

11226



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEDE: UMF NO. 28 "GABRIEL MANCERA"

**"EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO COMBINADO
CON INTERFERON PEGILADO ALFA-2A Y RIBAVIRINA
EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRONICA"**
ESTUDIO DE 30 CASOS.

T E S I S

**QUE REALIZO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA FAMILIAR**

P R E S E N T A

DRA. MARIA ISABEL VALDEZ ROMO

ASESOR:

DR. ROBERTO PEREZ BLANCAS

COASESOR DE METODOLOGIA:

DRA. SILVIA LANDGRAVE IBAÑEZ



IMSS

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2005

NUMERO DE REGISTRO. 2004-3607 0016



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.

**"EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO COMBINADO CON
INTERFERÓN PEGILADO ALFA-2A Y RIBAVIRINA EN PACIENTES
CON HEPATITIS C CRÓNICA"**

Estudio de 30 casos.

T E S I S
QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE:

M E D I C I N A F A M I L I A R

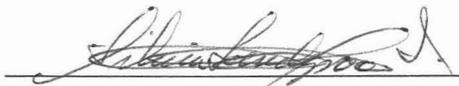
P R E S E N T A
DRA. MARÍA ISABEL VALDEZ ROMO.
AUTORIZACIONES



DR. ROBERTO PEREZ BLANCAS

Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología

Hospital General Regional No. 1 "Gabriel Mancera". Turno matutino.



DRA. SILVIA LANDGRAVE IBAÑEZ.

Coordinadora de la biblioteca "Dr. José Laguna García"

Departamento de Medicina Familiar

Facultad de Medicina, UNAM.

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

NOMBRE: Valdez Romo

María Isabel

FECHA: 27 Septiembre 2005

FIRMA: Jale

v.l.

**"EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO COMBINADO CON
INTERFERÓN PEGILADO ALFA-2A Y RIBAVIRINA EN PACIENTES
CON HEPATITIS C CRÓNICA"**

Estudio de 30 casos.

T E S I S
QUE REALIZÓ PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE:

M E D I C I N A F A M I L I A R

P R E S E N T A
DRA. MARÍA ISABEL VALDEZ ROMO.
AUTORIZACIONES


DR. GERARDO VELAZQUEZ ESPEJEL

Director de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 "Gabriel Mancera"
IMSS.


IMSS
JEFATURA DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
CLINICA 28


DR. AUGUSTO BERNARDO TORRES SALAZAR

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud y Titular de la
Residencia de Medicina Familiar en la Unidad de Medicina Familiar No. 28
"Gabriel Mancera" IMSS.


SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM . A . M.

DEDICATORIA

A MI AMOR, KICO:

Por enseñarme a disfrutar la vida,
a vencer miedos, a experimentar todo,
a amar con el alma...

Por ser mí motivo para querer ser cada día mejor...

Por tu tiempo, tolerancia, apoyo y amor.

...INFINITAS GRACIAS...

A MI BEBÉ

Por venir a darme el título verdaderamente importante
de mi vida: el de mamá.

A MI FAMILIA:

Por su comprensión,
por estar siempre a mi lado ...pese a mi ausencia...

AL DR. ROBERTO PEREZ BLANCAS:

Por hacerme partícipe de su tenacidad y constancia.

Por haber creído en mí.

A MIS PACIENTES.

Por su confianza,
y por encender en mí, la chispa de la superación.

AGRADECIMIENTO.

A DIOS:

Por haber cambiado mi rumbo y
haberme dado el amor y amigos verdaderos.

A LA VIDA:

Por darme día a día,
la oportunidad de realizar mis sueños.

A LA MEDICINA FAMILIAR:

Por reafirmarme una verdad
...la prioridad es: prevenir...

RESUMEN:

ANTECEDENTES: La infección crónica por VHC es causa de hepatopatía, su tratamiento, con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina evita cirrosis hepática y hepatocarcinoma con un mínimo de efectos adversos secundarios.

OBJETIVO: Conocer la frecuencia y tipo de efectos adversos en pacientes con infección crónica por VHC tratados con peg interferon alfa 2-a y ribavirina, atendidos en gastroenterología del HGR No. 1 "Gabriel Mancera" IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo en 30 pacientes con infección crónica por VHC tratados con peg-interferon alfa 2a y ribavirina. Se determinó con PCR genotipo y carga viral, a los pacientes genotipo 1 se administró tratamiento durante 48 semanas, y a los pacientes genotipo 2 durante 24 semanas. Se realizó seguimiento de los efectos adversos sistémicos, mediante revisión clínica semanal y determinación periódica de pruebas bioquímicas.

RESULTADOS: El 76% de los pacientes presentó efectos adversos hematoendocrinológicos, 53% síntomas generales, 46% gastrointestinales, 40% neuropsiquiátricos, 30% musculoesqueléticos, 26% dermatológicos y 16% cardiorrespiratorios. Los principales efectos adversos fueron: astenia, exantema, artralgia, cefalea, pérdida de peso, tos y leucopenia.

DISCUSIÓN: Los efectos adversos encontrados en el grupo de pacientes estudiados fué similar a los reportados en la literatura. Un paciente abandonó el tratamiento por leucopenia severa y un paciente desarrolló hipotiroidismo después del tratamiento.

CONCLUSIÓN: El tratamiento combinado con interferón pegilado alfa 2a y ribavirina en los pacientes con hepatitis C crónica, fué bien tolerado, los efectos adversos encontrados fueron los mismos que se han reportado en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis C crónica, Interferón pegilado alfa-2a, ribavirina, efectos adversos, tratamiento.

ÍNDICE

1. Marco teórico	
1.1 Antecedentes	
1.1.1. Epidemiología de la hepatitis C.....	1
1.1.2. Agente causal de Hepatitis C crónica.....	3
1.1.3. Generalidades sobre la infección por virus de Hepatitis C crónica.....	4
1.1.4. Factores de riesgo asociados a la adquisición de infección por virus de Hepatitis C.....	5
1.1.5. Curso y manifestaciones clínicas de la infección por Virus de Hepatitis C.....	6
1.1.6. Diagnóstico de Hepatitis C.....	8
1.1.7. Tratamiento de la infección por virus de Hepatitis C crónica.....	10
1.1.8. Efectos adversos del tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C.....	12
1.2 Planteamiento del problema.....	18
1.3 Justificación.....	18
1.4 Objetivos: general y específico.....	19
1.5 Hipótesis.....	19
2. Material y métodos	
2.1 Tipo de estudio.....	19
2.2 Población, lugar y tiempo (ubicación temporal y espacial).....	20
2.3 Muestra.....	20
2.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	21

2.5 Variables (tipo y escala de medición).....	22
2.6 Definición conceptual y operativa de las variables.....	22
2.7 Diseño estadístico.....	23
2.8 Instrumento(s) de recolección de datos (VER ENEXOS).....	23
2.9 Método de recolección de los datos.....	23
2.10 Cronograma (VER ANEXOS).....	23
2.11 Recursos humanos, materiales, físicos, y financiamiento del estudio.....	23
2.12 Descripción general del estudio.....	24
2.13 Consideraciones éticas.....	25
3. Resultados.....	26
4. Discusión.....	31
5. Conclusión.....	33
6. Referencias bibliográficas.....	34
7. Anexos.....	38
a) Tablas de resultados.....	39
1. ANEXO 1. Carta de consentimiento informado.....	44
2. ANEXO 2. Cédula de datos generales.....	45
3. ANEXO 3. Hoja de registro de efectos adversos.....	46
4. ANEXO 4. Hoja de registro de hallazgos bioquímicos.....	51
5. ANEXO 5. Cronograma de actividades.....	54

MARCO TEÓRICO.

1.1. ANTECEDENTES.

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA HEPATITIS C.

La historia de la hepatitis C empezó hace un poco más de 2 décadas, cuando los investigadores transmitieron la hepatitis no A no B de pacientes con hepatitis asociada a transfusión a chimpancés, demostrando que la enfermedad era resultado de un agente infeccioso transmisible. En 1989 Houghton y colaboradores identificaron por primera vez al agente de la hepatitis no A no B y que ahora conocemos como virus de la hepatitis C (VHC) al clonar el genoma del virus.^{1,2}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia global de la infección por virus de la hepatitis C es en promedio de 3%.³ La distribución universal de éste virus hace que aproximadamente 170 a 300 millones de personas sean portadores del virus.² Del total, la prevalencia encontrada en América (con 15 a 19 millones de portadores), Europa, sureste de Asia y África es del 2.5%. En el Pacífico occidental la prevalencia es de 2.5-4.9% y en el oriente medio de 1 al 12%.⁴ En contraste, las cifras más aceptadas de la prevalencia de la infección por VHC en Estados Unidos, difundidas por la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES III) que se llevó a cabo de 1988 a 1994, reportaron que 1.8% de la población de EE.UU o aproximadamente 3.9 a 4 millones de Estadounidenses, están infectados con VHC y que 74% de este grupo, o aproximadamente 2.7 millones de Estadounidenses, tienen infección crónica asociada a viremia por VHC (RNA del VHC detectable en el suero).

La encuesta NHANES III discriminó también las diferencias raciales en la prevalencia de la infección por VHC. La prevalencia de anticuerpos contra VHC en Afroamericanos (negros no Hispanos) fue más del doble que en blancos no Hispanos (3.2 % vs 1.5%); además, la tasa de viremia en los que tenían anticuerpos contra el VHC fue mayor en Afroamericanos que en blancos no Hispanos (80% vs 68%). La prevalencia observada más elevada de infección por VHC, esto es 98%, fue en hombres Afroamericanos de 40 a 49 años de edad.

La prevalencia de infección por VHC es mucho mayor en algunas poblaciones específicas incluyendo pacientes de las clínicas de Asuntos de Veteranos (18% a 40%), prisioneros (40% a 54%), e indigentes.

El cálculo sobre la incidencia de la infección por VHC son más difíciles de generar y tienen menos probabilidad de ser precisos en vista de la presentación subclínica de la infección aguda por VHC. Sin embargo, datos de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE. UU, (CDC), sugiere que la incidencia anual de infección por VHC disminuyó de un estimado de 230 000 casos nuevos por año a fines de la década de 1980 a aproximadamente 35 000 casos nuevos por año en la década de 1990. Aunque la incidencia de la infección por VHC puede ir en descenso, la prevalencia de hepatopatía asociada a infección crónica por VHC, incluyendo cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, está aumentando (los pacientes infectados con el VHC tienen 16% de riesgo de progresión a cirrosis en 20 años). Como resultado, la enfermedad relacionada con el VHC es la indicación principal en este momento de trasplante hepático en Estados Unidos ¹.

