



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO
COMBINADO CON PEGINTERFERON ALFA 2a MAS
RIVABIRINA EN EL MANEJO DEL PACIENTE PORTADOR DEL
VIRUS DE LA HEPATITIS C.”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
Dra. Alejandra Estrada Esparza**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR DE TESIS
Dr. Alberto Trejo González**

Núm. de Registro: _____

2008



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.

Dr. Armando Ruiz Valdez
Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

Dr. René García Sánchez
Jefe de enseñanza e Investigación

Dr. Alberto Trejo González
Jefe de Medicina Interna y asesor de tesis

DEDICATORIA

**PARA: MI FAMILIA, MIS HIJOS Y MI ESPOSO.
Y PARA EL DR. ALBERTO TREJO GONZALEZ
JEFE DE MEDICINA INTERNA**

Con todo mi agradecimiento, porque desde siempre, estuvieron conmigo, y para el Dr. Alberto Trejo González que nos trato como hijos, con esa confianza a todos sus residentes y por el apoyo generoso que siempre nos ha brindado y nos ha permitido continuar con el sueño de llegar cada día a nuestras metas, permitiéndonos ser mejores doctores y mejores personas...

Por todo lo anterior... **MUCHAS GRACIAS.**

INDICE

RESUMEN	PAGINA # 4
SUMARY	PAGINA # 6
INTRODUCCION	PAGINA # 8
PROBLEMA	PAGINA # 16
HIPOTESIS	PAGINA # 17
OBJETIVOS	PAGINA # 18
JUSTIFICACION	PAGINA # 19
MATERIAL Y METODOS	PAGINA # 20
RESULTADOS	PAGINA # 25
DISCUSIONES	PAGINA # 41
CONCLUSIONES	PAGINA # 43
BIBLIOGRAFIA	PAGINA # 44

RESUMEN

Introducción. La infección por el virus de hepatitis viral C es un padecimiento frecuente y costoso que afecta a 170 millones de personas en el mundo, esta infección viral evoluciona a cirrosis hasta un 20 % de las personas con infección crónica y es la principal indicación para trasplante hepático a nivel mundial. El VHC tiene una gran variabilidad genómica, en la actualidad se han descrito por lo menos seis genotipos diferentes, del 1 al 6, con sus diferentes subtipos. La importancia del genotipo esta en su respuesta al tratamiento. En México el genotipo prevalente en el 70 % de los pacientes con infección crónica es el 1a y 2b.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con peginterferon alfa y rivabirina en pacientes portadores de VHC, mediante la disminución de carga viral, para evitar la progresión a hepatopatía crónica.

Material y Métodos. Estudio clínico controlado, prospectivo en el cual se incluye una muestra de 10 pacientes portadores de virus de hepatitis C, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Carlos Calero Elorduy" a los cuales se les determinó carga viral basal y genotipificación del virus se realizó controles de carga viral a las 12 y 24 semanas. La dosis para pacientes con genotipo 1a es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg 1 vez por semana / subcutáneo por 48 semanas + ribavirina (1000 – 1200 mg / día / > 75 Kg. peso y 800 mg /día / < 75 Kg., por 48 semanas. Y para los pacientes con genotipo 2b la

dosis es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg / 1 vez x semana / subcutáneo por 24 semanas + ribavirina 800 mg / día /sin importar el peso del paciente / por 24 semanas. Se realizó evaluación clínica cada semana a cada paciente. Con vigilancia de efectos adversos provocados por el tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 10 pacientes de los cuales 6 pacientes fueron genotipo 1a y 4 pacientes con genotipo b, la determinación de carga viral basal fue desde 175,000 a 1, 700,000 UI/ml, a las 12 semanas de tratamiento se realizó una nueva determinación de carga viral con franca disminución de la misma y a las 24 semanas hubo algunos incrementos que no llegaron a ser como al inicio, pero se mantuvo en general disminuida la carga viral lo que representa inactividad del virus.

Conclusiones. Podemos concluir que el tratamiento combinado con peginterferon alfa y rivabirina es eficaz individualizando el tratamiento en función de las características clínicas, virológicas y de respuesta inicial de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

SUMMARY

Introduction: The infection by the virus of viral hepatitis C is a frequent suffering and expensive that affects to 170 million people in the world, this viral infection evolves to cirrhosis until 20 % of the people with chronic infection and is the main indication for to achieve a hepatic transplant at world-wide level. The VHC has a great genomic variability, at the present time have described at least six different genotypes, from the 1 to the 6, with its different subtypes, the importance of the genotype this in its answer to the treatment. In Mexico the more resistant genotype in 70 % of the patients with chronic infection is 1a and 2b.

Objective: To evaluate the effectiveness and security of the treatment with “Peginterferon alpha” and “rivabirina” in patients with virus VHC, by means of the diminution of viral load, to avoid the progression to chronic hepatopatía.

Material and Methods: Controlled clinical study prospective which a sample of 10 carrying patients of virus of hepatitis C is included, taken care of in the service Internal Medicine of General Hospital “Dr. Carlos Calero Elorduy” who determined basal viral load to them and “genotipificacion” of the virus was made controls of viral load to the 12 and 24 weeks. The dose for patients with genotype 1a is: Peginterferon 180 Alpha 2^a µg 1 time per subcutaneous week/by 48 weeks + ribavirina (1000 - 1200 mg/day/75 kg weight and 800 mg /day/

Results: 10 patients included themselves of who 6 patients were genotype 1a and 4 patients were genotype b, the determination of basal viral load went from 175.000 to 1.700.000 UI/ml, to the 12 weeks of treatment a new determination of viral load with frank diminution of the same one was made and to the 24 weeks there were some increases that did not get to be like a the beginning, but the viral load was diminished in general which represents inactivity of the virus.

Conclusions: We can conclude that the treatment combined with Peginterferon alpha and rivabirina is effective individualizing the treatment based on the clinical characteristics, virológicas and of initial answer of the patients infected by the virus of hepatitis C.

INTRODUCCION

La infección por el virus de hepatitis viral C es un padecimiento frecuente y costoso que afecta a 170 millones de personas en el mundo, esta infección viral evoluciona a cirrosis hepática hasta en un 20 % de las personas con infección crónica y es la principal indicación para trasplante hepático a nivel mundial. Esta carga económica se multiplica por el impresionante impacto de la infección del virus de la hepatitis C en la calidad de vida relacionada con la salud, como resultado de complicaciones de la enfermedad hepática avanzada tales como encefalopatía, hemorragia variceal, ascitis y trasplante hepático, sin embargo estas complicaciones tardías son relativamente raras en comparación de la gran mayoría de pacientes con infección por virus de la hepatitis C en ausencia de enfermedad hepática clínicamente significativa. A pesar del consenso previo de que la mayoría de pacientes con seropositividad es asintomático, los datos actuales indican que la infección por virus de la hepatitis C en si misma podría reducir la calidad de vida relacionada con la salud en ausencia de la enfermedad hepática avanzada, quizás como resultado de síntomas extrahepáticos relacionados con la infección del virus de hepatitis C.

En los Estados Unidos de Norteamérica, el VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica, se ha calculado que existe en este país alrededor de 4 millones de personas infectadas, de los cuales se espera que al menos 20% desarrolle cirrosis hepática.

