

PREVALENCIA DE HEPATITIS POR VIRUS C Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN
POBLACION ADSCRITA AL HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS".

DR. RAMON PAYAN OLIVAS.

GASTROENTEROLOGIA.

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER.

136.2006



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO

PREVALENCIA DE HEPATITIS C Y FACTORES
DE RIESGOS ASOCIADOS EN POBLACION
ADSCRITA AL HOSPITAL
"LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

DR. RAMON PAYAN OLIVAS

Para Obtener el Diplomado de la Especialidad:

GASTROENTEROLOGIA.

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER.



ISSSTE

136.2006

Dr. Sergio Barragán Padilla.
Coordinador de CAPADESI.

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes.
Jefe de Investigación.

Dr. Carlos Lenin Pliego Reyes.
Jefe de Enseñanza.

Dra. Maria Antonieta Xochitl García Samper.
Profesor Titular.

Dra. Maria Antonieta Xochitl García Samper.
Asesor de Tesis.

Dra. Victoria Gómez Vázquez.
Vocal del Comité de Investigación.

DEDICATORIA:

AL TERMINO DE 3 AÑOS DE ENTRENAMIENTO Y PREPARACION COMO SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA, AGRADEZCO INFINITAMENTE A MI FAMILIA (LA NUBE DE MI ESPERANZA Y LA FUERZA DE MI SANGRE), POR SU APOYO INCONDICIONAL , SU AMOR DESMEDIDO Y SUS PRINCIPIOS CON LOS CUALES CRECI.

PRINCIPIOS Y AMOR, CON LOS CUALES ATENDI A MIS PACIENTES, A ELLOS MIL GRACIAS POR DEPOSITAR EN MI UNA ESPERANZA DE ALIVIO.

A MI TUTORA DE LA SUBESPECIALIDAD Y JEFA DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA LA DRA. XOCHITL GARCIA SAMPER TODO MI AGRADECIMIENTO Y UN PROFUNDO RESPETO.

A MIS AMIGOS HUGO DANIEL, ELIZABETH, JOSE LUIS POR SU APOYO INCONDICIONAL, MIL GRACIAS A ELLOS, POR CONTRIBUIR A FORJAR UN ESPIRITU FUERTE Y EMPRENDEDOR.
HOY CON SATISFACCION Y EMPEÑO LOGRO REALIZAR UNA META MAS EN MI VIDA PROFESIONAL Y PERSONAL.

A DIOS POR SU AMOR Y PROTECCION, POR EL VALOR INVALUABLE DE LA VIDA.

DR. RAMON PAYAN OLIVAS.

INDICE:

ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACION.....	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIALES Y METODOS.....	17
RESULTADOS.....	..20
DISCUSIÓN.....	..21

ANEXOS..... 23

BIBLIOGRAFIA.....35

ABSTRACT.

The Hepatitis C virus (HCV) is one of the most significant health problems affecting the liver. More Than 4 million Americans (1.3% of the U.S. population) and 170 million individuals in the world (3% worldwide) are infected with hepatitis C virus.

The prevalence (number of cases in a population at a specific time) of hepatitis C virus infections varies in different parts of the world. For example, the prevalence of hepatitis C virus in Scandinavia is less than 0.5% of the population, whereas the prevalence in Egypt is over 20%. In the U.S. and Western Europe, the complications of hepatitis C virus chronic hepatitis and cirrhosis are the most common reasons for liver transplantation.

One of the major problems with hepatitis C virus infections is that 85% of individuals initially infected with this virus will become chronically infected, usually for decades. The other 15% of hepatitis C virus infected individuals simply have an acute infection. The propensity of hepatitis C to cause chronic infection is explained by the extraordinary ability of this virus to avoid destruction by the body's immune defense system.

In The U.S., the number of new cases of hepatitis C has declined over the last 10 years from a peak of some 200,000 annually to about 28,000 in 1999.

Indeed, with blood being routinely screened for hepatitis C virus, the risk of a single unit of blood transmitting hepatitis C today is less than 1 in 100,000.

Key words.

Chronic hepatitis C, virus, liver, prevalence, infections.

RESUMEN:

La Hepatitis por Virus C (HCV) es uno de los problemas de salud más importantes que afectan al Hígado. Más de 4 millones de Americanos (1.3% de la Población de los Estados Unidos) y 170 millones de individuos en el mundo) están infectados con Virus de Hepatitis C, la prevalencia (el número de casos de una Población en un tiempo específico) de Infecciones por Virus de hepatitis C varía en diferentes partes del mundo. Por Ejemplo, la prevalencia de hepatitis por Virus C, en Escandinavia es Menor al 0.5% de la Población, Cuando la prevalencia en Egipto es mayor del 20%.

En los Estados Unidos y el Este de Europa las complicaciones por Virus de Hepatitis C son:

La Hepatitis crónica y la cirrosis son las más comunes causas para Transplante Hepático.

Uno de los mayores problemas con las infecciones del virus de la hepatitis C es que el 85% de los Individuos inicialmente infectados con este virus permanecen infectados crónicamente, por Décadas. El otro 15% de individuos infectados por virus de hepatitis C simplemente desarrollan una Infección aguda, la probabilidad del virus de la hepatitis C para causar una infección crónica es explicada por la extraordinaria habilidad de este virus para evitar la destrucción por los anticuerpos del sistema inmune de defensa.

En los Estados Unidos., el número de los casos nuevos de hepatitis C ha disminuido durante los últimos 10 años de un máximo de 200,000 casos a 28,000 en 1999.

Claro está, que la sangre se somete a pruebas rutinarias de escrutinio para determinar el virus de Hepatitis C, el riesgo de una sola unidad de sangre que transmita hepatitis C hoy en día es menor de 1 en 100,000.

Palabras clave.

Hepatitis crónica C, virus, hígado, prevalencia, infecciones.