Los cálculos de mortalidad por infección crónica por VHC pronostican unas 10 mil a 12 mil muertes anuales. Los Centros para Control y Prevención de Enfermedades de EUA esperan que dichos cálculos se tripliquen o cuadrupliquen en los siguientes dos decenios. ^{5,6}

Aunque en México aún no hay estadísticas precisas, se calcula que existen un millón a un millón 200 000 individuos portadores. ² Otros autores reportan que cerca de dos millones de individuos son portadores del VHC, y si bien los casos disminuyen lentamente, la seroprevalencia se ubica en 1.2%, y el genotipo más común en nuestro país es el tipo 1b. ⁷

Los estudios previos realizados en México en donadores de sangre voluntarios han demostrado una prevalencia del VHC entre 0.47 y 1.54%. ³

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática a nivel mundial. Sólo el 25% de los pacientes infectados presentan clínicamente la enfermedad en la etapa aguda. Sin embargo, 80% de los individuos con VHC aguda llegan a estar crónicamente infectados. La mayoría de los individuos infectados de modo persistente desarrolla hepatitis crónica. ²

1.1.2. AGENTE CAUSAL DE HEPATITIS C CRÓNICA.

El VHC es una partícula viral esférica con cubierta lipídica de 30 a 80 nm de diámetro. La variación en tamaño de las partículas observadas expresa la dificultad de obtener preparaciones virales puras debido al bajo título de virus en los líquidos corporales. Se han observado partículas virales en plasma humano. Tienen una densidad muy baja (1.09 a 1.11 g/cm³ en gradiente de sacarosa) debido quizá a su asociación con lípidos y lipoproteínas séricas como lactoferrina y complejos inmunes.

El virus contiene genoma ARN de 9.5 kb. La cubierta consiste en dos proteínas, E1 y E2, las cuales probablemente forman espigas en la superficie del virión. Dentro de la cubierta se encuentra una nucleocápside, la cual es parecida a un icosaedro en su estructura. La nucleocápside se constituye de una proteína core y el ARN viral.^{2,4}

El VHC es el único miembro del género Hepacivirus en la familia Flaviridae de los virus. Los virus que pertenecen a ésta familia tienen un ARN de una sola cadena con sentido positivo y una organización similar entre ellos. Una característica distintiva del VHC es su heterogeneidad genética, con base en ello se han clasificado en diferentes genotipos. Los VHC aislados han sido agrupados en 6 genotipos principales y 11 a 12 subtipos. Sin embargo hay autores que señalan la existencia 9 genotipos principales y de cerca de 100 subtipos. El Sistema de Nomenclatura consensado y propuesto en 1994 en la Segunda Conferencia Internacional sobre el VHC incluye los siguientes genotipos para el VHC: 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a. Las secuencias virales que difieren más de 28% se consideran diferentes genotipos. Los diferentes subtipos dentro de un mismo genotipo difieren de 14 a 25%. Los aislados virales que se diferencian en menos de 12% son considerados dentro del mismo subtipo. Los genomas de los VHC con mayores diferencias encontradas son de aproximadamente 35%.^{2,4}

Aunque los diferentes genotipos pueden encontrarse por todo el mundo, hay diferencias claras en su distribución. Los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, y 3a están ampliamente distribuidos, presentes en 90% de las infecciones por VHC en Norteamérica y Sudamérica, Europa, Rusia, China, Japón, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 1a y 1b representan aproximadamente 60% de la infección global.² En México, 80% de la población infectada presenta

genotipo 1a/b.^{2,7} Está bien establecido que los genotipos de VHC están asociados con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado alfa-2a así como con la terapia combinada de peginterferón más ribavirina. Los pacientes infectados con genotipo 1, principalmente el subtipo b, responden menos al tratamiento,^{8, 9} comparados con enfermos infectados con genotipo 2 o 3.¹⁰ Asimismo los pacientes infectados con genotipo 4 presentan una baja respuesta al tratamiento. La genotipificación usualmente se lleva a cabo por la secuenciación de regiones seccionadas del ARN viral.^{2, 11}

1.1.3 GENERALIDADES SOBRE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS

C

El agente responsable es el virus de la hepatitis C, su periodo de incubación es de 30 a 150 días.⁷

Se estima que el riesgo de infección por el virus de la hepatitis C en países desarrollados es de 1:60 000, sin embargo, alrededor de 50% de las infecciones se presentan en pacientes sin evidencia de exposición parenteral y se reportan como casos esporádicos.³

Los factores actuales más estrechamente relacionados con la infección por hepatitis C son: Exposición directa a sangre o líquidos, la vía percutánea o permucosa es la forma más aparente y documentada de transmisión del VHC. La exposición directa incluye uso de drogas parenterales, transfusión de sangre o sus productos hasta antes de 1992 y haber recibido un transplante de órgano de un donador infectado.^{1,4,7}

El riesgo de adquirir el VHC por actividad sexual sigue siendo controvertido. Mientras que hay evidencia suficiente para apoyar la conclusión de que ocurre la transmisión sexual del VHC, la eficiencia de esta vía de transmisión parece baja. El riesgo estimado de transmisión sexual del VHC es para algunos autores de 0% a 0.6% por año en monógamos de largo plazo^{1,4} mientras que otros le atribuyen 3%⁷ y 1% por año en los que tienen múltiples parejas sexuales. No se recomienda ningún cambio en las prácticas sexuales en las personas con relaciones monogámicas de largo plazo, mientras que los que tienen múltiples parejas sexuales o de corto plazo deben usar métodos de protección de barrera contra las enfermedades de transmisión sexual (ETS).

Se han reportado tasas más elevadas de seropositividad para anticuerpos contra el VHC en prostitutas, hombres homosexuales, y hombres

heterosexuales que asisten a clínicas de ETS.¹ Recientemente un estudio en Japón reportó una frecuencia de 27% de casos de seropositividad del VHC entre las parejas de pacientes infectados. Se aisló ARN viral en 18% de estas parejas y el genotipo coincidió con el de la respectiva pareja.^{3,4} La seroprevalencia por hemodiálisis es del 10%.

Al igual que la transmisión sexual y vertical del VHC, la transmisión ocupacional ha sido bien documentada pero se cree que es rara. Los estudios retrospectivos en personal de atención de la salud después de exposición ocupacional han demostrado transmisión únicamente después de lesiones por punción con agujas contaminadas, la posibilidad de transmisión posterior a un “pinchazo” con aguja hueca con sangre de un paciente conocido como portador de hepatitis C es del 2%.^{1,4,7}

La alimentación al seno materno no parece ser una vía de transmisión; sin embargo se informa de un porcentaje nada despreciable (35%) de casos en los que no se ha logrado identificar la fuente de transmisión. La transmisión por vía perinatal ha sido reportada por algunos autores como <6%,¹ para otros oscila entre 5 y 10%.⁷

1.1.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ADQUISICIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C.

En relación a la prevalencia de hepatitis C en EE. UU, se incluyen los siguientes: 87% haber recibido sangre o derivados antes de 1990, 79% uso de drogas parenterales, 15% personas con elevación de niveles de ALT, 10% paciente con hemodiálisis crónica, 5% en hijos de madres infectadas por el VHC.

El CDC recomienda realizar pruebas de escrutinio en los siguientes casos: Individuos que han tenido más de 10 parejas sexuales, individuos con antecedente de ETS o relaciones homosexuales, haber recibido transplante de órgano, uso de cocaína intranasal, uso de acupuntura, haber tenido relaciones sexuales con personas infectadas por el VHC, mujeres embarazadas, pacientes con infección por VIH.⁴

1.1.5. CURSO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C.

Es difícil sospechar el diagnóstico de hepatitis C por sus manifestaciones clínicas. De manera habitual cuando se manifiesta ya es un proceso infeccioso crónico. Se tiene registro que el 77.5% de los pacientes no experimentan ningún signo ni síntoma de enfermedad, 9.8% tiene manifestaciones leves de enfermedad hepática y 4.1% tiene manifestaciones graves (4% cuadro de hipertensión portal y 0.1% tumor hepático).

Las manifestaciones clínicas agudas son poco frecuentes, pueden aparecer entre la semana 7 y 8 después del contagio, con un rango que va de 2-26 semanas. La hepatitis C aguda es por lo común silente desde el punto de vista clínico, sin embargo pueden existir síntomas prodrómicos que rara vez se observan. Sólo el 20 % de los casos manifiestan ictericia, y el resto sin ictericia con ninguno o pocos síntomas específicos como para sospechar la infección por el VHC, los síntomas incluyen escalofrío, náuseas, dolor en el hipocondrio derecho. La hepatitis aguda grave y la evolución de la hepatitis fulminante debida al virus de la hepatitis C son aún más raras, e incluso persiste la controversia de que exista. Sin embargo, se han reportado casos esporádicos de insuficiencia hepática fulminante, en los cuales el único factor de riesgo era la infección por éste virus. En estos casos aparecieron ictericia, y encefalopatía hepática progresiva, además de sangrado por coagulopatía. Estas alteraciones se han observado durante las 2 a 12 semanas después de que la persona se infecto por el virus de la hepatitis C. La recuperación completa del proceso infeccioso agudo es poco común, sólo 15% se cura y la mayoría de los pacientes evolucionan a infección crónica.

La hepatitis C crónica se divide en dos grandes grupos. Si se toman en cuenta las alteraciones en las enzimas los enfermos con ALT (alanino-amino-transferasa) normal, representa 25% de los casos para algunos autores,^{7, 12} mientras que para otros llega a ser el 30% de los pacientes con hepatitis C crónica;¹³ por lo general, su curso es asintomático, y los pacientes con ALT elevada, este grupo se subdivide en pacientes que cursan con hepatitis crónica leve cuando la concentración de ALT está una a dos veces por encima de lo normal y la biopsia hepática muestra un índice de fibrosis de 0 a 1 y con actividad menor de 6, según el sistema histológico de Knodell. Los pacientes

con hepatitis crónica moderada a grave, cuando la concentración de ALT está dos a diez veces por encima de lo normal, con un índice de fibrosis de 3 a 4 y actividad igual o mayor de 6.⁷ Prati y colaboradores recomiendan que el límite superior del rango normal para ALT debería ser revisado a la baja, sugiriendo 30 U/L para hombres (actualmente 40 U/L) y 19 para mujeres (actualmente 30 U/L).¹³ Muchos de estos casos pueden estar asintomáticos; sin embargo, la fatiga es el síntoma que el enfermo refiere con mayor frecuencia y que lo percibe como cansancio fácil y extremo, pérdida de la energía para realizar sus actividades cotidianas o malestar general. En ocasiones puede haber náuseas, disminución del apetito e incluso pérdida de peso. Es importante que la intensidad de la fatiga no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática. El 27% de estos casos evoluciona a cirrosis con la consecuente aparición de los signos y síntomas característicos debidos a hipertensión portal e hiperesplenismo, principalmente.

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas producidas por el VHC corresponden a procesos autoinmunitarios o linfoproliferativos, en el primero de los casos la crioglobulinemia se manifiesta hasta en un 50% de los pacientes, los crioprecipitados en esta enfermedad contienen antígenos y anticuerpos del virus, entre 10 y 15% de estos pacientes cursan con vasculitis, debilidad, artralgias y púrpura, en casos más graves hay glomerulonefritis membrano-proliferativa o daño cerebral. En el 90% de los casos de crioglobulinemia mixta esencial se ha encontrado viremia. Los procesos linfoproliferativos se relacionan con la posibilidad de replicación viral en las células linfoides esto puede manifestarse solo como adenopatía retroperitoneal. Sin embargo se han documentado altas incidencias, hasta de 32% de linfomas no Hodgkin en enfermos infectados con el virus de la hepatitis C e incluso, recientemente se ha demostrado la relación causa-efecto de este virus con un tipo en particular de linfoma denominado linfoma esplénico con linfocitos vellosos circulantes. En estos casos se observan los siguientes síntomas: diaforesis nocturna, hipertermia y pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses. Otras manifestaciones clínicas mucho menos frecuentes incluyen: líquen plano, síndrome de Sicca y porfiria cutánea retardada.^{4,7}

1.1.6. DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C.

Los genomas virales se encuentran por lo general en cantidades relativamente pequeñas en los líquidos corporales de pacientes infectados; por ello, para su detección, se requieren técnicas de hibridación molecular. La detección y cuantificación requieren de un paso de amplificación preliminar. Esto se logra con el uso de dos diferentes técnicas basadas en biología molecular, llamadas amplificación en blanco y amplificación de la señal.