La prevalencia en México es aproximadamente del 0.47 hasta 2 % de la población general, esto se basa en la determinación de anticuerpos anti-HCV y no se distingue entre infección pasada y actual. Se considera infección por el VHC junto con el alcohol como principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular

La mayoría de las infecciones por VHC se hacen crónicas. La transmisión del VHC por vía sanguínea es la más frecuente, aunque no se puede descartar la infección percutánea.

Los factores de riesgo que se han asociado frecuentemente a la infección son el antecedente de transfusión sanguínea antes de 1990, así como el uso de drogas intravenosas, sin embargo, en algunos casos no se puede encontrar ningún factor de riesgo. El bajo nivel socioeconómico, la carencia de educación y tener una familia disfuncional se han asociado a un riesgo elevado de infección por VHC aunque las razones de estas asociaciones aún no se han esclarecido. La transmisión materno-fetal es poco frecuente en nuestro medio y generalmente esta asociada a la coinfección de la madre con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El porcentaje es menor al 3%. La transmisión sexual del VHC es poco común, menos del 6%. Se ha documentado también la transmisión nosocomial, por ejemplo en procedimientos endoscópicos, diálisis y cirugías.

El virus de Hepatitis C es un RNA virus de una sola cadena, tiene envoltura y pertenece a la familia de los Flavivirus. El genoma de este virus, de aproximadamente 9.4 kpb, codifica una serie de proteínas estructurales y no estructurales de gran importancia para su ciclo replicativo y su variabilidad genética. La replicación se hace a través de la enzima RNA polimerasa dependiente de RNA, la que tiene frecuentes cambios de transcripción, razón por la cual se origina una serie de virus diferentes que se encuentran íntimamente relacionados y que se denominan cuasiespecies, los que tienen una homología genómica de más de 90%.

A nivel mundial se han descrito al menos 6 genotipos y 70 subtipos del VHC, en México, predomina en un 70% el genotipo 1a y 2b, seguido del 2, 3 y algunos casos aislados el 4. La importancia del genotipo está en su respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, el VHC con genotipo del grupo 1 responden menos al tratamiento terapéutico actual. Debido a la gran variabilidad genómica del virus, hasta el momento no se vislumbra la posibilidad de obtener una vacuna que prevenga o erradique esta enfermedad. Por ello, diagnosticar la infección crónica por VHC en etapas tempranas de su evolución, permite un tratamiento efectivo que evite la continuidad del proceso infeccioso. El daño hepático en la infección crónica por VHC, muy está relacionado con una respuesta inmune celular. Los linfocitos T CD8 citotóxicos y T CD4

cooperadores reconocen a proteínas del VHC, lo que da lugar a la producción de citocinas proinflamatorias y la inflamación crónica puede a su vez condicionar el daño hepático y/o el desarrollo de una neoplasia maligna. En el hígado de pacientes con hepatitis crónica C, las células T cooperadoras VHC específicas se encuentran principalmente en la zona periportal y secretan citocinas tipo T1 como la interleucina-2 y el interferón gamma, mientras que los niveles de interleucina-10 están disminuidos. Las subpoblaciones de células T en el hígado difieren en forma significativa de aquellas de la sangre periférica de ahí la importancia de usar células derivadas de hígado para estudiar la patogénesis de la enfermedad. La infección crónica por HVC. Se define como la inflamación del hígado con una duración superior a seis meses, suele manifestarse por incremento de las transaminasas (generalmente menos de 5 veces su valor normal), un grado variable de insuficiencia hepatocélular y viremia mantenida demostrada por ARN VHC positivo y anticuerpos anti-VHC confirman la sospecha de infección crónica. El término de la cirrosis hepática es un concepto anatomopatológico, que se caracteriza por la substitución del lobulillo hepático por fibrosis y nódulos de regeneración que distorsionan la arquitectura normal. Existe poca evidencia de que el riesgo de progresión de hepatopatía se afecte significativamente por factores virológicos, incluyendo carga viral, genotipo y diversidad de cuasiespecies; sin embargo, se ha observado que muchos factores de huésped incrementan este riesgo, incluyendo mayor edad, género

masculino y un estado de inmunosupresión, como infección por VIH. El uso del alcohol desempeña un papel importante en el incremento del riesgo de hepatopatía progresiva, con evidencias suficientes de efectos sinérgicos, si se ingieren más de 60 g. de alcohol/día en mujeres, aunque la evidencia sugiere que cantidades inferiores pueden incrementar el riesgo de daño hepático asociado con VHC. También puede tener efectos significativos otros factores como aumento de contenido de hierro en el hígado, hígado graso no alcohólico, coinfección con esquistosoma (excepcional en nuestro país), medicamentos potencialmente hepatotóxicos y contaminantes ambientales. En los últimos años se ha cuestionado el empleo rutinario de la biopsia hepática en el diagnóstico de la hepatitis crónica C. Además de las complicaciones de este procedimiento y su costo, algunos argumentos en contra de su uso son que aporta poca información, que la actividad de la hepatitis y el estadio de la enfermedad se pueden diagnosticar en más del 65% de los casos por los datos clínicos y de laboratorio y que el hallazgo de cirrosis en la biopsia no modifica el tratamiento. Estos argumentos son discutibles, en varios estudios se ha demostrado una falta de correlación entre las manifestaciones clínicas o las cifras de aminotransferasas y la magnitud de las alteraciones histológicas. El método que permite evaluar en forma más precisa el grado de actividad y la evolución de la lesión continúa siendo la biopsia. Por otra parte, se ha observado que en pacientes que no reciben tratamiento la intensidad del daño hepático se

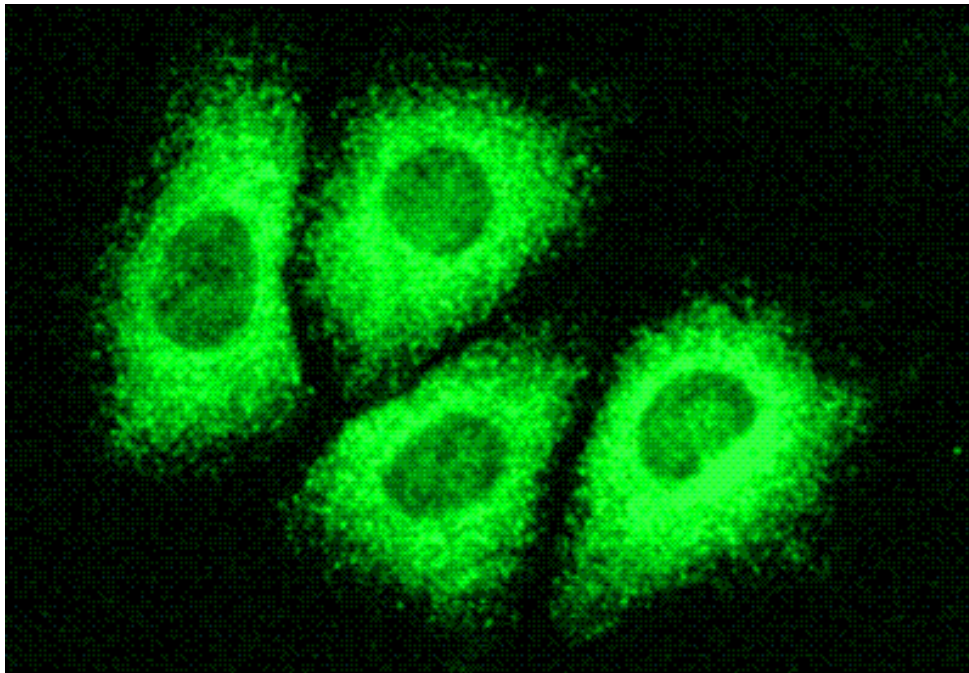
correlaciona con el pronóstico. Por lo tanto, la biopsia debe seguir empleándose para confirmar el diagnóstico, para conocer la intensidad de la lesión necroinflamatoria y la fibrosis y, en algunos casos, para determinar el pronóstico; esta indicada en todo paciente con elevación de las aminotransferasas, que no tenga contraindicaciones para recibir el tratamiento habitual. No se justifica la práctica de biopsias repetidas para conocer la evolución de la enfermedad. Aunque se han observado lesiones hepáticas avanzadas en sujetos con varias determinaciones normales de transaminasas, en este grupo de casos el papel de la biopsia hepática no está definido.