ANTECEDENTES:

La Infección por virus C de la Hepatitis (HCV) se considera actualmente la mayor epidemia mundial. Actualmente se estima que hay 170-200 millones de personas infectadas con este virus a nivel Mundial [1,2]. Con una Prevalencia Mundial en los donadores del .5 al 1.5%. En México el principal mecanismo de infección fue la hemotransfucion antes de 1994. (Norma Oficial NOM003-SSA-1993). Tan solo en los Estados Unidos se estima que hay cerca de 4 millones de casos existentes, de los cuales se espera que al menos el 20% desarrollara cirrosis Hepática. [3]. De ellos, alrededor del 25% morirá de insuficiencia hepática o requerirá de transplante de Hígado [4]. El VHC muestra un alto grado de variabilidad y se ha clasificado en seis genotipos, con división adicional de subtipos, con base en el porcentaje de homología en la secuencia de nucleótidos [5]. La distribución geográfica y epidemiológica del VHC han sido documentadas[6]. Algunos Subtipos como 1^a,1b,2^a y 2b muestran una distribución mundial, mientras que otros como 5^a y 6^a, están relativamente restringidos a ciertas regiones geográficas. En la Actualidad el VHC tipo 1 es el principal genotipo y representa aproximadamente el 40-80% de las infecciones por VHC en general. En Estados Unidos y Europa prevalece tanto el tipo 1^a como el 1b, con una presencia menos frecuente del VHC tipo 2 y tipo 3 [7,8].

La Prevalencia de la infección por el virus C suele ser subestimada, ya que las personas infectadas generalmente están asintomáticas. Es común que la seroprevalencia se haga en donadores de sangre, quienes constituyen un grupo de personas seleccionadas que no expresan lo que ocurre en los habitantes de una región o nación[9].

La Infección se puede presentar en cualquier edad sin embargo la mayor incidencia se presenta entre los sujetos de 20 a 39 años, con un muy discreto predominio masculino.

El Virus de la Hepatitis C es un microorganismo de muy lento crecimiento, de tal forma que puede pasar más de una década la persona afectada antes de presentar síntomas relacionados con la enfermedad hepática, para este momento la enfermedad suele estar en etapa irreversible.

Se requiere de estudios de epidemiología en los habitantes de las regiones de alta prevalencia para hepatitis C con el fin de detectarla tempranamente y ofrecer tratamiento antes de que

desarrollen cirrosis y sus complicaciones ampliamente conocidas, para así mismo aportar medidas preventivas para limitar la diseminación vertical en el entorno familiar y social.[10].

Los Patrones de transmisión han cambiado con el tiempo. En primer lugar la Hemotransfusión sanguínea y en segundo término el uso de drogas Endovenosas.

Esto a consecuencia de la actitud de conciencia colectiva por parte de personal de Salud y de la población general [11]: En primer lugar Con el empleo de Sangre y Hemoderivados Seguros, así como el cambio de la población de Donadores Voluntarios, y al uso de agujas y Equipo Médico desechable. Por otro lado los casos de Hepatitis C se han incrementado en drogadictos que comparten agujas para la administración de Drogas Intravenosas en la Última Década sobre todo en los países Desarrollados, como Estados Unidos de América, en donde se registra que un 60-80% de los casos de Hepatitis C están Relacionados con Drogadicción, cabe mencionar otras formas de transmisión como sería en la población de consumidores de cocaína nasal al compartir la pajilla de aspiración y las erosiones que la droga produce en la mucosa nasal. El virus puede ser transmitido por contacto sexual con la persona afectada especialmente cuando se tiene varias parejas sexuales, sin embargo el riesgo es bajo (menos del 4%) [12]. La Transmisión Vertical o perinatal del Virus C ocurre en el 5% y 15% de los hijos de las madres infectadas y esto ocurre cuando las madres tienen altos niveles de viremia en el tercer trimestre del embarazo, la lactancia no se considera factor de riesgo por lo que se considera segura. Otras formas de contagio incluye el uso de artículos compartidos de uso personal (cepillo de dientes y navajas de afeitarse).

El Tatuaje y los percings cuando el material que se ha utilizado está inadecuadamente esterilizado. El personal de salud está expuesto al contagio después de una punción accidental con agujas contaminadas en un reporte de un estudio en 1995 de 911 trabajadores expuestos a punción accidental únicamente el 1.8% se detectó con infección.

En cuanto a la seroprevalencia del virus C en diversos países: En Estados Unidos de América de 1988 a 1994 se hizo un estudio de seroprevalencia en 21,241 muestras sericas que fueron obtenidas de la población abierta en 89 ciudades, aprovechando el tercer Estudio Nacional de Salud y Nutrición, en todos los casos se determinó la carga viral mediante análisis RNA viral por la técnica de reacción de cadena de la polimerasa (PCR), en este estudio se encontró que la

prevalencia general del virus C fue de 1.8% lo que correspondió a 3.9 millones de estadounidenses.[13] Los principales factores de transmisión fueron la drogadicción intravenosa y la conducta sexual de riesgo. Comparando al grupo de prevalencia de donadores esta fue de 6 veces mas baja (0.3%) que la población general por lo que este grupo en particular no representa la población seroprevalente. En la población general el genotipo 1 a es la mas común (56%) seguida del Genotipo 1b (17%) y en menor proporción los serotipos (2 a,2b y 3a).

En África las hepatitis virales son un verdadero problema de Salud. La incidencia estimada

De todas las hepatitis virales agudas oscila entre el 100 y 200 por 100,000 habitantes por año, sobre todo en los pobladores de las regiones del sub. Sahara. La seroprevalencia de hepatitis C en estas regiones es del 6% en los cerca de los 40 países que constituyen el continente africano. Los países con mayor prevalencia informada son Egipto con 24%, seguido de Guinea, Tanzania y Camerún con más de 10%. El motivo por el cual Egipto sea el país con mayor seropositividad del virus en el mundo se cree que fue secundario a una campaña de control epidemiológico de la Esquistosomiasis que las instituciones de salud impusieron a principios del siglo XX. A esto se le ha considerado la transmisión iatrogénica más grande de la historia, se relaciono con el tratamiento Parenteral de un medicamento antiparasitarios en 10 aplicaciones. En aquellos años no se contemplaba el uso de jeringas y agujas desechables. Esta campaña termino en la década de los setenta cuando el fármaco se pudo administrar por vía oral.

En General , Asia es una zona endémica para el Virus B que es el responsable de más de 60% de las hepatopatias crónicas en algunos países asiáticos.

En Corea , estudios epidemiológicos han mostrado que antes de los 50 años de edad el virus B es la causa principal de Hepatopatía crónica , sin embargo una vez rebasada esta edad, el virus C es la causa predominante de Hepatopatía crónica y posteriormente del desarrollo de Carcinoma Hepatocelular. Esto se debe a que la adquisición del Virus B es en una etapa más temprana de la vida y muchas veces por transmisión vertical de madre a hijo, mientras que el virus de la Hepatitis C suele adquirirse en etapa más tardía, además de que su curso es más lento. El Genotipo 1b es el más común en naciones como Japón, Taiwan, India y Turquía, seguido de los genotipos 3^a y 3b.