TECNICAS DE AMPLIFICACIÓN DEL BLANCO: El principio de ellas es sintetizar un gran número de copias del genoma viral (aplicones) en una reacción enzimática cíclica. Los amplicones se detectan después por varios métodos, y la cantidad de genoma viral en la muestra clínica puede cuantificarse.

El método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) usa varias temperaturas y una enzima, ADN polimerasa termoestable. Los amplicones son ADN de doble cadena. Para el ARN del VHC se requiere de una transcripción inversa, para sintetizar un ADN de doble cadena complementario (cADN) que se usa como molde en la reacción de PCR. Cada ciclo de PCR completo dobla el número de copias de ADN: después de n ciclos, 2^n copias de cada molécula de ADN presente en el inicio de la reacción son teóricamente sintetizadas. En efecto, la reacción es saturable y llegan a un plateau generalmente después de 35 a 45 ciclos.^{2,4}

Recientemente se crearon las técnicas de PCR en tiempo real. El principio es detectar síntesis de amplicones y reducir la cantidad de genoma viral en la muestra clínica al inicio de la reacción de PCR.

Estos métodos son más sensibles que las técnicas de amplificación en blanco y evitan errores de lectura por contaminación. Su intervalo de cuantificación es amplio, lo cual es útil para la cuantificación de un intervalo total de cargas virales observadas en pacientes tratados y no tratados con infección por VHC. En la actualidad existen dos sistemas de cuantificación, detección e interpretación: ABI Prism Real Time PCR (Applied Biosystems) y el Light Cycler (Roche Molecular Systems). Este último puede acoplarse con un sistema de extracción de ácidos nucleicos virales automatizado (Magna Pure, Roche Molecular Systems); equipos similares han empezado a desarrollarse para ser utilizados con el otro sistema. Varios métodos pueden usarse en

éstos sistemas, pero es necesaria su adaptación a la detección del ARN del VHC y la cuantificación a través del diseño de sondas apropiadas.

En la amplificación mediada por transcripción (TMA), la reacción es isotérmica y utiliza dos enzimas, una transcriptasa inversa y una T7ARN polimerasa. Los amplicones son ARN de una sola cadena. Después de la lisis de la cubierta viral, el genoma viral es atrapado por sondas de oligonucleótidos y se une a micropartículas magnéticas. La amplificación involucra la producción autocatalítica de transcritos de ARN con las dos enzimas. Cada ARN sintetizado nuevamente se reincorpora al proceso de TMA y sirve como molde para la siguiente vuelta de amplificación, lo cual resulta en una amplificación exponencial del ARN deseado. Las reacciones de TMA alcanzan también un plateau después de cierto número de ciclos.

La detección de amplicones por PCR y TMA se basa en la hibridación específica con los oligonucleótidos inmovilizados. Los híbridos prueba-amplicón son revelados por una reacción enzimática, seguidos por una detección de una señal luminiscente o colorida. La cuantificación está basada en la amplificación competitiva del molde viral con una cantidad conocida de un estándar sintético adicionado a cada tubo de reacción. Las cantidades relativas de los amplicones del molde viral y del estándar se definen al final del procedimiento y los resultados se leen de una curva estándar establecida en paralelo.

Otros métodos de diagnóstico del virus de la hepatitis C son la técnica del Taíman, el método de transferencia de energía de resonancia fluorescente, el método de SYBR Green I.^{2,4}

En las técnicas de amplificación de señal los genomas virales primero de hibridan a un holder por medio de sondas de oligonucleótidos específicas que los capturan.

Posteriormente, la señal emitida por los híbridos es amplificada para la detección y la determinación. Dentro de éstas pruebas tenemos la de ADN ramificado ((bDNA). El análisis de la secuencia del genoma viral cuyo objetivo es identificar secuencias específicas o sustituciones de aminoácidos en posiciones específicas o ambas. En la práctica, las secuencias específicas se usan para clasificar cepas virales en grupos filogenéticos de interés clínico llamados genotipos. Sustituciones de aminoácidos conocidas se ha asociado con resistencia viral a la terapia antiviral y pueden identificarse. El genoma

completo de VHC no puede analizarse de manera rutinaria y hay disponibles técnicas para estudiar regiones genómicas particulares. El análisis de la secuencia genómica se basa en la secuenciación directa, la cual proporciona una secuencia total del fragmento analizado, o en técnicas alternativas que identifican secuencias específicas en posiciones conocidas. Existe también la secuenciación directa de amplicones de PCR para definir el nucleótido exacto y la secuencia de los aminoácidos deducida del fragmento analizado.^{2,4}

1.1.7. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C CRÓNICA.

El objetivo primario del tratamiento en la hepatitis C crónica consiste en erradicar el virus y los objetivos secundarios son reducir la inflamación y disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad.^{6, 8, 14} Los programas de tratamiento contra la hepatitis crónica C han variado en los últimos años y pasaron de la utilización de interferones convencionales (INF) alfa 2-A y 2-B a interferones pegilados. En enero de 2001, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA (FDA) aprobó el uso de interferón pegilado alfa -2b para tratar la infección por virus de hepatitis. El peginterferón alfa-2a se aprobó como monoterapia (octubre 2002) o en combinación con ribavirina (diciembre 2002) para el tratamiento de adultos con hepatitis C crónica con hepatopatía compensada.⁵ Dicha combinación se ha convertido en el estándar de oro para tratar la infección por VHC.^{1,6}

Pegilación o unión de una molécula de polietilenglicol (PEG) al interferón se desarrolló para contrarrestar las desventajas del tratamiento con interferón convencional, es decir, la dificultad para mantener niveles adecuados del fármaco sin utilizar el programa de dosificación de tres veces por semana. La molécula PEG resguarda al interferón de la degradación enzimática y reduce de modo importante la depuración generalizada. Así pues, la mayor duración de peginterferon en el organismo permite una dosificación de una vez a la semana. Además de la comodidad de un número menor de inyecciones, los peginterferones alcanzan concentraciones séricas más sostenidas que los interferones no pegilados.

Las moléculas PEG de peginterferón alfa-2a y peginterferon alfa-2b difieren en tamaño y forma y dichas características producen diferencias farmacocinéticas

y farmacodinámicas importantes. El PEG de peginterferón alfa-2b es una molécula lineal que pesa 12 kilodaltons (kDa) en tanto que la molécula PEG de peginterferón alfa-2a es más grande, ramificada, de 40 kDa de peso. Las diferentes estructuras moleculares de estos productos contribuyen a la diferencia farmacocinética. La molécula PEG lineal de 12 kDa parece disociarse rápidamente del interferón, lo que podría explicar la breve duración de su actividad, unos tres a cuatro días.

Por el contrario, la molécula PEG de 40 kDa es más larga, más grande, del tipo ramificado y en estudios clínicos demostró tener actividad hasta por siete días antes de desintegrarse. Sin embargo, ambos peginterferones se mantienen en el organismo más tiempo que los interferones convencionales alfa-2a y alfa-2b.⁵

Para el peginterferón alfa-2a las concentraciones séricas se alcanzan entre 72 y 96 horas después de la inyección y se mantienen hasta por 168 horas (siete días) el estado estacionario se alcanza de cinco a ocho semanas después del inicio del tratamiento y, según mediciones, los niveles más bajos a la semana 48 fueron de entre 4 y 28 ng/dl. La vida media promedio después de la administración subcutánea es de 80 horas, alrededor de 16 veces más que la de interferón alfa-2a convencional. Debido al tamaño de la molécula PEG de 40 kDa, peginterferón alfa-2a sólo se depura de manera mínima por vía renal y se metaboliza principalmente en hígado. Por lo tanto, en pacientes con afección renal no es necesario ajustar la dosis, excepto en quienes son tratados con hemodiálisis. Puesto que peginterferon alfa-2a se elimina con lentitud, las concentraciones sanguíneas se mantienen estables durante toda la semana consecutiva a la administración de la dosis. El hecho que peginterferon alfa-2a dure hasta siete días en el organismo significa que hay más tiempo para que ocurra la actividad antiviral.⁵

El peginterferon alfa-2a está autorizado para ser utilizado con 800 mg de ribavirina en pacientes genotipo 2, 3, 5, y 6 durante 24 semanas y con 1000 mg (en pacientes con peso <75 kg) a 1200 mg (en pacientes con peso >75 kg) de ribavirina en pacientes con genotipo 1 y 4 durante 48 semanas.^{15,16}

Esta combinación produce una respuesta viral sostenida (RVS) mayor (56%) que el tratamiento con interferones convencionales, sin elevar la frecuencia de efectos adversos. Cabe destacar que los factores más relacionados con RVS

[definida como la ausencia del RNA del VHC en el suero con un ensayo sensible para ácidos nucleicos 6 meses después de completar el tratamiento antiviral, es sinónimo de "curación"^{1, 17,18,19}] son el genotipo y la carga viral (el genotipo 1 se ha asociado con una respuesta pobre al tratamiento con interferón.^{5, 13} Esta información debe ser considerada en nuestra población (México) ya que el 80% de la población infectada presenta genotipo 1a/1b.²

El tratamiento basado en interferon pegilado alfa-2a con ribavirina se tolera mejor, ésto aumenta el índice de apego al tratamiento y disminuye el riesgo de abandono del mismo, factores determinantes cuya importancia ya ha sido descrita para alcanzar los índices de respuesta esperados, lo cual a su vez se refleja en una mejor calidad de vida. Aunque podría ser interesante valorar la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento, parece ser obvio que ésta se deteriora debido a los efectos adversos del tratamiento con interferon pegilado alfa-2a y ribavirina.

El interferon pegilado alfa-2a y la ribavirina tienen efectos adversos algunos de los cuales son más importantes.^{20, 21}

1.1.8. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERON PEGILADO ALFA-2A Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.

Pueden presentarse todas las reacciones adversas observadas con otros interferones alfa.²²

La frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son semejantes en los pacientes tratados con interferon pegilado alfa-2a e interferon alfa-2a convencional.

Las reacciones adversas más frecuentes con 180 mcg de interferon pegilado alfa-2a son en su mayoría de intensidad leve o moderada, y controlables sin necesidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento. En los estudios clínicos, la tasa de abandono del tratamiento por reacciones adversas clínicas o pruebas de laboratorio fue del 10%. Sólo en el 2% de los pacientes hubo que suspender el tratamiento con interferon pegilado alfa-2a debido a alteraciones en las pruebas de laboratorio.^{18, 23, 24} Las reacciones adversas notificadas con una frecuencia del 2 al 10% fueron: astenia, letargo, dolor torácico, síndrome gripal,^{1, 2, 4} malestar general, dificultad para respirar,¹⁴ escalofrío, fiebre,⁴

pérdida de memoria,² parestesias, alteraciones del gusto, debilidad, hipoestesia, temblor, calambres musculares, dolor cervical, dermatitis,⁴ hipersudación, exantema,⁴ sequedad de piel, sudores nocturnos, reacción de fotosensibilidad, sequedad de boca, hemorragia gingival, aftas bucales, ansiedad,⁴ alteraciones del estado de ánimo,² disminución de la libido,² nerviosismo, agresividad, adelgazamiento, tos, disnea,⁹ dolor de garganta, rinofaringitis, visión borrosa, inflamación ocular, hipotiroidismo⁴ palpitaciones, rubor, mareo, confusión, somnolencia, fatiga.⁴

En los pacientes tratados con peginterferon alfa-2a se han descrito casos aislados de los siguientes efectos adversos: disfunción hepática,⁴ esteatosis hepática, colangitis, arritmia, trastornos del comportamiento (ideas de suicidio, conducta suicida, suicidio), diabetes mellitus, fenómenos autoinmunes, neutropenia periférica,^{4,5} úlcera gastroduodenal, infección, hemorragia digestiva, reacción pancreática reversible (elevación de la amilasa y la lipasa acompañado o no de dolor abdominal)¹⁴ úlcera corneal, endocarditis, neumonía, neumonitis intersticial,⁴ embolia pulmonar, coma, miositis, hemorragia cerebral.