Las pruebas diagnósticas para detectar la infección por el VHC, se dividen en pruebas serológicas para la detección de anticuerpos y las pruebas moleculares para detectar partículas virales. Las pruebas para detectar el genotipo del VHC caen dentro de 2 categorías: Pruebas de tamizaje para detectar mutaciones puntuales en el genoma del VHC y pruebas confirmatorias que evalúan segmentos más largos del virus. La mayoría de los pacientes con viremia de VHC tienen enfermedad hepática crónica independientemente de los niveles de las transaminasas (ALT), por lo que el examen histológico del hígado continúa siendo el estándar de oro de daño hepático en pacientes con hepatitis C. No se ha logrado establecer en forma definitiva una asociación significativa entre la carga viral del VHC y la severidad de la enfermedad hepática, además al tratar

este tema debe de ser considerada la variación natural de los niveles de ARN-VHC en pacientes no tratados, con infección crónica.

El objetivo del tratamiento es eliminar el virus, disminuir síntomas, desacelerar la progresión de cirrosis y hepatocarcinoma. La terapéutica que en la actualidad ha tenido mayor porcentaje de respuesta, es el Interferón alfa pegilado asociado con Ribavirina, indicado en pacientes entre los 18 y 60 años de edad. Este tratamiento ha alcanzado un índice de respuesta global de más del 50% (54%-56%). Si esto, lo individualizamos por genotipo, las cifras cambian, siendo mas probable la depuración del virus en los pacientes con genotipo 2 o 3 o cualquiera diferente al 1(76% - 82%), mientras que la respuesta en los portadores del genotipo 1 es de 42%-46%. También la duración del tratamiento difiere de acuerdo al genotipo, para el genotipo 1 se requiere de 48 semanas de tratamiento y con genotipo 2 y 3 de tan solo 24 semanas. El uso de las pruebas de PCR (reacción en cadena de polimerasa) para el monitoreo de la respuesta al tratamiento, además de su papel como factor pronostico de respuesta ha sido claramente establecido. La recomendación del consenso de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH), fue la de realizar una determinación de ARN-VHC a los tres meses (12 semanas) continuando el tratamiento en aquellos pacientes que tengan ARN—VHC indetectable y/o haya disminuido por lo menos 2 log. con respecto a la basal, (respuesta virológica temprana) y considerar terapias alternativas o discontinuar el tratamiento de los

pacientes en quienes permanece sin cambios al ARN-VHC. La respuesta virológica sostenida se define como RNA-VHC indetectable 24 semanas después de haber terminado el tratamiento.

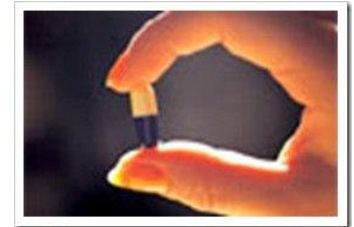
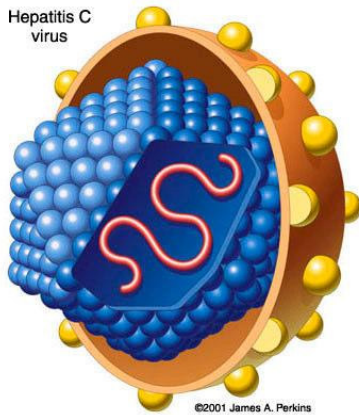


**** Virus de la Hepatitis C**

PROBLEMA

¿El tratamiento con una dosis diaria de rivabirina más peginterferon alfa durante 24 semanas para genotipo 2b y 48 semanas para genotipo 1a es eficaz en pacientes portadores de Virus de Hepatitis C (VHC), disminuyendo la progresión hacia hepatopatía crónica y sus efectos adversos son tolerables ?

Hepatitis C virus



HIPOTESIS

De investigación: La combinación de peginterferon alfa (1 dosis por semana subcutánea) y rivabirina en una dosis diaria son eficaces y tienen un perfil de seguridad clínica en el tratamiento de pacientes portadores de virus de hepatitis C.

Nula: La combinación de peginterferon alfa y rivabirina no son útiles en el tratamiento de pacientes portadores de virus de hepatitis C.

** Sin la combinación de Peginterferon Alfa y Rivabirina, utilizándolos como monoterapia a cada uno, ¿ofrecerá un perfil de seguridad clínica en el tratamiento de los pacientes portadores de hepatitis C.?

OBJETIVOS

General:

1. Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con peginterferon alfa y rivabirina en pacientes portadores de VHC, mediante la disminución de carga viral, para evitar la progresión a hepatopatía crónica realizada en el Hospital Dr. Carlos Calero Elorduy en el periodo de Julio del 2007 a Julio del 2008.

Específicos:

1. Determinar el genotipo de pacientes portadores de VHC.
2. Evaluar la tolerancia al tratamiento en pacientes portadores de VHC.
3. Vigilancia de efectos adversos del tratamiento.
4. Vigilancia de la progresión de la enfermedad y monitorización del paciente mediante control con determinación de transaminasas y biometría hemática.

JUSTIFICACION

La infección por virus de hepatitis C ha presentado un claro incremento en su prevalencia en los últimos años en muchos países incluyendo el nuestro, aumentando claramente la morbimortalidad de los pacientes afectados con un elevado costo de la enfermedad y sus complicaciones para todas las instituciones de salud. Se requiere actualmente de un manejo integral adecuado de estos pacientes, iniciando con la detección del virus en etapas tempranas, es decir antes de presentar complicaciones por hepatopatía crónica o hepatocarcinoma, posteriormente determinando la carga viral e indicación oportuna de un tratamiento eficaz, seguro y con un bajo perfil de toxicidad, con la finalidad de evitar la progresión de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS

Estudio clínico controlado, prospectivo con seguimiento a seis meses en el cual se incluye una muestra de 10 pacientes portadores de virus de hepatitis C, atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Carlos Calero Elorduy”, se realizó previo consentimiento informado toma de muestra sanguínea basal para determinación de pruebas de funcionamiento hepático completas y para determinación basal de carga viral y genotipificación del virus. La dosis para pacientes con genotipo 1 es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg 1 vez por semana / subcutáneo por 48 semanas + ribavirina (1000 – 1200 mg / día / > 75 Kg. peso y 800 mg /día / < 75 Kg., por 48 semanas. Y para los pacientes con genotipo 2 y 3 la dosis es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg / 1 vez x semana / subcutáneo por 24 semanas + ribavirina 800 mg / día /sin importar el peso del paciente / por 24 semanas. Se realizó evaluación clínica cada semana a cada paciente y seguimiento con determinación de carga viral a las 12 y 24 semanas. Con vigilancia de efectos adversos provocados por el tratamiento.