El Genotipo 4 predomina en países del Oriente Medio, mientras que el Genotipo 6 es más común entre los pobladores chinos y europeos que radican en Hong Kong y Macao.

La Hepatitis por virus C ha disminuido su frecuencia en Europa, sin embargo, es la responsables de la mayoría de los casos de enfermedad hepática crónica. En países como España, Portugal, Italia, Gran Bretaña, Irlanda, Alemania y los países escandinavos la prevalencia es menor del 1% [14], mientras que en otros países como Francia, Polonia, Grecia, Ucrania la prevalencia es entre el 1 al 2.5% [15]. Rumania es el país que ha informado la mayor prevalencia de Europa (85%). El genotipo 1b es el más común en Europa seguido de los genotipos 2^a, 2b, 2c y 3^a.

La búsqueda del virus de la hepatitis C entre las poblaciones étnicas de Nueva Zelanda no ha mostrado diferencia cuando los enfermos son maoríes (0.48%) o europeos (0.32%) los Genotipos 1b y 3^a son los predominantes entre los habitantes infectados.

En la figura 1 se muestra un esquema de la población infectada por el virus de la hepatitis C en comparación con el virus B y el VIH, seguramente para este momento el número de pacientes afectados y detectados sea mayor. De ahí la importancia de establecer programas de Detección Oportuna con la intención de establecer una Vigilancia Epidemiológica a sí como proporcionar tratamientos oportunos antes de que estos pacientes lleguen a estadios de Irreversibilidad como lo son la Cirrosis y o el Hepatocarcinoma.

En cuanto a los factores de Riesgo, se considera que la Infección por VHC puede cursar con hepatitis aguda en 20% de los casos y con la infección crónica en 50-80% de los sujetos, cerca de 20% de estos últimos desarrollara cirrosis hepática a lo largo del tiempo y algunos hepatocarcinoma.

Los factores de Riesgo citados en todo el mundo con mas frecuencia son la hemotransfucion infectada de donadores sin escrutinio previo y el empleo de drogas endovenosas, Sin embargo la exposición a sangre infectada por medio de practicas de medicina tradicional o procedimientos médicos invasivos tienen importancia epidemiológica en algunas áreas del mundo, Por ejemplo en Japón practicas como el sui dama (ventosas sobre la piel) han ocasionado prevalecias del VHC hasta en un 50% [16]. A pesar de un interrogatorio minucioso, en el 10 al 50% de los casos no es posible identificar algún factor de riesgo o vía reconocida. En consecuencia, se proponen otras

vías potenciales de adquisición del HCV que incluyen hemodiálisis, contacto sexual, tatuajes , Piercing, y la transmisión vertical.

La posibilidad de estar infectado en la actualidad se correlacionan con el número y cantidad de productos sanguíneos que se hemotransfundieron en el pasado, sobre todo antes de 1992, se menciona que los niños que recibieron hemotransfuciones por talasemia, actualmente portadores de VHC es del 55 al 83%, la incidencia del VHC en hemofílicos oscila entre el 46 al 90% esto debido a que no era posible la detección del virus , sin embargo se menciona

Que desde 1981, la sangre de donadores con niveles de ALT anormales se consideran un factor de riesgo para Hepatitis No A no B , fue hasta mas tarde que se inicio el escrutinio de la sangre de donadores con la realización de anti VHC, con lo que se consideró el riesgo disminuyo del 20 al 30%, fue hasta 1990 con las nuevas técnicas serologicas por inmunoensayo enzimático de anti-VHC en los países desarrollados que la incidencia disminuyo a menos del 1% en esas áreas [17].

En la mayoría de los países desarrollados los usuarios de drogas endovenosas constituyen un grupo de prevalencia muy alto de VHC, que varia de 31 a 98% en diferentes países del mundo, se considera que la probabilidad de estar infectado se incrementa de manera proporcional a los años de uso de drogas y cerca del 90% esta infectado después de 5 años de inyectarse, y esto se atribuye a compartir las agujas [18].

En la actualidad la transmisión de VHC por procedimientos médicos se informa en raras ocasiones y suele deberse al uso inapropiado de equipo médico contaminado sin la desinfección efectiva, por ejemplo: equipos de Flebotomía, viales multidosis, endoscopios, etc.

El sitio de mayor riesgo de infección nosocomial del VHC lo constituyen las unidades de hemodiálisis, donde la prevalencia promedia que se describe es del 20%, y los múltiples factores que contribuyen es el uso de la misma máquina, la reutilización del equipo y la administración de medicamentos en viales multidosis. Se ha documentado RNA-HVC, en las manos del 25% del personal de una unidad de hemodiálisis con pacientes renales co-infectados con VHC [19].

Otro grupo de alta prevalencia lo constituyen los pacientes con cáncer con supervivencia larga(20%), los receptores de transplantes de medula ósea (29%) y quienes se sometieron a Transplante Renal.

Las inyecciones como medio de transmisión , se reconoce en la literatura documentada en algunos países como Egipto como se menciona previamente , sin embargo en la actualidad con la práctica de utilización de jeringas y agujas desechables para su uso esta forma de transmisión es menos probable.

En cuanto a la exposición laboral, en relación a los profesionales de la Salud que están expuestos a infectarse por el VHC y otros grupos patógenos transmitidos por sangre ,Tras una punción accidental con material contaminado con VHC positivo, el riesgo de transmisión es del 1% en estudios españoles [15] y del 3% en japoneses. Se considera que el personal medico que parece estar en mayor riesgo, lo constituyen los que tienen una practica de tipo quirúrgica, así como el personal de las unidades de hemodiálisis, urgencias y Terapia Intensiva [20].

Otros factores que se han considerado son la transmisión sexual en grupos de alto riesgo y la transmisión perinatal. El primero en estudios realizados en EUA se considera que el 18% de los sujetos infectados con VHC habían tenido contacto sexual con sujetos infectados por VHC positivos o múltiples parejas sexuales, o ambos. El 17% de las infecciones agudas detectadas entre 1991 y 1997 se atribuyo a exposición sexual.

El riesgo de transmisión sexual es variada; se calcula en 0 a 0.6% por año en parejas monogamas estables y del .4 al 1.8% por año en sujetos con múltiples parejas sexuales o en las que están en riesgo de otras enfermedades de transmisión sexual. En parejas monogamas estables de pacientes anti VHC positivas/HIV negativo es del 0 al 11% según algunas series. La prevalencia en sujetos con riesgo de infectarse por transmisión sexual, varia del 1.6 al 25.5% con una media del 4%.