El tratamiento con 180 mcg de interferon pegilado alfa-2a se ha asociado a un descenso de los valores hematológicos, que suelen mejorar tras reducir la dosis y regresan a los valores previos al tratamiento en un plazo de 4 a 8 semanas tras suspender el tratamiento. El tratamiento se ha asociado a un descenso gradual de la hemoglobina y el hematocrito,^{4,5} en menos del 1% de los pacientes ha sido necesario reducir la dosis debido a anemia. Hay reducción de las cifras totales de leucocitos y neutrófilos.^{4,5} El 4% de los pacientes en estudios previos han presentado disminuciones pasajeras del recuento absoluto de neutrófilos por debajo de los 500 mm/cúbico en algún momento del tratamiento. Puede haber disminución de las plaquetas,^{4,5} en los estudios clínicos, aproximadamente el 5% de los pacientes han presentado reducción de la cifra de plaquetas por debajo de 50 000 mm/cúbico, en su mayor parte se ha tratado de pacientes con cirrosis que entraron en el estudio con cifras basales de tan sólo 75 000 plaquetas mm/cúbico.

El tratamiento con interferon pegilado alfa-2a se ha asociado a alteraciones clínicamente significativas de las pruebas funcionales tiroideas que exigen

intervención médica.⁴ También hay aumento progresivo de la ALAT y bilirubinas

En monos hembras se ha descrito prolongación del ciclo menstrual, acompañada de descenso y retraso de las concentraciones máximas de 17 B-estradiol y progesterona y en macacos de la India el tratamiento se asoció a un aumento de la actividad abortiva.

La dosis recomendada de interferon pegilado alfa-2a es de 180 mcg subcutánea una vez por semana, en presencia de reacciones adversas (clínicas o exámenes de laboratorio) de intensidad moderada o grave, en la mayor parte de los casos basta con reducir la dosis inicial a 135 mcg . En ocasiones, no obstante, puede ser necesario reducir la dosis a 90 mcg o 45 mcg. Tras la mejoría de la reacción adversa correspondiente, puede plantearse la posibilidad de volver a aumentar la dosis parcialmente o volver incluso a la dosis original. El interferón pegilado alfa-2a debe utilizarse con precaución en los pacientes con cifras basales de neutrófilos < 1 500/mm cúbico, cifras basales de plaquetas < 75 000/mm cúbico o hemoglobina < 10 mg/dl. El tratamiento con interferón pegilado se ha asociado a un descenso de la cifra total tanto de leucocitos como de neutrófilos que suele iniciar a las 2 semanas de tratamiento.^{6, 25} Se recomienda reducir la dosis si la cifra de neutrófilos desciende por debajo de 750/mm cúbico. En los pacientes con cifras inferiores a 500/mm cúbico, el tratamiento con interferón pegilado alfa-2a debe suspenderse hasta que las cifras de neutrófilos se recuperen por encima de los 1 000/mm cúbico. Se recomienda reducir la dosis de interferón pegilado alfa-2a a 90 mcg si la cifra de plaquetas desciende por debajo de 50 000/mm cúbico. Se recomienda reducir por completo el tratamiento si la cifra de plaquetas desciende por debajo de 25 000/mm cúbico.

En los pacientes con hepatitis crónica C son frecuentes las fluctuaciones de las pruebas funcionales hepáticas. En los pacientes tratados con interferon pegilado alfa-2a se han descrito elevaciones de ALAT con respecto a los valores basales, incluso en los pacientes con respuesta virológica sostenida al tratamiento.⁶ En presencia de aumentos progresivos de la ALAT con respecto a los valores iniciales, la dosis debe reducirse inicialmente a 90 mcg. Si la concentración de ALAT continuara aumentando a pesar de haber reducido la dosis de interferón pegilado alfa-2a o si se acompaña de un aumento de la

bilirrubina o signos de descompensación hepática, debe suspenderse por completo el tratamiento. No se considera necesario modificar la dosis en los pacientes con cirrosis Child A. No se recomienda el uso de interferón pegilado alfa-2a en pacientes con hepatopatía descompensada y debe suspenderse el tratamiento si un paciente presenta signos de descompensación hepática en el transcurso del tratamiento.¹³

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal y/o ancianos (edad mayor a 62 años).

El uso de interferon pegilado alfa-2a se contraindica en pacientes con antecedentes de alergia a alguno de los productos contenidos en éste, así como en pacientes con hepatitis autoinmune.

Pueden presentarse reacciones adversas graves de tipo psiquiátrico: depresión^{1, 2} ideas de suicidio e intentos de suicidio en pacientes con antecedentes psiquiátricos y sin ellos. El interferón pegilado alfa-2a debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de depresión. En los casos graves puede ser necesario solicitar atención psiquiátrica y/o plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento.²²

Se han descrito efectos secundarios de tipo cardiovascular, como hipertensión arterial, arritmias, supraventriculares, dolor torácico e infarto de miocardio, por lo tanto el interferón pegilado alfa-2a debe administrarse con precaución en pacientes cardiopatas.

En pacientes tratados con interferón pegilado alfa-2a se han descrito exacerbaciones de las enfermedades autoinmunes y psoriasis, presencia de hipoglucemia o hiperglucemia, síntomas respiratorios como disnea, infiltrados pulmonares, neumonía y neumonitis. En raras ocasiones se han descrito trastornos oftalmológicos (hemorragia retiniana, manchas algodinosas, obstrucción de las arterias o las venas de la retina).

Con el interferón alfa-2a se han descrito anomalías de la función tiroidea⁴ y empeoramiento de trastornos tiroideos previos, elevaciones notables de los triglicéridos séricos.

Interferon pegilado alfa-2a en combinación con ribavirina puede causar una gran variedad de efectos adversos, en numerosos estudios el 10% de los pacientes que reciben esta terapia han presentado uno o varios efectos adversos. Con respecto a los efectos adversos causados por ribavirina, cuyo

nombre químico es I-beta-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Es un análogo de la guanosina que tiene amplia actividad antiviral tanto contra virus DNA como contra virus RNA.⁹

El uso de ribavirina está contraindicado en pacientes con hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células gigantes. Ribavirina en combinación con interferón pegilado Ifa-2a está contraindicado en pacientes con hepatitis autoinmune o hepatitis descompensada (Child B o C) antes o durante el tratamiento. Los efectos adversos causados con la terapia combinada de ribavirina e interferón pegilado alfa-2a incluyen: depresión severa, ideación suicida y suicidio; cada uno ocurre con una frecuencia <1%. Dentro de los efectos adversos más frecuentemente reportados son: alteraciones psiquiátricas (depresión, irritabilidad, ansiedad) y alteraciones compatibles con un cuadro gripal (fatiga, fiebre, mialgia, cefalea) ^{1, 2, 18, 22}

Uno de los principales efectos adversos de la ribavirina es la anemia hemolítica (se ha observado hemoglobina <10 g/dl en aproximadamente el 13% de los pacientes tratados con ribavirina en combinación con interferón pegilado alfa-2a), la anemia asociada al uso de ribavirina aparece a la semana 1 o 2 de iniciado el tratamiento, de esto se desprende que los controles hematológicos se realicen cada dos semanas. Infartos al miocardio se han reportado en pacientes con anemia causada por ribavirina.^{1, 2}

Otros efectos adversos al uso de la terapia combinada son: supresión de la función de la médula ósea, desórdenes infecciosos y autoinmunes, pancreatitis ¹⁴ y diabetes.

Dentro de los efectos adversos pulmonares reportados con el uso de ribavirina en combinación con interferón pegilado alfa-2a se encuentran: disnea, infiltrados pulmonares, neumonitis, y casos aislados de neumonía fatal. También se ha reportado sarcoidosis o exacerbación de la sarcoidosis.

El tratamiento combinado de ribavirina e interferón pegilado alfa-2a debe ser suspendido en pacientes con signos y síntomas de pancreatitis y discontinuarse en pacientes con pancreatitis confirmada.

Ribavirina no debe ser usada en pacientes con depuración de creatinina <50 ml/min y discontinuada en pacientes con reacción de hipersensibilidad (urticaria, angioedema, broncoespasmo, anafilaxia). La presencia de rash transitorio no necesariamente indica la suspensión del tratamiento.

Del 10% de los pacientes que reciben terapia combinada durante 48 semanas y que abandonan el tratamiento, la razón más común para ello es haber presentado desórdenes psiquiátricos, cuadros gripales (letargo, fatiga, cefalea), alteraciones dermatológicas y gastrointestinales.

La razón más común para modificar la dosis en pacientes que reciben terapia combinada es la presencia de alteraciones en sus laboratorios, asociadas al uso de interferón pegilado alfa-2a: neutropenia (20%) y trombocitopenia (4%). Asociada a ribavirina: anemia (22%).

Estudios clínicos reportan que el 5% de los pacientes con hepatitis C en tratamiento con terapia combinada presentan efectos adversos. El estudio NV15801 concluyó que de 451 pacientes tratados durante 48 semanas con interferón pegilado alfa-2a a dosis de 180 mcg/semana y ribavirina a dosis de 1000 mg/día o 1200 mg/día los efectos adversos observados fueron:

Reacción en el sitio de aplicación (23%).^{18, 20} Alteraciones endócrinas: hipotiroidismo (4%). Síntomas y signos gripales: fatiga/astenia (65%),^{12, 18, 20, 22} fiebre (41%),^{18, 20, 22} rigors (25%),^{18, 20, 22} dolor (10%). Alteraciones gastrointestinales: Náusea/vómito (25%),^{12, 18, 20} diarrea (11%),¹⁸ dolor abdominal (8%),^{12, 18} boca seca (4%), dispepsia (6%). Alteraciones hematológicas: linfopenia (14%), anemia (11%),²⁶ neutropenia (27%),²⁶ trombocitopenia (5%),²⁶ crioglobulinemia.¹² Alteraciones metabólicas y nutricionales: anorexia (24%),^{18, 22} disminución de peso (10%).