Tamaño de la muestra: Se incluyeron 10 pacientes portadores de VHC del Hospital General “Dr. Carlos Calero Elorduy”. **

** Muestra realizada dentro del Instituto H:G Dr. Carlos Calero E. (ISSSTE)

CRITERIOS DE INCLUSION 1

1. Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años y menores de 60 años
2. Evidencia serológica de infección crónica por VHC mediante una prueba de anticuerpos anti-VHC
3. ARN de VHC detectable en suero mediante la prueba AMPLICOR HCV MONITOR; v2.0 de Roche Diagnósticos
4. Alanino amino transferasa (ALT) elevada en suero en los seis meses previos al inicio del tratamiento.
5. Hepatopatía compensada (Child – Pugh estadio A)
6. Resultados de biopsia del hígado, si esta disponible, consistentes con el diagnóstico de infección crónica de hepatitis C con o sin cirrosis compensadas, en pacientes en quienes no esté contraindicada.
7. Prueba negativa de embarazo en orina o sangre, documentada durante el periodo de 24 hrs. previo a la primera dosis del tratamiento.
8. Interés y compromiso del paciente por participar seguir las indicaciones de su médico tratante.
9. Informe de consentimiento firmado por el paciente.
10. Plaquetas > 90.000/mm³ (75,000/mm³ en los pacientes con cirrosis o transición a cirrosis). Neutrófilos > 1,500/mm³
11. Creatinina sérica < 1.5 LSN (Limite de Normalidad)

1.- Guía Institucional para el manejo de la hepatitis C.

CRITERIOS DE EXCLUSION 2

1. Pacientes fuera del rango de edad
2. En los pacientes con antecedentes de alergia a los interferones, a los productos derivados de E.coli, al polietilenglicol (macrogol) o a cualquier otro componente del producto
3. Child – Pugh Estadio B y C.
4. En los pacientes con hepatitis autoinmune.
5. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Terapia con algún tratamiento sistémico antineoplásico o inmunomodulador (incluyendo dosis suprafisiológicas de esteroides y radiación), en seis meses previos a la primera dosis del tratamiento.
7. Evidencia de coinfección con virus de hepatitis A, virus de hepatitis B o virus de inmunodeficiencia humana (VIH).
8. Antecedentes de una condición medica asociada con hepatopatía crónica distinta a VHC (por ejemplo, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, hepatopatía metabólica, hepatopatía alcohólica, exposiciones a toxinas.)
9. Pacientes con capacidades mentales diferentes.
10. Antecedentes de hemorragias de varices esofágicas u otras condiciones consistentes con hepatopatía descompensada.

11. Cuenta con neutrófilos < 1500 células/mm³
12. Cuenta con plaquetas <90,000 células/mm³
13. Niveles de creatinina sérica >1.5 veces el límite superior del normal
14. Antecedentes de enfermedad psiquiátrica severa.
15. Antecedentes de crisis convulsivas o uso de anticonvulsivos.
16. Antecedentes de enfermedad mediada inmunológicamente, inflamatoria.
17. Antecedente u otra evidencia de enfermedad severa o malignidad
18. Antecedente de enfermedad tiroidea.
19. Evidencia de retinopatía severa (retinitis por citomegalovirus, degeneración de mácula).
20. Abuso de drogas y alcohol los doce meses previos al inicio del tratamiento.
21. Haber recibido cualquier fármaco en investigación en los últimos 6 meses.
22. Parejas masculinas de mujeres embarazadas.
23. Paciente con riesgo elevado para anemia (talasemia, esferocitosis, hemorragias de tubo digestivo) .
24. Cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular

CRITERIOS DE ELIMINACION 2

1. Cambio de domicilio.2
2. Mal apego al tratamiento.2
3. Negativa del paciente para continuar el tratamiento.2
4. Embarazo 2

RESULTADOS 3

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes portadores de virus de hepatitis C, de los cuales fueron 6 mujeres y 4 hombres de edades entre 43 y 63 años y se determinó su genotipo (Cuadro 1, Figura 1). Se realizó determinación basal de carga viral (Cuadro 2, 3. Figura 2, 3). La dosis para pacientes con genotipo 1 es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg 1 vez por semana / subcutáneo por 48 semanas + ribavirina 800 mg /día por 48 semanas. Y para los pacientes con genotipo 2 y 3 la dosis es: Peginterferon Alfa 2^a 180 µg / 1 vez x semana / subcutáneo por 24 semanas + ribavirina 800 mg / día /sin importar el peso del paciente / por 24 semanas. Se realizó evaluación clínica cada semana a cada paciente y seguimiento con determinación de carga viral a las 12 semanas. (Cuadro 4 y 5, Figura 4 y 5) y 24 semanas (Cuadro 6 y 7, Figura 6 y 7). Con vigilancia de efectos adversos provocados por el tratamiento.

6 PACIENTES CON GENOTIPO 1 ^a	4 PACIENTES CON GENOTIPO 2b
---	-----------------------------

Cuadro 1. Genotipificación de pacientes.

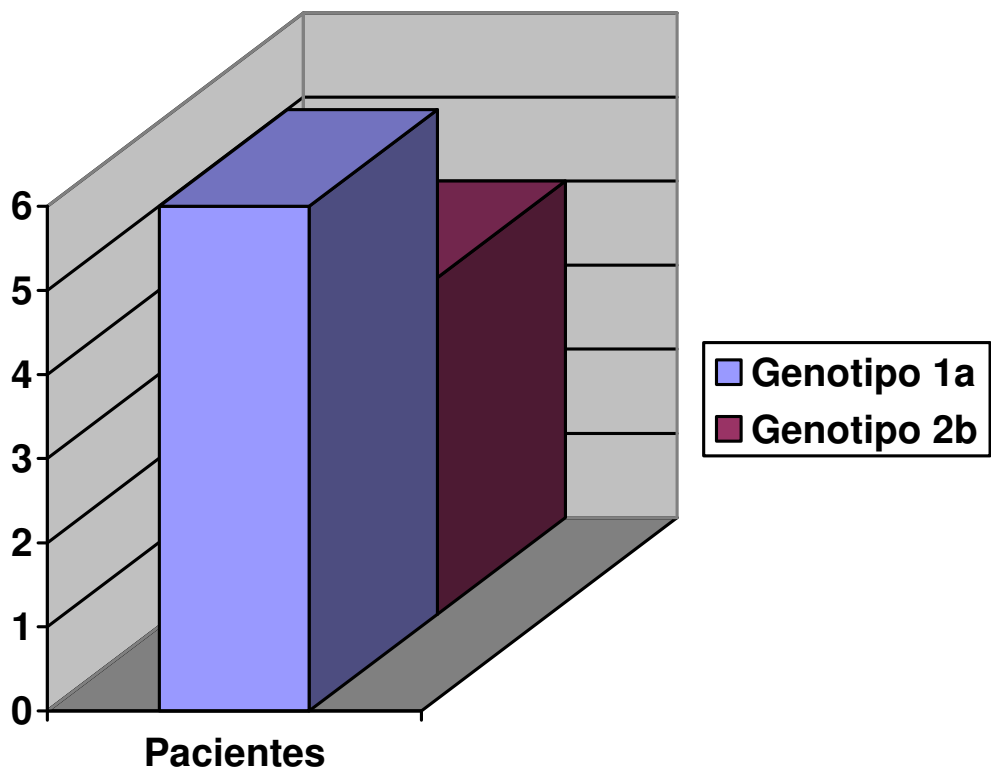


Figura 1. Genotipificación de pacientes.