JUSTIFICACION:

Hasta este momento en nuestro país hay muy escasos estudios de prevalencia, estos limitados a una población de tal forma que no hay estudios de prevalencia en población abierta, por lo que los reportes de prevalencia se limitan a lo encontrado en los diferentes bancos de sangre de nuestro país. Si tomamos en consideración que esta es una población preseleccionada, (que tiene que cubrir ciertos requisitos: como el no haber sido transfundida previamente, no haber tenido hepatitis, etc.), la prevalencia que se reporta seguramente está sub-evaluada. Lo mismo es válido para el área metropolitana y sus delegaciones, así como el resto de la región centro del país y el país mismo.

La intención de este protocolo es hacer una evaluación de una población seleccionada, partiendo de la Consulta Externa de Gastroenterología.

Pretendiendo que este escrutinio se generalice y nos aporte mayor información en cuanto a la prevalencia, factores de riesgo asociados y el estado actual de los pacientes portadores de hepatitis crónica por virus C.

Con la finalidad de establecer guías de manejo y tratamiento oportuno a aquellos pacientes que lo requieran y poder evitar o retardar las complicaciones tardías de dicha enfermedad, como la cirrosis hepática y sus múltiples complicaciones (Hipertensión portal, Sangrados de tracto digestivo, ascitis, peritonitis, encefalopatía etc.) y el Hepatocarcinoma en último término. Que como sabemos son causa de una erogación de gastos por días de estancia hospitalaria, consumo de productos sanguíneos, medicación específica, días de incapacidad e inclusive la necesidad de trasplante hepático, con una gran repercusión económica, que representa mantener el control y la inmunosupresión de estos pacientes, que además sabemos que se reinfectarán y tendrán cirrosis hepática a menor plazo, lo mismo que hepatocarcinoma en el hígado trasplantado. La necesidad de pensionarlos en plena edad productiva.

Es por tal motivo el interés de poder realizar este estudio.

OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar la verdadera prevalencia de pacientes portadores de Hepatitis Crónica por el VHC, en la población adscrita al servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE de la Cd de México DF.

Identificar los factores de Riesgo para el contagio por el virus de la hepatitis C.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- A) Conocer la prevalencia de pacientes Seropositivos de Hepatitis C.

- B) Conocer los Factores de Riesgo de los pacientes portadores de Hepatitis Crónica C

- C) Establecer el Grado de Daño Hepatocelular en los pacientes portadores de Hepatitis Crónica C en relación al tiempo del posible contagio.

- D) Identificar a los pacientes portadores de hepatitis Crónica C con posibilidad De Recibir Tratamiento Medico.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio Observacional transversal no comparativo o de prevalencia, no longitudinal, ambispectativo.

POBLACION DE ESTUDIO.

Se pretende investigar a la Población de pacientes adscritos a la Consulta Externa de Gastroenterología, que son enviados de sus Unidades de medicina Familiar con diagnósticos de Hepatitis Viral C, así mismo se cuenta con un banco de datos de pacientes portadores de Hepatitis en un periodo comprendido de 2000 al 2006.

CRITERIOS DE INCLUSION:

*Todos los Pacientes Adscritos al HRLALM en el servicio de Gastroenterología con Evidencia Serológica de Infección crónica de Hepatitis C mediante una prueba de anticuerpos anti HCV .

*Antecedente de haberse hemotransfundido antes de 1992.

*Antecedente de haberse realizado una cirugía mayor antes de 1992.

*Antecedente de Transplante de Órganos.

*Antecedente de ser Portador de Hemofilia.

*Antecedente de ser Portador de VIH.

*Antecedente de Hemodiálisis.

*Antecedente de uso de Drogas. (Cocaína y drogas Endovenosas).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

* Todos los pacientes que cuenten con Una Determinación Serológica Negativa para anticuerpos anti VHC.

*Todos los Pacientes que no cuenten con factores de Riesgo para ser portadores de Hepatitis crónica por Virus C.

*Todos los pacientes que no pertenezcan a la Población adscrita de HRLALM

CRITERIOS DE ELIMINACION:

*Aquellos pacientes que no deseen continuar con el Protocolo de Investigación.

TECNICA DE MUESTREO.

Todos aquellos pacientes que sean derivados de sus unidades de medicina Familiar , con diagnósticos de probable Hepatitis Viral C, serán sometidos a una encuesta de Factores de Riesgo que se adjuntara a la Historia Clínica.

Así mismo se realizaran Pruebas de Función Hepática y aquellos en quienes resulten Alteradas, serán sometidos a determinación de una prueba Serológica de anticuerpos anti HCV.

También serán incluidos todos los pacientes que desde 1999 fueron captados en el servicio de Gastroenterología de este hospital con el Diagnostico de Hepatopatía crónica Post Virus C.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Población Infinita (No. De derechohabientes adscritos al HRLALM con factores de Riesgo para ser portadores de la Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C).

Con una prueba de Hipótesis que establezca la prevalencia real de la Hepatitis crónica C en la población del HRLALM. Que será expresada en una proporción o porcentaje.

VARIABLES.

HEMOTRANSFUCION	SI	NO	VARIABLE CUALITATIVA NOMINAL.
GENOTIPOS	1A, 1B, 2A, ETC.		VARIABLE CUANTITATIVA NOMINAL.
GENERO	MASC.	FEM	VARIABLE CUALITATIVA NOMINAL.
EDAD	VARIABLE CUANTITATIVA NOMINAL.		

FUENTE DE INFORMACION:

Hoja De Recolección de datos de la siguiente Página, que será a la vez el instrumento de Recolección de los mismos.

Así mismo se revisaron los Expedientes Clínicos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio (Banco de Datos de Pacientes infectados por Virus C captados en el HRLALM).

ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

Se realizara pruebas de tendencia central y de dispersión con determinación de medias y desviación estándar y los resultados serán expresados en una proporción.

