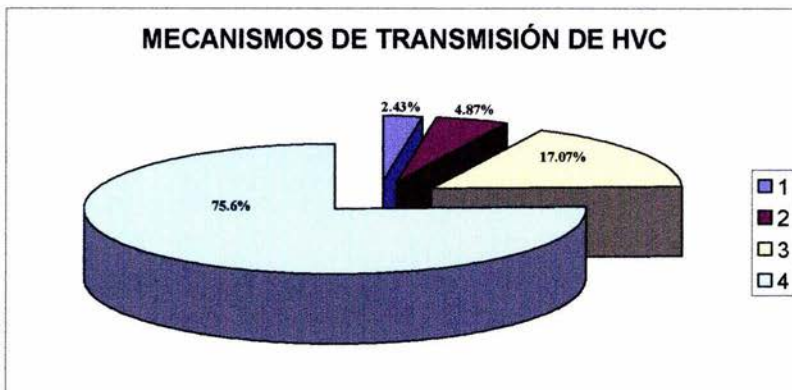
Es importante conocer los factores de riesgo asociados, el número de pacientes afectados, la edad, carga viral, reserva hepática funcional, genotipo; determinar el tratamiento correspondiente a cada caso en particular, y de esta manera disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida.

A pesar del tamaño de la muestra obtenida en un periodo de 1 año, servirá para valorar las condiciones clínicas del paciente con VHC y por ende su tratamiento. Así mismo esta investigación de prevalencia será de utilidad para estudios posteriores de tratamiento.

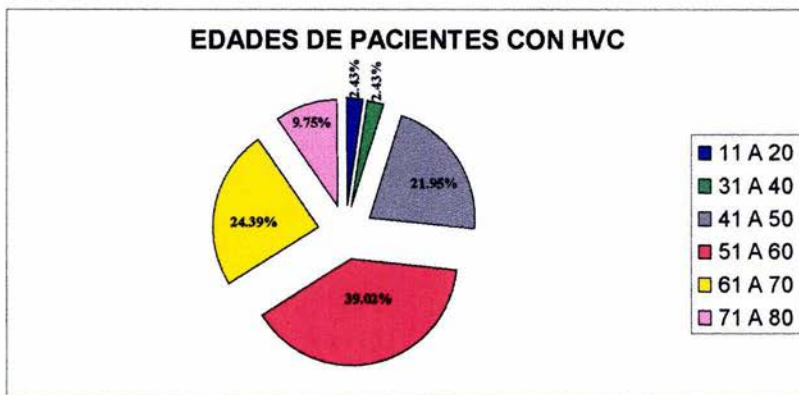
GRÁFICA 1



GRÁFICA 2



GRÁFICA 3



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Nuevas visiones en el tratamiento de la Hepatitis C Departamento de Gastroenterología y Clínica de Hígado, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
- 2.- Georg M. Lauer, and Bruce D. Walker. Hepatitis C virus Infection. *N Engl J Med*, 2001; 345, (1): 41-52.
- 3.- PEGASYS, Peginterferón alfa-2a, Roche.
- 4.-PAC Gastroenterología-I Hepatitis C. Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. Libro 2, 2001:58.
- 5.-Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millán A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999;31 (suppl):124-9.
- 6.-Concenso Latino Americano de Hepatitis viral por virus C. Octubre 2000.
- 7.-Drazan KE. Molecular biology of hepatitis C infection. *Liver Transpl* 2000; 6 (4): 396-406.
- 8.-Zein NN. Clinical significance of hepatitis C viral genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:223-235.
- 9.-Forns X y Bukh J. The molecular biology of hepatitis C virus: genotypes and quasispecies. *Clinics in liver diseases* 1999; 3: 693-716.
- 10.-Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122:1554-1568
- 11.-Wong JB, McOuillan GM, McHutchinson JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1562-1569.