GENOTIPO 1a	COPIAS VIRALES UI/ml
1	750,000
2	790,000
3	770,000
4	780,000
5	250,000
6	675,000

Cuadro 2. Carga viral basal en pacientes con genotipo 1a del VHC

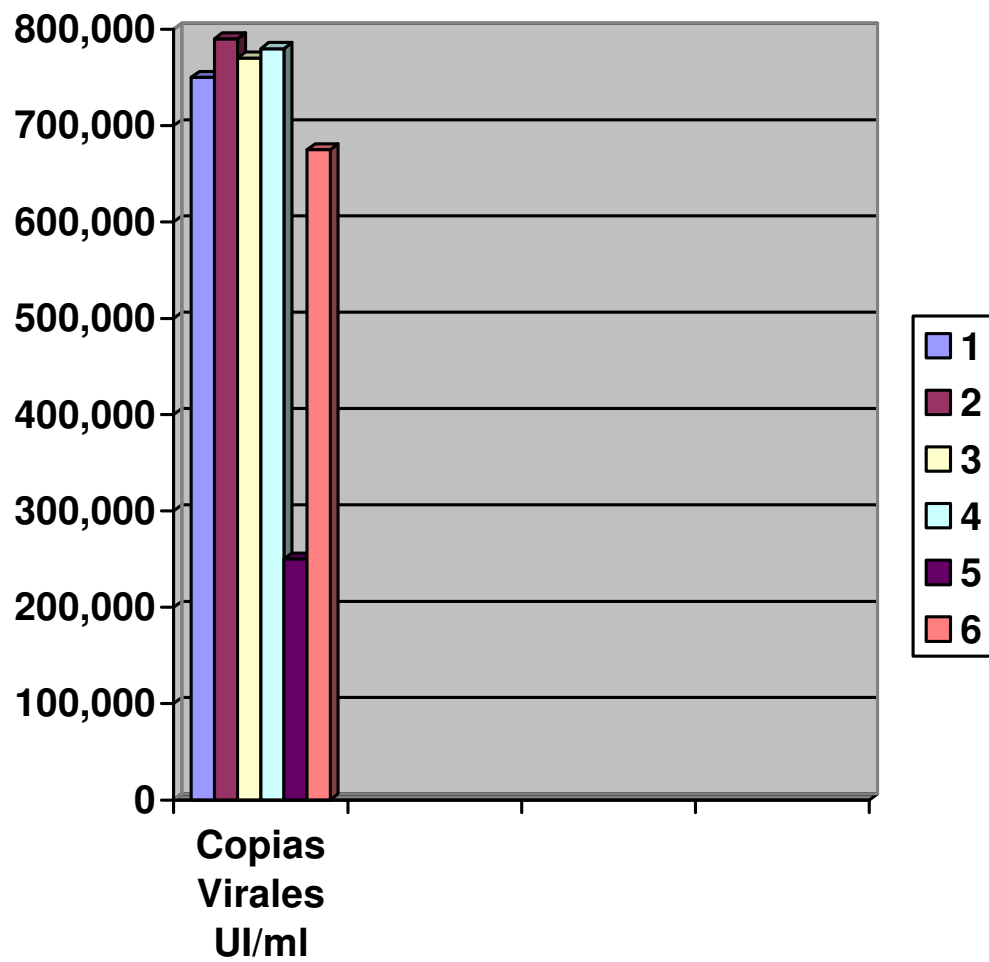


Figura 2. Carga viral basal en pacientes con genotipo 1a del VHC.

GENOTIPO 2b	COPIAS VIRALES UI/ml
7	1,700,000
8	450,000
9	480,000
10	175,000

Cuadro 3. Carga viral basal en pacientes con genotipo 2b del VHC

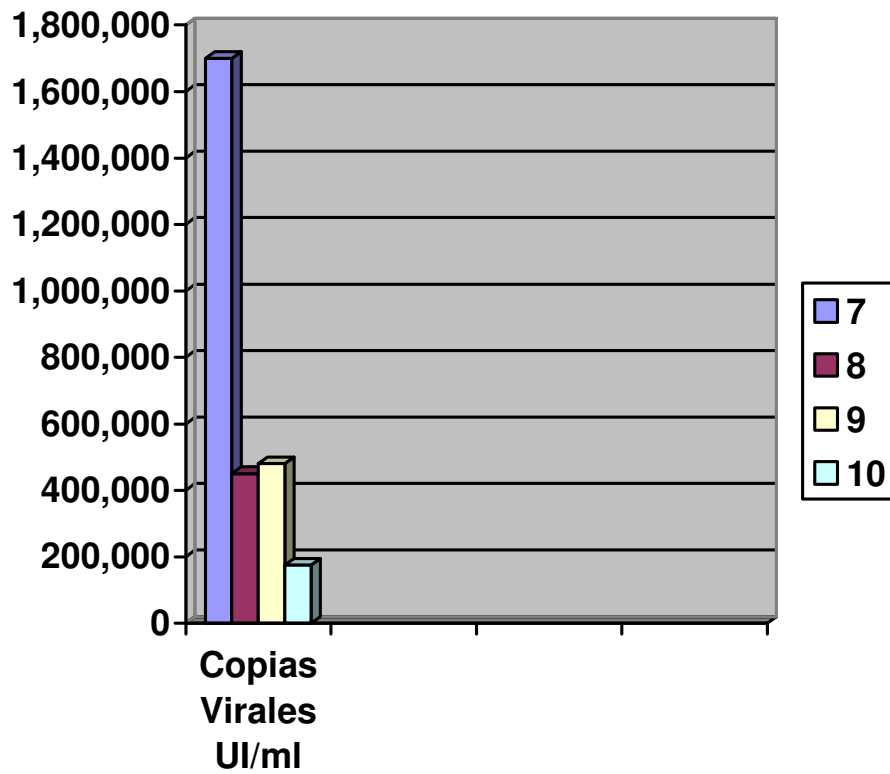


Figura 3. Carga viral basal en pacientes con genotipo 2b del VHC.