RESULTADOS:

- La Prevalencia Encontrada en el Servicio de Gastroenterología de Nuestro Hospital “ lic. Adolfo López Mateos” ISSSTE Cd de México fue del 1.8%
- El 100% de la población considerada en el análisis presenta como factor causal la transfusión sanguínea
- La población estudiada es de 176 pacientes tiene un promedio de edad de 52 años (Fig. 1)
- El paciente más pequeño tiene 20 años y el más grande 79 (Fig. 1)
- El 50% de la población estudiada se encuentra entre 46 y 60 años y se encuentra distribuida de de diferente manera dependiendo del género (Fig. 2):
 - Mujeres (población 128 pacientes=72.7%) con una media de 54 años (53.9),
 - Hombres (población 48 pacientes=27.3%) con una media de 47 años (46.8).
- El genotipo de mayor incidencia en la población estudiada es el genotipo 1b que representa el 40.91%, en segundo lugar 2b con un 27.84% y en tercer lugar el genotipo 1a1b con 11.36% (Fig. 3 y 7).
- Los genotipos 2a2b, 3 y 1a2b se encuentran prácticamente ausentes en la población estudiada (Fig. 3)
- El estadio clínico A es el de mayor incidencia, presente en el 79.55% de los pacientes, el segundo lugar el estadio B con un 17.05% y en 3er lugar el estadio 3 con una frecuencia pequeña: 3.41% (Fig. 4)
- Se identifica una diferencia significativa entre la incidencia de los genotipos en los géneros (Fig. 5):
 - el genotipo 1b es el que más se presenta en la población femenina (32.95%), y en segundo lugar el genotipo 2b (17.05%)
 - mientras que en la población masculina es a la inversa, el genotipo más frecuente es el 2b (10.80%), seguido del 1b (7.95%)
- El genotipo identificado en los pacientes no depende de la edad (Fig. 6)
 Los genotipos que mayor frecuencia presentan en la población estudiada: 1b, 2b, y 1a1b son a su vez son los que representan una mayor probabilidad de desarrollar Estadio clínico A (que es el que mayor proporción presenta en la población) (Fig. 7)
 - La edad tiene probabilidad de ser una condicionante del estadio clínico (Fig. 8)

DISCUSIÓN:

Actualmente se considera la Hepatitis por virus C una epidemia de alcance mundial, ya que es considerada la infección más frecuente relacionada con productos sanguíneos. Así mismo actualmente es la primera indicación de Transplante hepático a nivel mundial.

De acuerdo a la Historia Natural de la Enfermedad, de todos los pacientes que han estado expuestos al virus solamente un 2% logran resolución espontánea, y el 70 a 90% desarrollarán una infección crónica, con falla hepática progresiva y cirrosis el 20% de los pacientes, con el riesgo de descompensación de la misma y desarrollo de Hepatocarcinoma en 3 a 5% de los pacientes.

En Nuestro estudio Realizado en este Hospital del ISSSTE "lic. Adolfo López Mateos" encontramos una prevalencia del 1.8% acorde a la Literatura reportada a nivel Nacional (1.6%) e Internacional.

De la Totalidad de pacientes estudiados (176), se encontró que el periodo aproximado de su primoinfección , (Transfusión sanguínea) y el desarrollo de un cuadro clínico sugestivo de Daño Hepático crónico fue de aproximadamente 20 años.

En Relación al género más afectado fue el sexo femenino con una proporción Total de 128 pacientes y solo 48 varones .

En Relación a los Factores de Riesgo el 100% de los pacientes fue sometido a transfusión de productos sanguíneos, en el caso de la población femenina una gran proporción de ellas recibió sangre o productos hemoderivados durante eventos Gineco-Obstétricos.

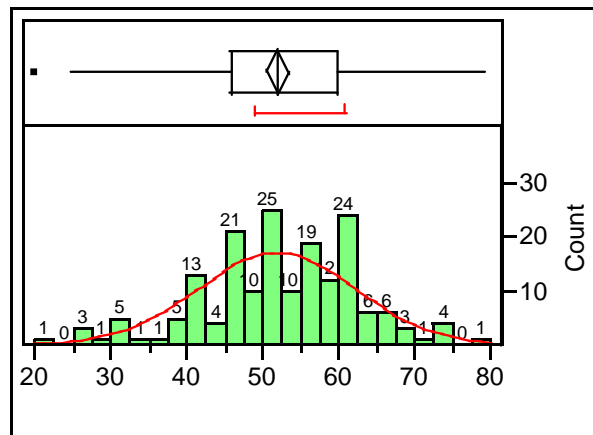
El Genotipo más frecuentemente observado en nuestra población fue el 1b, también acorde a los resultados publicados en diversa literatura médica nacional e internacional.

Cabe mencionar que de los 176 pacientes , solo el 140 de ellos se encontraban en estadio clínico Child- Pugh A , sin embargo no todos ellos eran candidatos a tratamiento Médico Farmacológico, ya que además de ello algunos contaban con patologías asociadas que limitaban su tratamiento, por lo cual se ha documentado solo 96 pacientes con tratamiento medico hasta la fecha actual.

En relación a el estudio Efectuado consideramos, existe una prevalencia importante de hepatitis C en nuestra población, por lo cual consideramos pertinente reforzar las medidas preventivas , con la finalidad de disminuir a su vez la incidencia y y la Morbi- mortalidad de esta Patología en nuestros pacientes derechohabientes y las complicaciones que conllevan como lo son los altos costos de ingreso y hospitalización.

B. Análisis estadístico

Fig. 1 Distribución de edad de pacientes estudiados



Normal(52.0227,10.2956)

Quantiles

100.0%	maximum	79.000
99.5%		79.000
97.5%		73.000
90.0%		63.000
75.0%	quartile	60.000
50.0%	median	52.000
25.0%	quartile	46.000
10.0%		39.700
2.5%		27.275
0.5%		20.000
0.0%	minimum	20.000

Moments

Mean	52.022727
Std Dev	10.295605
Std Err Mean	0.7760604
upper 95% Mean	53.55437
lower 95% Mean	50.491085
N	176