Alteraciones musculoesqueléticas, de tejido conectivo y óseas: mialgia (40%),^{12, 18, 20, 22} artralgia (22%),^{12, 22} dolor de espalda (5%). Alteraciones neurológicas: cefalea (43%),^{18, 20, 22} desvanecimiento (excluyendo vértigo) (14%), deterioro de la memoria (6%),²² encefalopatía aguda.²² Alteraciones psiquiátricas: irritabilidad, ansiedad, nerviosismo (33%), insomnio (30%),^{18, 20, 22} depresión (20%)^{20, 22} deterioro de la concentración (10%),^{18, 22} alteraciones del estado de ánimo (5%),²² demencia y delirio.²² Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastinales: disnea (13%), tos (10%).¹⁸ Alteraciones en piel y tejido celular subcutáneo: alopecia (28%),^{18, 20} prurito (19%),^{18, 22} dermatitis (16%),²³ piel seca (10%), rash (8%), aumento de la sudoración (6%), eczema (5%), vasculitis leucocitoclástica.¹² Alteraciones visuales: visión borrosa (5%).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dentro de la literatura estudios comparativos han demostrado mayor efectividad del interferon pegilado alfa-2a combinado con ribavirina, en comparación con los interferones convencionales y el interferón pegilado alfa-2b en el tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica, sin embargo todos coinciden que el paciente sometido a dicho tratamiento debe ser estrictamente supervisado por personal médico ya que de presentarse efectos adversos estos pueden ser graves. Sin embargo los reportes que se tienen no son de población Mexicana, por tal motivo; con el uso de interferón pegilado alfa- 2a dentro del IMSS el autor decide realizar la recopilación de efectos adversos a la terapia combinada con peginterferon alfa-2a y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica, planteando el siguiente problema de investigación:

¿Cuáles son los principales efectos adversos que presentan los pacientes que reciben tratamiento combinado con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina para el tratamiento de la infección crónica por Virus de Hepatitis C atendidos en el servicio de Gastroenterología del Hospital General Regional No. 1 “Gabriel Mancera”?

1.3 JUSTIFICACIÓN:

El tratamiento del paciente con infección crónica por virus de hepatitis C con terapia combinada a base de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina dentro del IMSS, inició en marzo del 2003 y aunque se tienen estudios internacionales de los principales efectos adversos y efectividad del tratamiento combinado, es necesario obtener datos nacionales; ya que el genotipo más frecuente en México 1a/b, es el más estrechamente relacionado con resistencia al tratamiento y el que amerita manejo durante un periodo más prolongado (48 semanas). En la medida que los efectos adversos que presenten los pacientes sean tolerados, habrá una mejor respuesta virológica sostenida que se traduce en curación de la enfermedad.

1.4 OBJETIVO:

1.4.1 Objetivo General

Determinar los eventos adversos que presentan, en los distintos aparatos y sistemas los pacientes con hepatitis C crónica, secundarios al tratamiento combinado con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina.

Conocer el genotipo más frecuente de los pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C.

1.5 HIPÓTESIS: Se escribe la siguiente como ejercicio de enseñanza, pues el tipo de estudio a realizar no incluye hipótesis.

a) NULA: Los eventos adversos del tratamiento combinado con interferón pegilado alfa-2a y ribavirina para Hepatitis C son similares a los reportados en la literatura: se presentan en más del 5% de los pacientes con infección crónica por el Virus de Hepatitis C. Dentro de los eventos adversos comunes al tratamiento con peginterferón alfa-2a tenemos: fatiga, mialgias, fiebre, artralgias, ansiedad, irritabilidad, mielosupresión (anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia) y disfunciones tiroideas. Los eventos adversos comunes al tratamiento con retrovirales son anemia hemolítica, prurito y rash, problemas gastrointestinales y sintomatología gripal.

b) ALTERNA: Dentro de los eventos adversos al tratamiento con inmunomodulador más retroviral en pacientes con Hepatitis C crónica podríamos encontrar proteinuria y ototoxicidad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó una investigación cuantitativa:

a) Según el proceso de causalidad o el tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información: PROSPECTIVO.

b) Según el número de mediciones de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio: LONGITUDINAL.

c) Según la intención del contraste estadístico entre las mediciones: DESCRIPTIVO.

d) Según control de las variables o el análisis y alcance de los resultados: OBSERVACIONAL

2.2 POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO.

De los pacientes referidos de las Unidades de Medicina Familiar áreas de influencia del Hospital General Regional No. 1 “Gabriel Mancera” desde el 1o. de marzo del 2003 al 19 de noviembre del 2004 con diagnóstico de hepatitis, se realizó escrutinio para de la detección de pacientes portadores del virus de hepatitis C, se determinó genotipo y carga viral. A los pacientes con réplica viral > 600 se les solicitó estudios de laboratorio y gabinete que demostraron condiciones adecuadas para iniciar con la administración de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina.

Estos estudios incluyeron: Tele de tórax, electrocardiograma, USG hepático, biopsia hepática, HIV (tendrá que ser negativo), prueba de embarazo (mujeres en edad reproductiva), biometría hemática, Pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, química sanguínea.

Una vez realizado el escrutinio se formó un grupo de 30 pacientes a los cuales se les administró la terapia combinada de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina

2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

30 pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C, atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General Regional No. 1 “Gabriel Mancera; que iniciaron con terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C crónica en marzo del 2003.

La muestra fue elegida por conveniencia de forma no probabilística y estuvo compuesta por: el grupo A: pacientes con genotipo 1, y el grupo B: pacientes con genotipo 2 y 3.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a). 30 pacientes de uno u otro género de 18 años y más.
- b). Pacientes portadores de infección crónica por Virus de Hepatitis C con genotipo 1, 2 y 3.
- c). Pacientes que inicien tratamiento para infección crónica por Virus de Hepatitis C en marzo del 2003
- d). Informe de consentimiento informado firmado por el paciente para participar en el estudio **VER ANEXO 1)**.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes que no acudan a revisión periódica.
- b) Pacientes que no acepten la realización periódica (quincenal) de estudios de laboratorio de control.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a) Pacientes que presentaron eventos adversos severos que condicionaron interrupción del tratamiento.
- b) Pacientes en los que se detectó falta de apego al tratamiento.
- c) Pacientes genotipo 1b que no presentaron buena respuesta al tratamiento durante las primeras 12 semanas,
- d) Pacientes cuya cuenta de neutrófilos fue persistentemente menor a 500 células/mm³ y que no respondieron a una modificación en la dosis de los medicamentos.
- e) Pacientes cuya cuenta de plaquetas fue persistentemente menor a 250 000 células/mm³ y que no respondieron a una modificación en la dosis de los medicamentos.
- f) Pacientes con aumento progresivo de ALT que no respondieron a una modificación en la dosis del interferón pegilado alfa-2a o presentaron elevación de bilirrubinas o evidencia de descompensación hepática.

2.5 VARIABLES: (TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN).

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	PRUEBA ESTADÍSTICA
EDAD	TIEMPO QUE HA VIVIDO DESDE QUE NACIÓ HASTA EL MOMENTO ACTUAL	AÑOS CUMPLIDOS AL MOMENTO DE INGRESAR AL ESTUDIO	CUALITATIVA DISCRETA	CUANTITATIVA DE RAZÓN	FRECUENCIA PORCENTAJE
SEXO	CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS QUE DIFERENCIAN AL HOMBRE DE LA MUJER	CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS QUE DISTINGUEN AL HOMBRE DE LA MUJER	CUALITATIVA NOMINAL	CUALITATIVA NOMINAL	FRECUENCIA PORCENTAJE
EFFECTOS ADVERSOS	REACCIONES DESFAVORABLES QUE SE PRESENTAN COMO CONSECUENCIA DE INGERIR UNA DROGA	MEDIANTE LA APLICACIÓN DE LA ENCUESTA AL PACIENTE, SE LE PREGUNTARÁ SI PRESENTA ALGUNA MOLESTIA CUANDO TOMA Y/O APLICA SUS MEDICAMENTOS Y CUAL MEDICAMENTO	CUALITATIVA NOMINAL	CUALITATIVA NOMINAL	FRECUENCIA PORCENTAJE

2.6 DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE: EVENTO ADVERSO, es toda aquella condición médica indeseable, que coincide temporalmente con un tratamiento de estudio, que cumple con alguna de las siguientes características, independientemente de su relación causal con el medicamento de estudio:

- Ocasiona la muerte.
- Amenaza la vida.
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización ya existente.
- Da lugar a una discapacidad/incapacidad persistente o significativa.
- Produce una anomalía congénita o defecto al nacimiento.
- Sea significativa médicamente o requiera intervención para prevenir alguno de los resultados listados previamente.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

GENERO, es la expresión social del sexo cuya definición operacional es la observación física del sexo.

EDAD, es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del estudio, cuya definición operacional son los años transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del estudio.

2.7 DISEÑO ESTADISTICO:

Describir los eventos adversos en un grupo de pacientes con Hepatitis C crónica. Se realizó una medida de manera independiente en variables cuanti-cualitativas con escala de medición ordinal, nominal y continua, los datos que se obtuvieron fueron con una distribución no paramétrica; la muestra fué no representativa, no aleatoria por cuotas con un tamaño de 30 pacientes.

2.8 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL ESTUDIO:

(VER ANEXOS 1, 2 y 3).

2.9 METODOS DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.

Los pacientes incluidos en el protocolo fueron valorados todos los viernes, en la consulta se realizó un interrogatorio detallado en el cual el paciente manifestó signos y síntomas relacionados con el uso de la terapia combinada para hepatitis C, los datos se registraron periódicamente en los instrumentos correspondientes; asimismo se efectuó exploración física detallada y los signos clínicos también se registraron. Con el reporte de laboratorios se hizo un concentrado por paciente que permitió detectar alteraciones bioquímicas.

2.10 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (VER ANEXO 4).

2.11 RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FISICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

1. Humanos: Investigador, asesor, pacientes.

2. Materiales: Instrumento de recolección de información, fotocopias, equipo de papelería, CD, equipo de computo del investigador (programa Microsoft Word XP, excell, internet .

3. Económicos: Aportados por el investigador.

2.12 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se trabajó con 30 pacientes que estuvieron bajo tratamiento combinado para infección crónica por virus de Hepatitis C, en el servicio de Gastroenterología del Hospital General Regional No. 1 “Gabriel Mancera” en el período comprendido del 1o. de marzo del 2003 al 19 de noviembre del 2004.

Se citó a los pacientes en forma periódica, registrando en su expediente clínico sintomatología referida asociada a la aplicación de interferon pegilado alfa-2a y/o a la toma de ribavirina, también se realizó una exploración física exhaustiva asentando en el expediente: peso, talla, T/A, número de dosis de inmunomodulador según semana de revisión, signos clínicos (evento adverso) por el uso de la terapia combinada (interferón pegilado alfa-2a + ribavirina). Cada quincena se indicaron exámenes de laboratorio, cuyas anomalías se asentaron en el expediente y en el instrumento **CONCENTRADO DE HALLAZGOS BIOQUIMICOS DEL INVESTIGADOR** (Ver anexo 2).

Los eventos adversos referidos por el paciente y/o corroborados por el investigador se clasificaron por sistemas y se anotaron en la **LISTA DE EVENTOS ADVERSOS** (Ver anexo 3). También se registró claramente si la presencia de eventos adversos dio origen a algún ajuste de dosis tanto del peginterferon como de la ribavirina, y nuevamente a partir de la fecha de ajuste de las dosis de medicamento se continuó con el registro de la aparición de eventos adversos.

El registro de los eventos adversos en el grupo A: genotipo 1b fue ininterrumpido a la semana 12, posteriormente, si el resultado de PCR de control indicó una respuesta adecuada al tratamiento éste se continuó hasta la semana 48.