GENOTIPO 1a	COPIAS VIRALES UI/ml
1	< 600
2	430,000
3	150,000
4	< 600
5	230,000
6	< 600

Cuadro 4. Carga viral a la semana 12 en pacientes con VHC

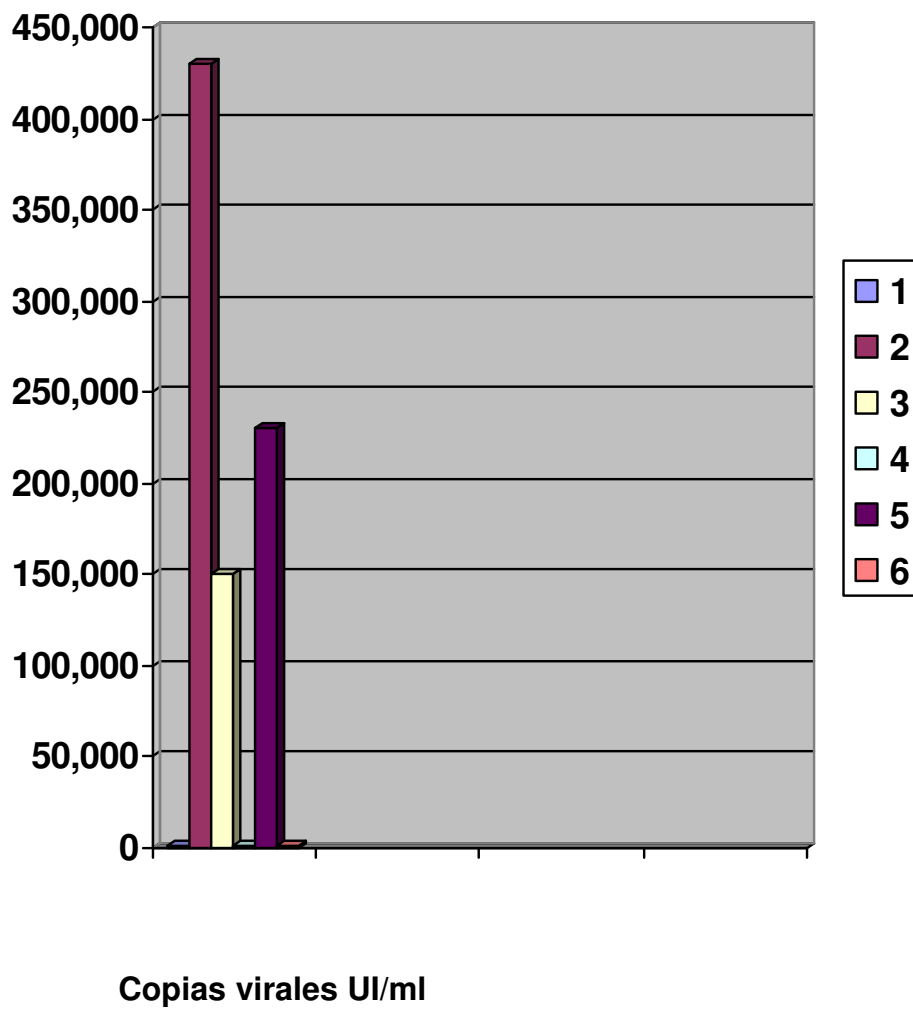


Figura 4. Carga viral a la semana 12 en pacientes con VHC, genotipo 1a.