Fitted Normal

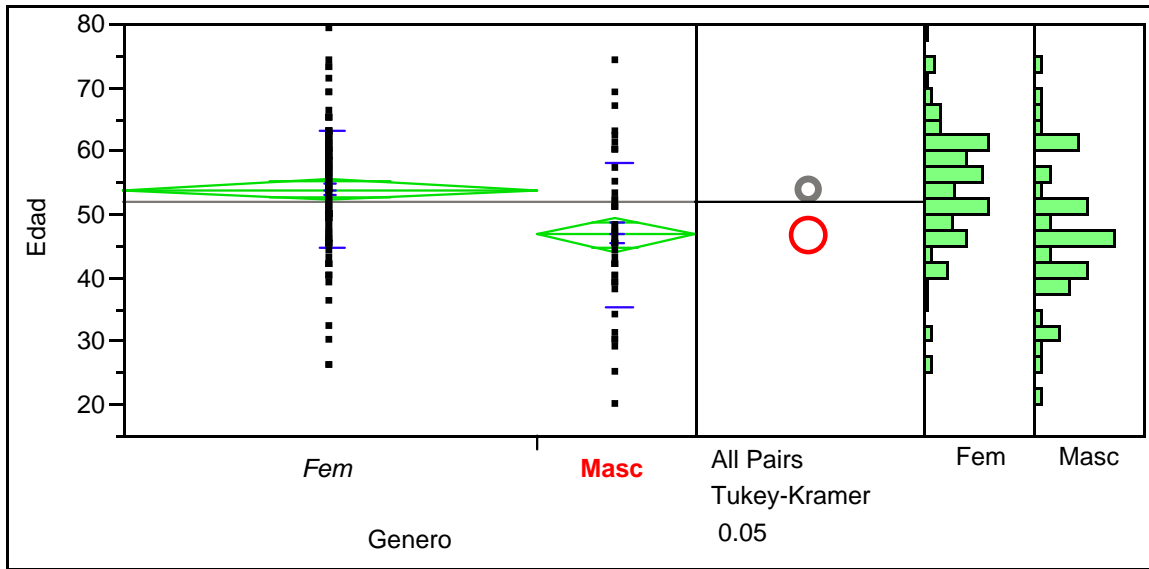
Parameter Estimates

Type	Parameter	Estimate	Lower 95%	Upper 95%
Location	Mu	52.02273	50.49108	53.55437
Dispersion	Sigma	10.29560	9.32069	11.50009

El estimado de la edad media de la población total es de 52 años con una variación estándar considerable de 10 años, y donde el 50% de la población estudiada se encuentra entre 46 y 60 años.

Inicialmente puede asumirse que la incidencia es mayor en el género femenino sin embargo no puede hacerse esa consideración ya que se depende de la muestra que no es necesariamente aleatoria si no responde a los casos que se presentan y se declaran en clínica.

Fig. 2 Análisis de varianza de la relación entre edad y género



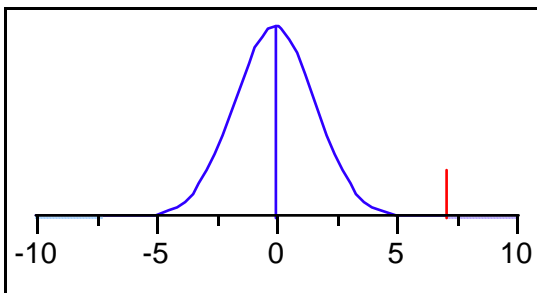
Oneway Anova
Sumar Of. Fit

Rsquare	0.096586
Adj Rsquare	0.091394
Root Mean Square Error	9.813854
Mean of Response	52.02273
Observations (or Sum Wgts)	176

t Test

Fem-Masc
 Assuming equal variances

Difference	7.1641	t Ratio	4.313095
Std Err Dif	1.6610	DF	174
Upper CL Dif	10.4424	Prob > t	<.0001
Lower CL Dif	3.8858	Prob > t	<.0001
Confidence	0.95	Prob < t	1.0000



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Genero	1	1791.667	1791.67	18.6028	<.0001
Error	174	16758.242	96.31		
C. Total	175	18549.909			

Means for Oneway Anova

Level	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
Fem	128	53.9766	0.8674	52.265	55.689
Masc	48	46.8125	1.4165	44.017	49.608

Std Error uses a pooled estimate of error variance

Means and Std Deviations

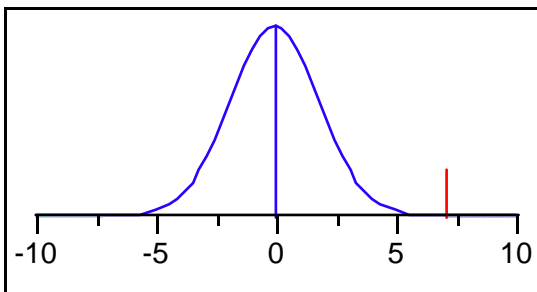
Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
Fem	128	53.9766	9.1328	0.8072	52.379	55.574
Masc	48	46.8125	11.4532	1.6531	43.487	50.138

t Test

Fem-Masc

Assuming unequal variances

Difference	7.1641	t Ratio	3.894155
Std Err Dif	1.8397	DF	70.60044
Upper CL Dif	10.8327	Prob > t	0.0002
Lower CL Dif	3.4955	Prob > t	0.0001
Confidence	0.95	Prob < t	0.9999

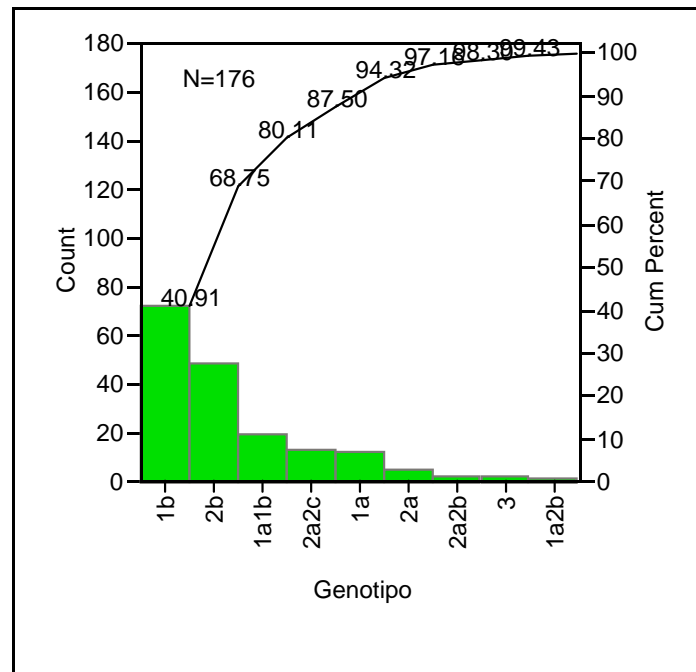
**Means Comparisons****Comparisons for all pairs using Tukey-Kramer HSD**

	Q*	Alpha	Fem	Masc
Abs(Dif)-LSD	1.97369	0.05		
Fem			-2.4212	3.8858
Masc			3.8858	-3.9538