El registro de los eventos adversos en el grupo B. genotipo 2 y 3 fue ininterrumpido a la semana 24, en los casos, de PCR de control con una

respuesta inadecuada al tratamiento, éste se prolongó hasta la semana 48, en caso de PCR con respuesta favorable el tratamiento fue solo de 24 semanas. Una vez que se tuvieron los registros de los eventos adversos hasta la semana 12, 24 o 48 según correspondió a cada paciente, se procedió a determinar la tasa de eventos adversos, calculada como el número de pacientes con un evento adverso, dividido entre el número de pacientes incluidos en el estudio.

2.13 ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento de los principios de la "Declaración de Helsinki" (con sus respectivas reformas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica), con el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y con los Principios establecidos en los "Lineamientos para las buenas prácticas Clínicas" de la Conferencia Internacional de Armonización.

3. RESULTADOS

Se incluyeron 114 pacientes con diagnóstico presuntivo de Hepatitis C, en la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital General Regional No 1 "Gabriel Mancera" del periodo comprendido del 10. de marzo del 2003, al 19 de noviembre del 2004, a los cuales se les realizó prueba confirmatoria para el virus de hepatitis C, así como cuantificación de réplica viral, correspondiendo por género: 50 hombres (43.86%) y 64 mujeres (56.14%); del total se seleccionaron por conveniencia 30 pacientes cuyos exámenes de laboratorio fueron reportados normales (principalmente hemoglobina, leucocitos, plaquetas, neutrófilos), que correspondieron a Clasificación de CHlild Pug A, a esos mismos pacientes se les solicitó PCR cuantitativo para el Virus de Hepatitis C (VHC) aquellos cuyo resultado fué >600 se les incluyó para iniciar tratamiento combinado para el Virus de hepatitis C a base de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina.

Los 30 pacientes fueron distribuidos en dos grupos: GRUPO A. PACIENTES GENOTIPO 1: 21 pacientes, (70%) masculinos 7 (23.33%), femeninos 14 (46.67%). GRUPO B. PACIENTES GENOTIPO 2: 9 pacientes (30%) masculinos 5 (16.67%), femeninos 4 (13.33%).

La distribución por edad de los pacientes de ambos grupos fué como sigue: De 20-29 años: 1 paciente sexo masculino (3.33%); de 30-39 años: 4 pacientes (13.33%); masculinos 2 (6.67%), femeninos 2 (6.66%); de 40-49 años: 10 pacientes (33.33%); masculinos 5 (16.67%), femeninos 5 (16.67%), de 50-59 años: 12 pacientes (40%); masculinos 4 (13.33%), femeninos 8 (26.67%) y de 60 años y más: 3 pacientes sexo femenino (10%).

De los posibles mecanismos de adquisición de la infección por el Virus de la hepatitis C en los pacientes encontramos: 18 pacientes transfusión (60%), 2 pacientes con múltiples parejas sexuales (6.67%) y de ellos 1 con antecedente de relaciones sexuales con prostitutas; 2 pacientes (6.67%) fueron referidos de banco de sangre después de donación. Encontramos 2 hermanos (6.67%) con género masculino y femenino, con diferente genotipo 2b y 1b respectivamente. También se encontró una pareja sexual (6.66%) donde la mujer tenía antecedente de transfusión pero al parecer en el varón el mecanismo de contagio fue exposición sexual; en 4 pacientes no se determinó mecanismo de transmisión (13.33%).

El reporte inicial de biopsia hepática de los pacientes fue como sigue: sin fibrosis 25 pacientes (83.3%), sin fibrosis pero con esteatosis 3 pacientes; con fibrosis 3 pacientes (10%), con fibrosis y esteatosis 3 pacientes y con cirrosis 2 pacientes (6.7%).

Con respecto al reporte inicial de PCR según genotipo tenemos: de los 21 (70%) pacientes con genotipo 1: 12 pacientes (40%) tuvieron PCR < 500 000 (4 hombres y 8 mujeres), 4 pacientes (13.3%) tuvieron PCR 500 001 – 750 000 (2 hombres y 2 mujeres), 5 pacientes (16.7%) tuvieron PCR > 750 000 (1 hombre y 4 mujeres).

De los 9 pacientes con genotipo 2: 6 pacientes (20%) tuvieron PCR < 500 000 (3 hombres y 3 mujeres), 3 pacientes (10%) tuvieron PCR 500 001 – 750 000 (2 hombres 1 mujer) y ningún paciente genotipo 2 tuvo PCR > 750 000.

Del total de los pacientes se observó presencia de enfermedades concomitantes en 7 pacientes: 2 masculinos (6.67%), 5 femeninos (16.66%): hemofilia clásica: 1 paciente, 3.33% (masculino), crisis convulsivas: 1 paciente 3.33% (masculino), hipertensión arterial sistémica: 1 pacientes 3.33% (femenina), artritis reumatoide 1 paciente (femenina que también presentaba HAS), psoriasis: 1 paciente 3.33% (femenina), hipercolesterolemia: 1 paciente 3.33% (femenina), hipotiroidismo: 1 paciente 3.33% (femenina). TABLA 1.

Los eventos adversos encontrados en el grupo de pacientes estudiados fué:

EFFECTOS ADVERSOS GENERALES:

Astenia 9 pacientes (30%) masculino 1, femeninos 8, dolor de pecho 1 paciente (3.3%) sexo femenino, fatiga 7 pacientes (23.3%) masculinos 2, femeninos 5, bochornos 3 pacientes (10%) masculino 1, femeninos 2, síndrome gripal 3 pacientes (10%) masculino 1, femeninos 2, reacción en sitio de inyección (inflamación) 3 pacientes (10%) sexo femenino, malestar general 1 paciente (3.3%) sexo femenino, fiebre 7 pacientes (23.3%) masculinos 4, femeninos 3, escalofríos 3 pacientes (10%) masculino, femeninos 2. CUADRO 1.

EFFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS:

Alopecia 3 pacientes (10%) masculino 1, femeninos 2, piel seca 2 pacientes (6.6%) sexo femenino, hematoma en sitio de inyección 1 paciente (3.3%) sexo femenino, sudores nocturnos 2 pacientes (6.6%) masculino 1, femenino 1, fotosensibilidad 1 paciente(3.3%) sexo masculino, prurito 2 pacientes(6.6%) masculino 1, femenino1, psoriasis (agudización) 1 paciente (3.3%) sexo femenino, exantema 6 pacientes (20%) masculinos 2, femeninos 4. CUADRO 2.

EFFECTOS ADVERSOS MUSCULOESQUELÉTICOS:

Artralgia 8 pacientes (26.6%) masculinos 2, femeninos 6, dolor de espalda 3 pacientes (10%) masculino 1, femeninos 2, espasmos musculares 1 paciente (3.3%) sexo femenino, dolor de cuello 1 paciente (3.3%) sexo femenino. CUADRO 3.

EFFECTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS:

Mareos 4 pacientes (13.3%) masculinos 2, femeninos 2, cefalea 8 pacientes (26.6%) sexo femenino, hipoestesia 1 paciente (3.3%)sexo femenino, insomnio 1 paciente (3.3%) sexo masculino, parestesias 1 paciente (3.3%) sexo femenino, neuropatía periférica 1 paciente (3.3%) sexo femenino, alteraciones del gusto 1 paciente(3.3%) sexo femenino. CUADRO 4.

EFFECTOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS:

Ansiedad (angustia), 2 pacientes (6.6%) sexo femenino, depresión 4 pacientes (13.3%) masculino 1, femeninos 3, insomnio 1 paciente (3.3%) sexo masculino, disminución de la libido 1 paciente (3.3%) sexo masculino, alteraciones del estado de ánimo 1 paciente (3.3%) sexo femenino. CUADRO 4.

EFFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES:

Dolor abdominal 4 pacientes (13.3%) masculino 1, femeninos 3, diarrea 3 pacientes (10%) sexo femeninos, boca seca 1 paciente (3.3%) sexo femenino, flatulencia 1 paciente (3.3%) sexo femenino, sangrado de tubo digestivo 1 paciente (3.3%) sexo femenino, sangrado bucal 1 paciente (3.3%) sexo femenino, náusea 6 pacientes (20%) masculino 1, femeninos 5, dolor de

garganta 3 pacientes (10%) masculino 1, femeninos 2, vómito 1 paciente (3.3%) sexo femenino, dolor hepático 4 pacientes (13.3%) masculino 1, femeninos 3 CUADRO 5.

EFFECTOS ADVERSOS METABÓLICOS:

Anorexia 5 pacientes (16.6%) masculino 1, femeninos 4, reducción de peso 8 pacientes (26.6%) masculinos 2, femeninos 6, aumento de peso 3 pacientes (10%) masculinos 2, femenino 1. CUADRO 5.

EFFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES:

Palpitaciones 1 paciente (3.3%) sexo femenino. CUADRO 6.

EFFECTOS ADVERSOS RESPIRATORIOS:

Tos 3 pacientes tasa (10%) masculinos 2, femenino 1, disnea 2 pacientes (6.6%) masculino 1, femenino 1. CUADRO 6.

EFFECTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS:

Anemia 7 paciente (23.3%) masculino 1, femenino 6, leucopenia 16 pacientes (53.3%) masculino 5, femenino 11, neutropenia 8 pacientes (26.6%) masculino 2, femenino 6, trombocitopenia 8 pacientes (26.6%) masculino 2, femenino 6). CUADRO 7.

EFFECTOS ADVERSOS ENDÓCRINOS:

Hipotiroidismo 1 paciente (3.3%) sexo masculino. CUADRO 7.

PRESENCIA DE INFECCIONES COMO EVENTO ADVERSO:

Infección de vía urinaria 2 pacientes (6.6%) sexo femenino.

OTROS EFFECTOS ADVERSOS: Pirosis 1 paciente (3.3%) sexo masculino, otalgia 1 paciente (3.3%) sexo masculino, mialgias 6 pacientes (20%) sexo femenino, pérdida de vello púbico 1 paciente(3.3%) sexo femenino, lesiones verrugosas 1 paciente (3.3%) sexo femenino, esplenomegalia 1 paciente (3.3%) sexo masculino, hipersomnia 1 paciente (3.3%) sexo femenino, disartria 1 paciente (3.3%) sexo femenino, dolor precordial 2 pacientes (6.6%)

masculino 1, femenino 1, neurosis de angustia 2 pacientes(6.6%) sexo femenino.

4. DISCUSIÓN.

En este estudio el peginterferon alfa -2a más ribavirina tuvo tasas significativamente mayores de respuesta virológica sostenida (40 % contra 12%). Estos datos concuerdan con los reportes publicados de un estudio en pacientes con infección por VHC (Fried y Shiffman). La terapia combinada de peginterferon alfa-2a más ribavirina fué significativamente eficaz en la medida que las pruebas de PCR de control en los pacientes reportaron en un 93 % al VHC como no detectable al final del tratamiento y solo en 7% de los pacientes se reportaron cargas virales < de 600 UI/mL, hallazgo que sugiere que la terapia combinada es la alternativa adecuada en pacientes infectados por VHC, tal como lo proponen los autores en su intento por evitar la progresión de la enfermedad a cirrosis o hepatocarcinoma. ((Hadziyanis y Morgan).