GENOTIPO 2b	COPIAS VIRALES UI/ml
7	<600
8	110,000
9	<600
10	<600

Cuadro 5. Carga viral a la semana 12 en pacientes con VHC

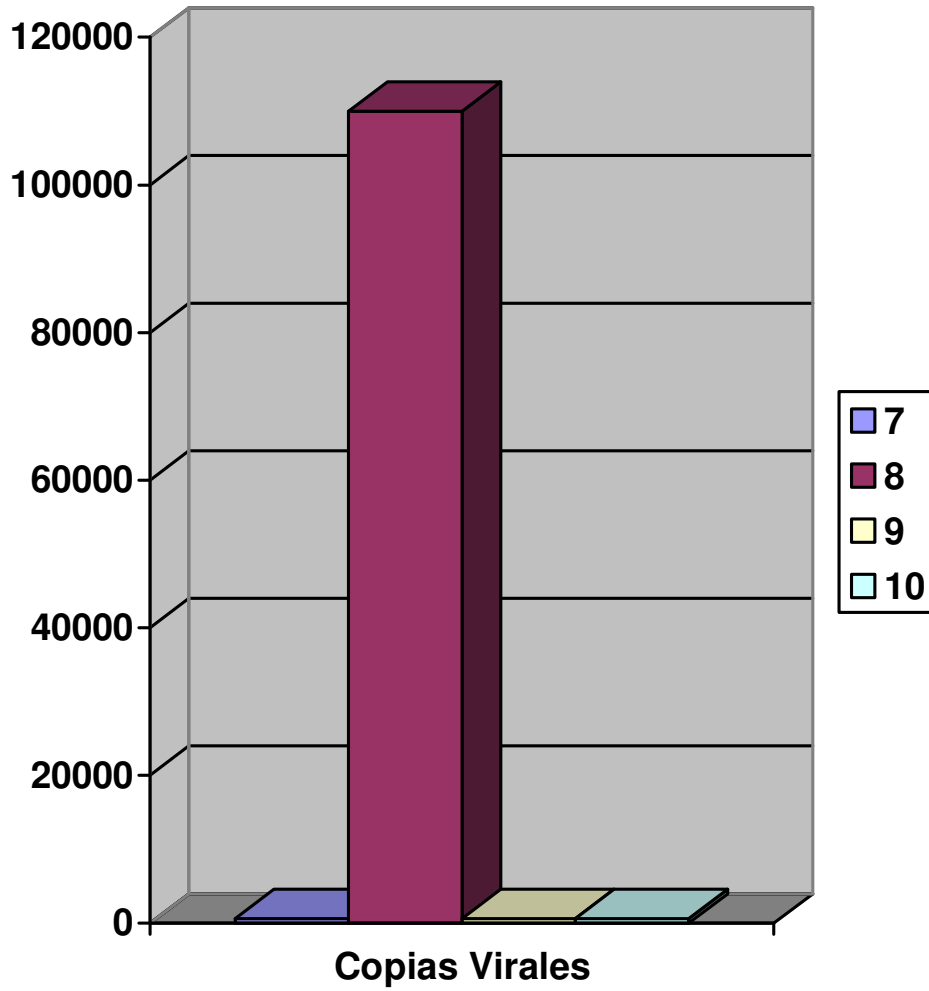


Figura 5. Carga viral a la semana 12 en pacientes con VHC genotipo 2b

GENOTIPO 1a	COPIAS VIRALES UI/ml
1	< 600
2	110,000
3	< 600
4	< 600
5	< 600
6	< 600

Cuadro 6. Carga viral a la semana 24 en pacientes con VHC

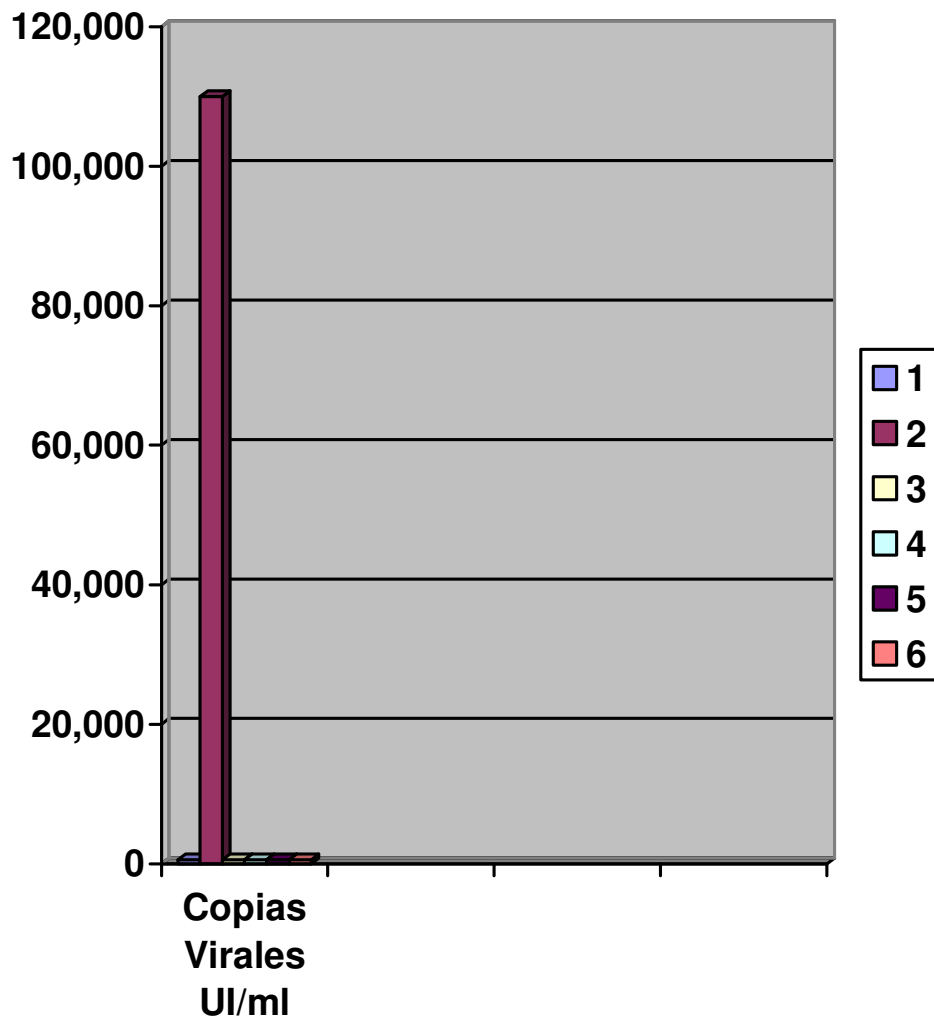


Figura 6. Carga viral a la semana 24 en pacientes con VHC, genotipo 1a

GENOTIPO 2b	COPIAS VIRALES UI/ml
7	< 600
8	< 600
9	< 600
10	< 600

Cuadro 7. Carga viral a la semana 24 en pacientes con VHC.

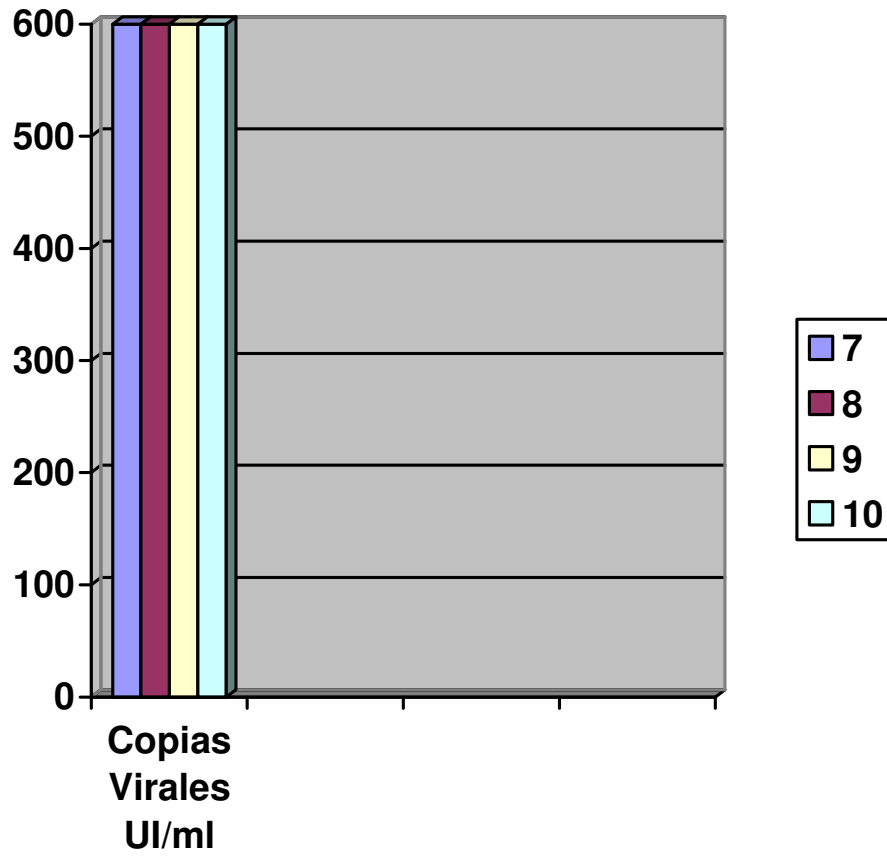
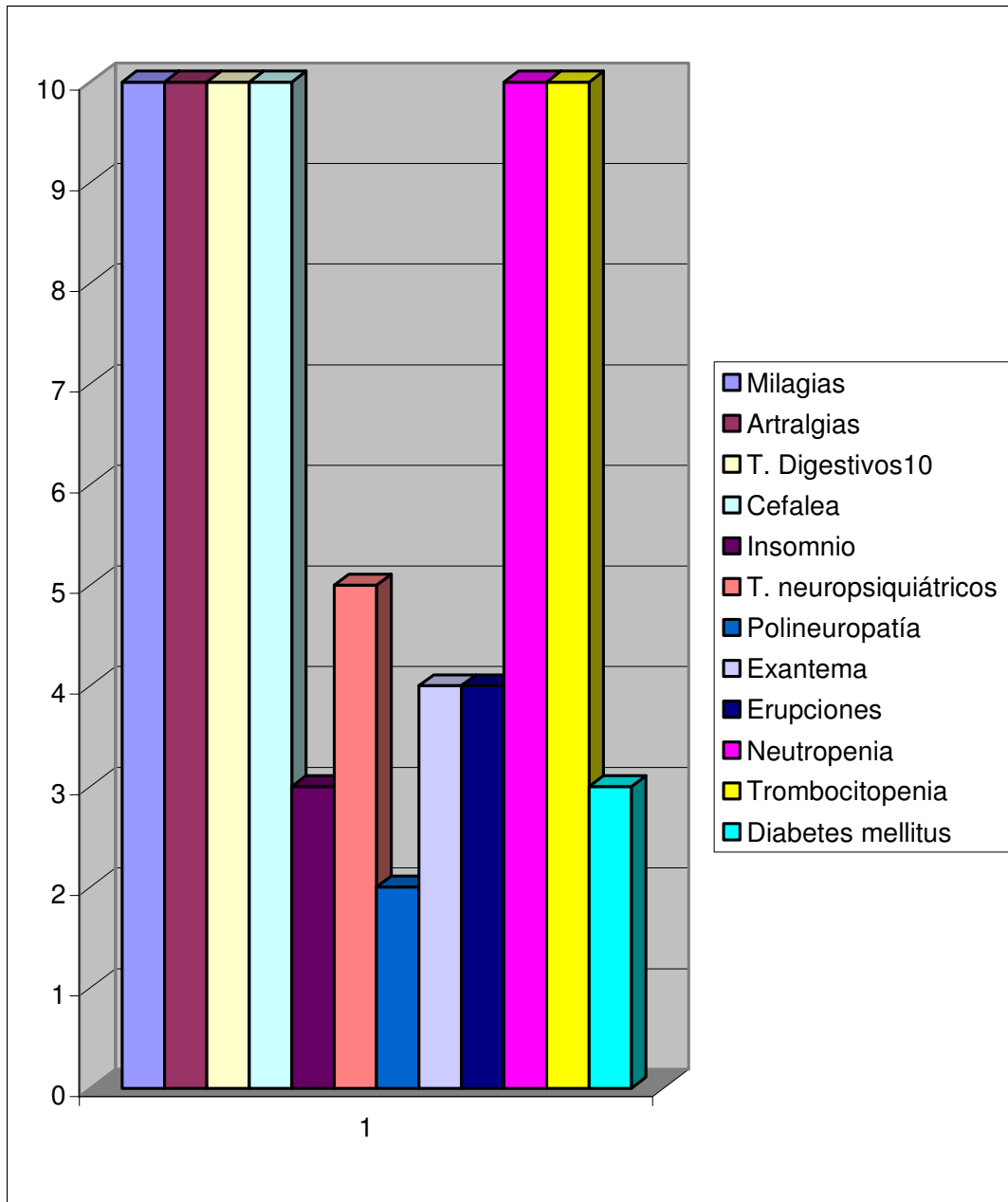