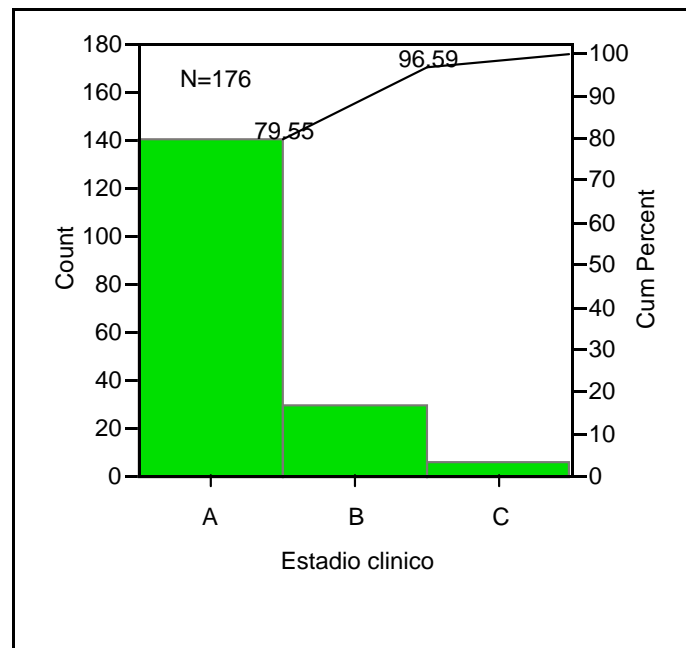
En la comparación de medias (prueba Tukey-Kramer) se concluye que las medias son diferentes al encontrar valores positivos

El promedio de edad de los pacientes estudiados es diferente (p value < 0.05) por género siendo mayor en el caso de las mujeres (población 128 pacientes) con una media de 54 años (53.9), que en el caso de los hombres (población 48 pacientes) con una media de 47 años (46.8).

Fig. 3 Análisis Pareto de Genotipo



En cuanto a genotipo el de mayor incidencia en la población estudiada es el genotipo 1b que representa el 40.91% del total de pacientes estudiados, en segundo lugar 2b con un 27.84% y en tercer lugar el genotipo 1a1b con 11.36%. Siendo importante resaltar que los genotipos 2a2b, 3 y 1a2b se encuentran prácticamente ausentes en la población estudiada.

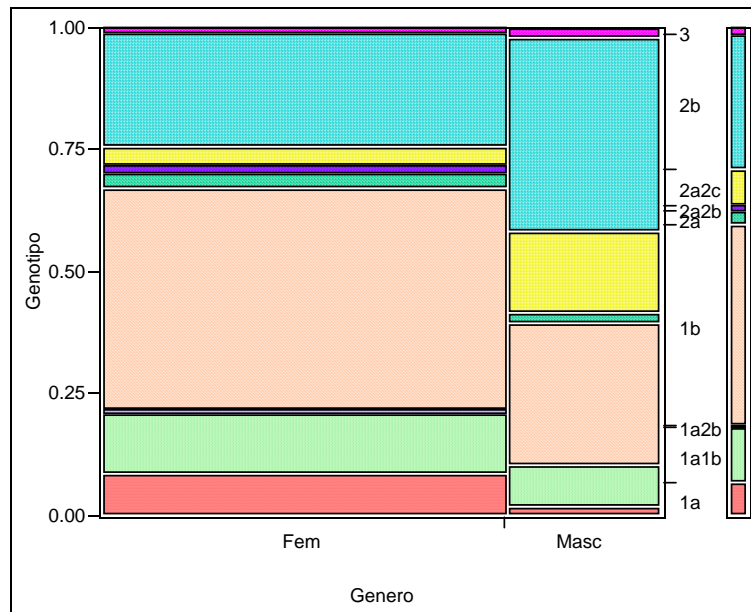
Fig. 4 Análisis Pareto de Estadio clínico

De los 176 pacientes estudiados, el 79.55% presenta el estadio clínico A y es el de mayor incidencia, siendo en segundo lugar el estadio clínico B con un 17.05% y en 3er lugar el estadio 3 con una frecuencia pequeña: 3.41%

Fig. 5 Análisis de contingencia de relación entre genotipo y género

Al tratarse de variables discontinuas: genotipo y género no es posible aplicar un análisis de correlación, logístico o de varianza; por consiguiente se utiliza un análisis de contingencia.

Mosaic Plot



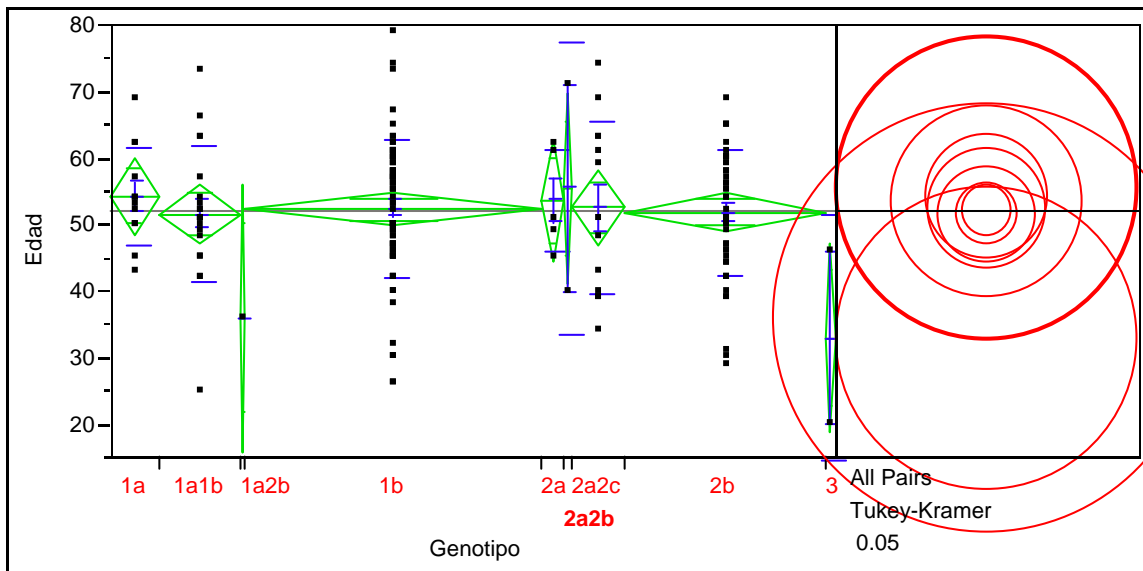
En el gráfico de mosaico se demuestra que los rectángulos más grandes corresponden al género y genotipos que mayor frecuencia de incidencia presentan en la población estudiada y su probabilidad asociada (eje de las y), siendo el genotipo 1b el que más contribuye con una probabilidad total (contribución en los dos géneros) del 40.91% y en segundo lugar el 2b con una probabilidad el 27.84% (contribución en los dos géneros) y puede verse más claro en la tabla de contingencia. A su vez, el género que mayor frecuencia de incidencia presenta en la población estudiada es el femenino como ya se había mencionado anteriormente (72.73%).