El 70 % de buena respuesta al tratamiento combinado de peginterferón alfa 2a con ribavirina en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, fué mayor que el reportado en la literatura. En los dos grupos de pacientes (GENOTIPO 1 Y GENOTIPO 2) que recibieron ribavirina, las tasas de recidiva, indicadas por la diferencia entre las respuesta al final del tratamiento, fueron notablemente bajas y similares a los pacientes de estudios previos infectados unicamente por VCH, subrayando la respuesta de la ribavirina en la eliminación del virus. (National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis).

La respuesta más alta fué en pacientes con genotipo 2 del VHC, que recibieron peginterferon alfa-2a más ribavirina. Aunque los pacientes infectados unicamente con el genotipo 2 del VHC requieren solo 24 demanas de tratamiento no queda descartado que en caso de no haber una favorable respuesta el manejo pueda extenderse a 48 semanas. Aunque los resultados de acuerdo al genotipo del VHC y al nivel de RNA del VHC pretratamiento son consistentes con datos publicados previamente, (Jesnner); las tasas de respuesta virológica sostenida en nuestro estudio fueron mayores a las reportadas. Varios factores pueden contribuir a este hallazgo. Primero, más del 70% de nuestros pacientes tuvieron títulos elevados de RNA del VHC, pretratamiento > 500 000 UI por mL. Segunda, la respuesta cinética viral al tratamiento anti-VHC, es más lenta en los pacientes con genotipo 1, algunos defectos cualitativos de la respuesta inmune todavía no reconocidos podrían

haber afectado también su capacidad para eliminar el VHC. Nosotros pretendíamos utilizar una dosis fija tanto de interferón como de ribavirina según el genotipo del paciente, sin embargo si fué necesario modificar dosis tanto del peginterferon como de la ribavirina en pacientes que presentaron efectos adversos, destacamos que dichas modificaciones fueron ocasionadas por alteraciones bioquímicas en las pruebas de laboratorio de los paciente que ocasionaron alteraciones ya reportadas por otros autores previamente, tal es el caso de anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. (. Shbokshi).

Con respecto a signos y síntomas, la depresión fue el más importante que llevó a modificación en la dosis de tratamiento en algunos pacientes llegando incluso a ocasionar la suspensión del tratamiento combinado en 1 paciente con genotipo 1 (3.33%) de los pacientes de nuestro estudio, también coincidimos con la literatura publicada en que los principales efectos adversos al tratamiento combinado con peginterferon alfa-2a y ribavirina son los síntomas generales como síndrome gripal, cefalea, fatiga, anorexia, pérdida de peso, y alteraciones en las pruebas de función tiroidea, destacando que 1 paciente del estudio desarrolló hipotiroidismo franco después de la terapia combinada y como hallazgo 1 paciente presento otalgia e hipersomnia.

5. CONCLUSIONES

La hepatitis C es una de las principales causas de hepatopatía en el mundo, razón para que exista una terapia efectiva sin que genere aparición de efectos adversos severos como la combinación con peginterferonalfa 2a y ribavirina. Mientras se espera con ansia los resultados de los ensayos que se están llevando a cabo, los clínicos se encuentran ante decisiones difíciles de tomar. La dosis bajas de interferoon pegilado alfa 2a parecen ser faciles de tolerar en combinación con ribavirina generando una tolerancia del tratamiento por parte del paciente que lo lleva a la presencia de pocos efectos adversos graves y de forma secundaria ello evita la posibilidad de abandono del tratamiento retribuyendo a futuro la curación de la infección causada por virus de hepatitis C crónica, teniendo como parámetro de referencia la respuesta virológica sostenida con lo que se detiene la progresión de la enfermedad y con ello se brinda una mejor calidad de vida a los pacientes portadores del virus de la hepatitis C.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Carey W, et al. Navegando por el manejo de la hepatitis C. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2003; 70 (suppl 4):1-36.
2. Gallegos J. F, et al. Nuevas visiones en el tratamiento de la hepatitis C. Departamento de Gastroenterología y Clínica de hígado. Editado por: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México D. F.
3. Álvarez Muñoz M. T, et al. Hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) in blood donors and family members seropositive for Anti-HCV antibodies. Archives of Medical Research. 2001; 23(5):442-446.
4. JG McHutchison, et al. Hepatitis C Infection. Science Press. 2002;36(45):1-72.
5. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C:2002.Junio 10-12, 2002 (revisado en septiembre 12, 2002). Accesado en: <http://consensus.nih.gov-cons/116/091202116cdc-statement.htm>
6. National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C:2002; June 10-12, Bethesda, Md. Disponible en: <http://consensus.nih.gov/cons/116/Hepc091202.pdf>.
7. Lara C et al. Hepatitis C. Medicina Interna de México 2003;19 (5): 311-317.
8. Ferenci P, et al. Prediction of early virologic response to treatment with 40KD pegylated (PEG)-interferon (INF) alfa2a/ribavirin in patients with chronic hepatitis C (genotype 1). Presented at: Digestive Disease Week; May 19-22, 2002; San Francisco, California.

9. Jessner W, et al. Treatment with 40KD pegylated (PEG)-interferon (INF) alfa2a may overcome primary INF-resistance in patients with chronic hepatitis C (genotype 1). Presented at: The 37th European Association for the Study of Liver, April 15-21, 2002; Madrid, Spain.
10. Neumann A U, et al. Ditto-HCV early viral kinetics report – novel decline patterns in gen 1 but not gen 2 – 3 patients treated with PEG-interferon-alfa-2a and ribavirin. Presented at: The 37th European Association for the Study of Liver; April 15-21, 2002; Madrid, Spain.
11. Shbokshi O A, et al. Efficacy of Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin in the treatment of Hepatitis C genotype 4 chronic active patients. Presented at: The 37th European Association for the Study of Liver; April 15-21, 2002; Madrid, Spain.
12. Zeuzem S, et al. Clinical and virological features of chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase levels. Presented at: Digestive Disease Week; May 19-22, 2002; San Francisco, California.
13. Prati D, et al Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotranferase levels. *Ann Intern Med* 2002, 13(1):1-10.
14. Lee W, et al Desafíos en el manejo de la co-infección por VIH y el virus de la hepatitis C. Reimpresión de. *Drugs*, 2004; 64(7):693-700.
15. Hadziyannis J, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Annals of Intern Med* 2004,140(3):47-357.
16. Fried M W, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New Engl J Med* 2002;347:975-982.

17. Forenci P, et al. Early Prediction of response to 40KD peginterferon alfa -2a (PEGASYS) plus ribavirin (RBV) in patients with chronic hepatitis C (CHC). *Hepatology* 2001; 34(suppl 4):351.
18. Zeuzem S, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 2000; 343(23):1666-1672.
19. Hadziyannis H, et al. Peginterferon alfa-2a (40 KD)(PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *Journal of hepatology* 2002; 36(suppl 1):3.
20. Hassanein T I, et al. QOL benefits observed as early as week 2 with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV) versus interferon alfa-2b plus RBV. Presented at: The 37th European Association for the Study of Liver; April 15-21, 2002; Madrid, Spain.
21. Green J, et al. The association between health-related quality of life and adherence to therapy in hepatitis C. Presented at: Seventh Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; May 19-22, 2002 Crystal City, Arlington, Virginia, USA.
22. Vial T, et al. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons. *Toxicology*. 2000;142:161-172.
23. Fried M W, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347(13):975-982.
24. Helbing B, et al. Pegylated (40 KDA, branched) interferon alfa-2a (PEG-INF) and ribavirin (RIBA) in IFN-NAÏVE patients with hepatitis C and advanced fibrosis/cirrhosis: interim results of a randomized, controlled trial. Presented at: Digestive Disease Week; May 19-22, 2002; San Francisco, California.

- 25.** Kamal S A, et al. Peginterferon alpha-2a alone or in combination with ribavirin enhances restoration of the HCV specific T cell responses in patients with chronic hepatitis C. Presented at: Digestive Disease Week; May 19-22, 2002; San Francisco, California.
- 26.** Boyer J, et al. Do we know how to achieve optimal response to Pegylated interferon alpha and Ribavirin?. *Journal of Hepatology*. 2003;39:136-138.

7. ANEXOS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO DEL ESTUDIO

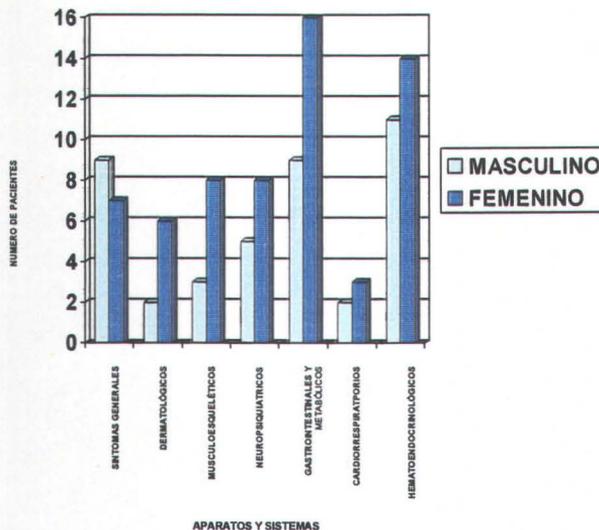
1. CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUG		NO. PACIENTES	%	
		30	100	
2. TOTAL DE PACIENTES				
	MASCULINOS	%	FEMENINO	%
GENOTIPO 1	7	23.3	14	46.7
GENOTIPO 2	5	16.7	4	13.3
3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD				
		GENOTIPO 1		
AÑOS	MASCULINO	%	FEMENINO	%
20 - 29	1	3.3	0	0
30 - 39	1	3.3	3	10
40 - 49	2	6.6	4	13.3
50 - 59	3	10	6	20
60 Y MÁS	0	0	3	10
		GENOTIPO 2		
AÑOS	MASCULINO	%	FEMENINO	%
20 - 29	0	0	0	0
30 - 39	1	3.3	1	3.3
40 - 49	3	10	1	3.3
50 - 59	1	3.3	2	6.6
60 Y MÁS	0	6	0	0
4. REPORTE DE BIOPSIA INICIAL				
	NO. PACIENTES	%		
SIN FIBROSIS	22	73.3		
SIN FIBROSIS + ESTEATOSIS	3	10		
FIBROSIS + ESTEATOSIS	3	10		
CIRROSIS	2	6.7		
5. MECANISMO PROBABLE DE INFECCIÓN				
	NO. PACIENTES	%		
TRANSFUSÓN	18	60		
EXPOSICIÓN SEXUAL	3	10		
EXPOSICIÓN FAMILIAR	2	6.7		
DESCONOCIDO	7	23.3		
6. ENFERMEDADES CONCOMITANTES				
	NO. PACIENTES	%		
HEMOFILIA CLÁSICA	1	33.3		
CRISIS CONVULSIVAS	1	3.3		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1	3.3		
ARTRITIS REUMATOIDE + HAS	1	3.3		
PSORIASIS	1	3.3		
HIPERCOLESTEROLEMIA	1	3.3		
HIPOTIROIDISMO	1	3.3		

**ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO DEL ESTUDIO

PCR INICIAL					
GENOTIPO 1					
	MASCULINO	%	FEMENINO	%	
< 500 000	4	13.3	8	26.7	
500 000 - 750 000	2	6.6	2	6.6	
> 750 000	1	3.3	4	13.3	
GENOTIPO 2					
	MASCULINO	%	FEMENINO	%	
< 500 000	3	10	3	10	
500 000 - 750 000	2	6.6	1	3.3	
> 750 000	0	0	0	0	

GRÁFICA 1. EFECTOS ADVERSOS. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO



APARATOS Y SISTEMAS

CUADRO 1. EFECTOS ADVERSOS: SINTOMAS GENERALES.

NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Astenia	1	3.3	8	26.7	9	30.0
Fatiga	2	6.6	5	16.7	7	23.3
Fiebre	4	13.3	3	10.0	7	23.3
Escalofríos	1	3.3	3	10.0	4	13.3
Bochornos	1	3.3	2	6.7	3	10.0
Sx. Gripal	1	3.3	2	6.7	3	10.0
Reacción en sitio de inyección	-	-	3	10.0	3	10.0
Dolor de pecho	-	-	1	3.3	1	3.3
Malestar general	-	-	1	3.3	1	3.3

CUADRO 2. EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS.

NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Exantema	2	6.7	4	13.3	6	20.0
Alopecia	1	3.3	2	6.7	3	10.0
Piel seca	-	-	2	6.6	2	6.6
Sudores nocturnos	1	3.3	1	3.3	2	3.3
Prurito	1	3.3	1	3.3	2	6.6
Hematoma	-	-	1	3.3	1	3.3
Fotosensibilidad	1	3.3	-	-	1	3.3
Psoriasis	-	-	1	-	1	3.3

CUADRO 3. EFECTOS ADVERSOS MUSCULOESQUELÉTICOS

NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Artralgia	2	6.6	6	20.0	8	26.6
Dolor de espalda	1	3.3	2	6.7	3	10.0
Espasmos musculares	-	-	1	3.3	1	3.3
Dolor de cuello	-	-	1	3.3	1	3.3

CUADRO 4. EFECTOS ADVERSOS NEUROPSIQUIÁTRICOS.

NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Cefalea	-	-	8	26.6	8	26.6
Mareos	2	6.6	2	6.7	4	13.3
Depresión	1	3.3	3	10.0	4	13.3
Ansiedad	-	-	2	6.6	2	6.6
Hipoestesia	-	-	1	3.3	1	3.3
Insomnio	1	3.3	-	-	1	3.3
Parestesias	-	-	1	3.3	1	3.3
Neuropatía periférica	-	-	1	3.3	1	3.3
Alteraciones del gusto	-	-	1	3.3	1	3.3
Disminución de la libido	1	3.3	-	-	1	3.3
Alteraciones del estado de ánimo	-	-	1	-	1	3.3

CUADRO 5. EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES Y

METABÓLICOS.

NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Pérdida de peso	2	6.6	6	20.0	8	26.6
Nausea	1	3.3	5	16.7	6	20.0
Anorexia	1	3.3	4	13.3	5	16.6
Dolor abdominal	1	3.3	3	10.0	4	13.3
Dolor hepático	1	3.3	3	10.0	4	13.3
Aumento de peso	2	6.7	1	3.3	3	10.0
Diarrea	-	-	3	10.0	3	10.0
Odinifagia	1	3.3	2	6.7	3	10.0
Boca sca	-	-	1	3.3	1	3.33
Fiatulencia	-	-	1	3.3	1	3.3
Sangrado G.I	-	-	1	3.3	1	3.3
Ulcera y sangrado bucal	-	-	1	3.3	1	3.3
Vómito	-	-	1	3.3	1	3.3

CUADRO 6. EFECTOS ADVERSOS CARDIORRESPIRATORIOS.**NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.**

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Tos	2	6.7	1	3.3	3	10.0
Disnea	1	3.3	1	3.3	2	6.6
Palpitaciones	-	-	1	3.3	1	3.3

CUADRO 7. EFECTOS ADVERSOS HEMATO-ENDOCRINOLÓGICOS.**NO. DE PACIENTES. DISTRIBUCIÓN POR SEXO.**

	MASCULINOS	%	FEMENINOS	%	TOTAL	%
Leucopenia	5	16.6	11	36.7	16	53.3
Neutropenia	2	6.6	6	20.0	8	26.6
Trombocitopenia	2	6.6	6	20.0	8	26.6
Anemia	1	3.3	6	20.0	7	23.3
Hipotiroidismo	1	3.3	-	-	1	3.3

ANEXO NO. 1

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.**

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de Investigación titulado:

Registrado ante el Comité Local de Investigación Médica con el número _____

El objetivo de éste estudio es _____

Se me ha explicado que mi participación consiste en _____

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes _____

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma
Del investigador principal.

Testigo nombre y firma

Testigo nombre y firma

ANEXO NO. 2**CÉDULA DE DATOS GENERALES**

NOMBRE DEL PACIENTE:	
NO. DE AFILIACIÓN:	
SEXO:	
EDAD:	
DOMICILIO:	
TELEFONO: CASA:	
TRABAJO:	
FAMILIAR:	
TEL.CEL.	
FECHA DE NACIMIENTO:	
UMF DE ADSCRIPCIÓN:	
NO. DE CONSULTORIO:	
TURNO:	
PCR INICIAL:	
GENOTIPO:	
FECHA INICIO DE TRATAMIENTO:	

ANEXO NO. 3 EVENTOS ADVERSOS

NOMBRE DEL PACIENTE																			
NUMERO DE SEMANA																			
DOSIS INICIAL DE MEDICAMENTO																			
PEG INTERFERON																			
RIVABIRINA																			
FECHA																			
DESORDENES VISUALES:																			
Ulcera corneal																			
Inflamación ocular																			
Dolor ocular																			
Visión borrosa																			
PSIQUIATRICOS																			
Agresión																			
Ansiedad																			
Alteración de conducta																			
Conducta suicida																			
Depresión																			
Insomnio																			
Irritabilidad																			
Letargia																			
Disminución de la libido																			
Alteración edo. De ánimo																			
Nerviosismo																			
Debilidad																			
GASTROINTESTINALES																			
Dolor abdominal																			
Diarrea																			
Digestión alterada																			
Boca seca																			

ANEXO NO. 3 EVENTOS ADVERSOS

NOMBRE DEL PACIENTE																				
NUMERO DE SEMANA																				
DOSIS INICIAL DE MEDICAMENTO																				
PEG INTERFERON																				
RIVABIRINA																				
FECHA																				
RESPIRATORIOS																				
Tos																				
Disnea																				
Epistaxis																				
Nasofaringitis																				
Neumonia																				
Rinitis																				
HEMATOLOGICOS																				
Anemia																				
Leucopenia																				
Neutropenia																				
Trombocitopenia																				
INFECCIONES																				
Herpes simple																				
Sinusitis																				
I:V:U.																				
IRA.																				

ANEXO NO. 4
HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

NOMBRE DEL PACIENTE			AFILIACIÓN:							
NUMERO DE SEMANA										
DOSIS DE MEDICAMENTO										
PEG INTERFERON										
RIVABIRINA										
PCR										
FECHA										
CITOLOGIA HEMATICA COMPLETA	RANGO NORMAL	UNIDADES								
LEUCOCITOS	4.5-11	10e3/uL								
ERITROCITOS	3.42-6.77	10e6/uL								
HEMOGLOBINA	12.5-20	g/dL								
HEMATOCRITO	36-55	%								
VOLUMEN CORPUSCULA MEDIO	80.4-97.8	fL								
CNC MEDIA DE HEMOGLOBINA	25.6-31.8	pg								
CNC CORPUSCULAR MEDIA DE HB.	28-34	g/dL								
ANCHO DISTRIBUCION ERITROCITOS	10.3-18.5	%								
PLAQUETAS	150-400	10e3/uL								
VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO	6.7-12.4	fL								
NEUTRÓFILOS	31.2-79	%								
LINFOCITOS	10.5-55	%								
MONOCITOS	0-12.6	%								
EOSINOFILOS	0-8.6	%								
BASÓFILOS	0-1.9	%								
NEUTROFILOS	0.5-8.7	10e3/uL								
LINFOCITOS	0.5-6.1	10e3/uL								
MONOCITOS	0.1-1.4	10e3/uL								
EOSINOFILOS	0.1-0.9	10e3/uL								
BASÓFILOS	0-0.2	10e3/uL								

ANEXO NO. 4
HALLAZGOS BIOQUÍMICOS

NOMBRE DEL PACIENTE			AFILIACIÓN:							
NUMERO DE SEMANA										
DOSIS DE MEDICAMENTO										
PEG INTERFERON										
RIVABIRINA										
PCR										
FECHA										
BILIRRUBINAS	RANGO NORMAL	UNIDADES								
BILIRRUBINA TOTAL	0.2-1	mg/dL								
BILIRRUBINA DIRECTA	0-0.2	mg/dl								
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.2-0.8	mg/dL								
TGO	13-33	UI/L								
TGP	4.0-36	UI/l								
FOSFATASA ALCALINA	37-110	UI/L								
PROTEINAS TOTALES	6.3 - 8.2	g/dL								
ALBÚMINA	3.8-5.1	g/dL								
GLOBULINA	2.0-4.0	g/dL								
RELACION A/g	1 a 2									
ALFAFETOPROTÍNA	1 a 9	ng/mL								
PRUEBAS DE COAGULACIÓN										
TIEMPO PROTROMBINA										
TP DEL POOL DEL PLASMA	0.5 - 13.51	seg								
TIEMPO TROMBOPLASTINA PARCIAL										
TTP DEL POOL DE PLASMA	24.9 - 34.5	seg								

**ANEXO NO. 4
HALLAZGOS BIOQUÍMICOS**

NOMBRE DEL PACIENTE			AFILIACIÓN:																	
NUMERO DE SEMANA																				
DOSIS DE MEDICAMENTO																				
PEG INTERFERON																				
RIVABIRINA																				
PCR																				
FECHA																				
PERFIL DE LIPIDOS	RANGO NORMAL	UNIDADES																		
COLESTEROL	140-220	mg/dL																		
TRIGLICÉRIDOS	35-160	mg/dl																		
HDL COLESTEROL	45-60	mg/dL																		
LDH	106-274	UI/L																		
QUÍMICA SANGUÍNEA																				
GLUCOSA	60-110	mg/dl																		
UREA	14-36	mg/dl																		
CREATININA	0.8-1.8	mg/dL																		
ACIDO URICO	2.6-7.2	mg/dL																		
EXAMEN GENERAL DE ORINA																				
Ph	5a7																			
DENSIDAD																				
LEUCOCITOS	0-10	X CAMPO																		
SEDIMENTOS																				
ERITROCITOS	NEG																			
PERFIL TIROIDEO																				
hTSH	0.49-4.67	mUL/MI																		
T- CAPTACIÓN	0.66-1.27	u-c																		
T4-TOTAL	4.5-12	ug/ml																		
T3-TOTAL	0.45-1.37	ng/mL																		
T4-LIBRE	0.71-1.85	ng/mL																		
T3-LIBRE	1.8-4.7	ng/mL																		

NO.	DESCRIPCIÓN	INICIO		TERMINO													
		D	M	A	ENERO	FEB	MARZ	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULI	AGOST	SEPT	OCT	NOV	DIC	
1	ELABORACION DE PROTOCOLO																
2	REGISTRO DE PROTOCOLO																
3	RECOPIACIÓN DE DATOS																
4	RESULTADOS. ELABORACIÓN DE TESIS																
5	REDACCIÓN FINAL																
6	PRESENTACIÓN																
7	REDACCIÓN FINAL																

PROGRAMADO
 TERMINADO
 AVANCE
 SUSPENDIDO