Figura 7. Carga viral a la semana 24 en pacientes con VHC Genotipo 2b

Los efectos secundarios fueron relativamente frecuentes durante el tratamiento y en la mayor parte de los casos secundarios al interferón pegilado, en cerca del 25% de los casos fue necesario proceder a un reajuste de la dosis en función de estos efectos secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes fueron:

1. Mialgias (10)
2. Artralgias (10)
3. Trastornos digestivos “síndrome ácido péptico” (10)
4. Cefalea (10)
5. Insomnio (3)
6. Trastornos neuropsiquiátricos (irritabilidad y depresión menor) (5)
7. Polineuropatía motora y sensitiva. (2)
8. Exantema Cutáneo. (4)
9. Erupciones y prurito. (4)
10. Neutropenia (10)
11. Trombocitopenia (10)
12. Diabetes mellitas (3)

Efectos secundarios durante el tratamiento



DISCUSION

La infección por el virus de hepatitis C es un padecimiento frecuente y costoso. El virus de la hepatitis C o VHC, evoluciona a cirrosis hasta en un 85% de las personas con infección crónica y es la principal indicación para trasplante hepático. El objetivo del tratamiento de la hepatitis C crónica, es abolir la actividad viral de la enfermedad para prevenir la aparición de cirrosis hepática con sus complicaciones como; Hipertensión Portal, Encefalopatía Hepática y el Carcinoma Hepatocélular El tratamiento utilizado en este estudio se basa en la combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante un periodo de 48 semanas en los pacientes con genotipo 1a y durante 24 semanas en los infectados por genotipo 2b. Con este esquema terapéutico se consiguió una respuesta virológica sostenida en el 90% de los pacientes con genotipo 1 a y en el 100% de los pacientes con genotipo 2b al final del tratamiento. La aparición de efectos secundarios durante el tratamiento antiviral determinan una morbilidad relativamente alta contribuyen al deterioro de la calidad de vida observada durante el tratamiento. Sin duda estos fenómenos contribuyeron a un menor cumplimiento terapéutico y a una menor probabilidad de alcanzar la respuesta viral negativa. En general las manifestaciones precoces son muy frecuentes y llamativas, pero rara vez determinan la suspensión del fármaco, por el contrario las reacciones adversas tardías fueron menos frecuentes y de inicio más gradual, pero su importancia clínica es mayor y de hecho, limitan en

ocasiones la utilización de este fármaco. La gravedad dependió de la dosis de ambos medicamentos. La variabilidad en la respuesta virológica sostenida depende de múltiples factores, unos dependientes del virus, otros del propio huésped y finalmente variables dependientes del propio tratamiento.

CONCLUSIONES

Una vez analizados los factores inherentes al propio tratamiento podemos concluir que se puede obtener una optimización de la respuesta mejorando la adherencia al tratamiento antiviral mediante una adecuada calidad de la información que el medico dispensa a sus pacientes mediante la utilización de programas de apoyo y equipos multidisciplinarios manejando adecuadamente los efectos secundarios y, finalmente individualizando el tratamiento en función de las características clínicas, virológicas y de respuesta inicial de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C.

Además se es importante contar con un programa informativo con el objeto de involucrar a los pacientes portadores del VHC en las particularidades de su patología y la importancia del apego terapéutico para la obtención de resultados adecuados, principalmente mediante la integración de clubes de pacientes con reuniones mensuales en las que se incluyan conferencias sobre la hepatitis C y las complicaciones de la cirrosis hepática, incluyendo además los efectos adversos relacionados con la terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Temas Maestros Hepatitis, Volumen 1 No. 4, Diciembre 2005:17-20
2. Consenso Mexicano Sobre Diagnostico y Tratamiento de la Cirrosis Hepática, Asociación Mexicana de Hepatología. Enero 2007:20-25
3. Current Hepatitis reports, Edition Español, Bruce R. Bacon.:15-19
4. Hepatology Reviews Volume 1 Number 2. 2004:23-28
5. Experiencia y evidencia clínica en pacientes con Hepatitis, Prous Science, 2007:15-40
6. Temas Maestros Hepatitis, Volumen 1 No. 2, Junio 2005:25-26
7. Hepatitis Hoy No. 3,4 Volumen 1, LEN/MAYO: 22-24
8. Boletín para investigadores PEGASYS, peginterferon alfa 2^a, grupo de investigadores para el estudio del hígado en México. Noviembre 2007:10-14
9. Conceptos Actuales en Hepatitis C 2° Edición. Nahum Méndez Sánchez.:11-18
10. Cooperación ISSSTE-ROCHE (comunicación Personal.): 23-30
11. Palafox – Zaldivar, López-Fuerte F, Valencia Mayoral. Hepatitis por Virus C. Bol Med Hosp INF Mex 1999; 56: 520-31
12. Alter MJ, Kruszon – Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA; Margolis HS. The prevalence of Hepatitis C Virus

- Infection in the United States, 1998 through 1994. N Engl J Med
1999;341:556-62
13. Lauer G, Walker B. Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med
2001;345:41-50
14. Zoulim Fabien. Hepatitis C Virus Infection in special groups. J
Hepatology 1999;31(Suppl 1): 130-135
15. Pol Stanislas, Zyberberg H. Treatment of Chronic Hepatitis C in Special
Groups. J or Hepatology. 1999 31(Suppl 1): 205-209.
16. Dehesa Violante M, Tratamiento de la Hepatitis C crónica en pacientes
con terapia previa. Consenso de Hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex
2002; 67(supl2):42-44
17. Memon MI, et al, Hepatitis C: an epidemiological review. Journal of viral
Hepatitis 2002;9:84-100
18. Results of a randomized multicenter trial. J. Andreone P, Gramenzi A,
Cursaro C, et al. Interferon-alpha plus ribavirin in chronic hepatitis C
resistant to previous interferon-alpha course: Hepatol 1999; 30(5):788-
93.
19. [http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/Hepatitis/hepatitistem_sde
interes.htm](http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/Hepatitis/hepatitistem_sde_interes.htm)
20. <http://www.harrisonmedicina.com/content.aspx?aID=91760>
21. <http://www.tuotromedico.com/temas/hepatitis.htm>

22. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/Hepatitis/HepatitisC.htm>
23. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/hepatitisc.html>
24. [http://www.medicasur.com.mx/wb2/Medica en linea/HepatitisC descripcion](http://www.medicasur.com.mx/wb2/Medica_en_linea/HepatitisC_descripcion)