Es importante resaltar que se identifica una diferencia significativa entre la incidencia de los genotipos en los géneros: el genotipo 1b es el que más se presenta en la población femenina (32.95%), y en segundo lugar el genotipo 2b (17.05%) mientras que en la población masculina es a la inversa, el genotipo más frecuente es el 2b (10.80%), seguido del 1b (7.95%)

Contingency Table
Genero By Genotipo

Count	1a	1a1b	1a2b	1b	2a	2a2b	2a2c	2b	3	
Total %										
Fem	11 6.25	16 9.09	1 0.57	58 32.95	4 2.27	2 1.14	5 2.84	30 17.05	1 0.57	128 72.73
Masc	1 0.57	4 2.27	0 0.00	14 7.95	1 0.57	0 0.00	8 4.55	19 10.80	1 0.57	48 27.27
	12 6.82	20 11.36	1 0.57	72 40.91	5 2.84	2 1.14	13 7.39	49 27.84	2 1.14	176

Fig. 6 Análisis de varianza de la relación entre edad y genotipo



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean	Lower 95%	Upper 95%
1a	12	54.2500	7.3870	2.132	49.6	58.94
1a1b	20	51.6000	10.1691	2.274	46.8	56.36
1a2b	1	36.0000
1b	72	52.3333	10.3120	1.215	49.9	54.76
2a	5	53.6000	7.5366	3.370	44.2	62.96
2a2b	2	55.5000	21.9203	15.500	-141.4	252.45
2a2c	13	52.5385	13.0551	3.621	44.6	60.43
2b	49	51.8571	9.4119	1.345	49.2	54.56
3	2	33.0000	18.3848	13.000	-132.2	198.18

Means Comparisons

Comparisons for all pairs using Tukey-Kramer HSD

q*	Alpha		1a	2a	2a2c	1b	2b	1a1b	1a2b	3	
3.14293	0.05	Abs(Dif)-LSD									
		2a2b	-32.135	-23.293	-24.986	-21.446	-19.869	-19.539	-19.932	-19.857	-9.635

q*	Alpha								
1 ^a	-23.293	-13.119	-16.455	-11.153	-8.103	-7.957	-9.084	-15.197	-3.293
2 ^a	-24.986	-16.455	-20.324	-15.849	-13.595	-13.344	-14.067	-17.602	-6.286
2a2c	-21.446	-11.153	-15.849	-12.604	-9.479	-9.344	-10.510	-16.809	-4.870
1b	-19.869	-8.103	-13.595	-9.479	-5.356	-5.475	-7.389	-16.024	-3.703
2b	-19.539	-7.957	-13.344	-9.344	-5.475	-6.492	-8.270	-16.604	-4.325
1a1b	-19.932	-9.084	-14.067	-10.510	-7.389	-8.270	-10.162	-17.328	-5.232
1a2b	-19.857	-15.197	-17.602	-16.809	-16.024	-16.604	-17.328	-45.445	-36.357
3	-9.635	-3.293	-6.286	-4.870	-3.703	-4.325	-5.232	-36.357	-32.135

En la comparación de medias (prueba Tukey-Kramer) se concluye que las medias no son diferentes ya que no se encuentran valores positivos

Level		Mean
2a2b	A	55.500000
1a	A	54.250000
2a	A	53.600000
2a2c	A	52.538462
1b	A	52.333333
2b	A	51.857143
1a1b	A	51.600000
1a2b	A	36.000000
3	A	33.000000

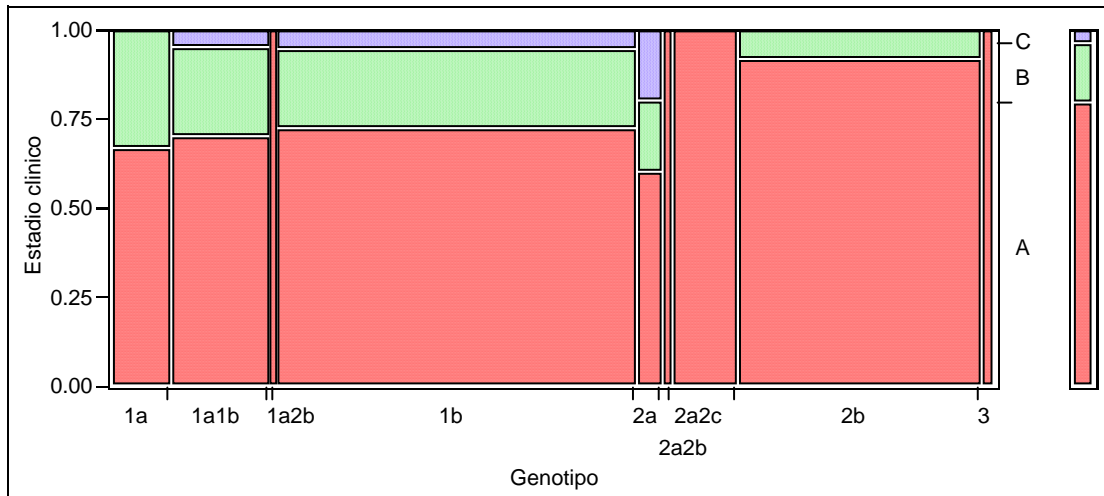
Los niveles no conectados por las misma letras son significativamente diferentes

No existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de la población para género y edad lo que permite concluir que no hay una relación entre la edad de los pacientes y el genotipo identificado.

Fig. 7 Análisis de contingencia de relación entre el estadio clínico y genotipo

Al tratarse de variables discontinuas: estadio clínico y genotipo no es posible aplicar un análisis de correlación, logístico o de varianza; por consiguiente se utiliza un análisis de contingencia.

Mosaic Plot



En el gráfico de mosaico se demuestra que los rectángulos más grandes corresponden a los genotipos y estadios que mayor frecuencia de incidencia presentan en la población estudiada y su probabilidad asociada (eje de las y), siendo el estadio A el que más contribuye con una probabilidad total (contribución de todos los genotipos) del 79.55% y puede verse más claro en la tabla de contingencia. A su vez, el genotipo que mayor frecuencia de incidencia presenta en la población estudiada es el 1b.

Contingency Table

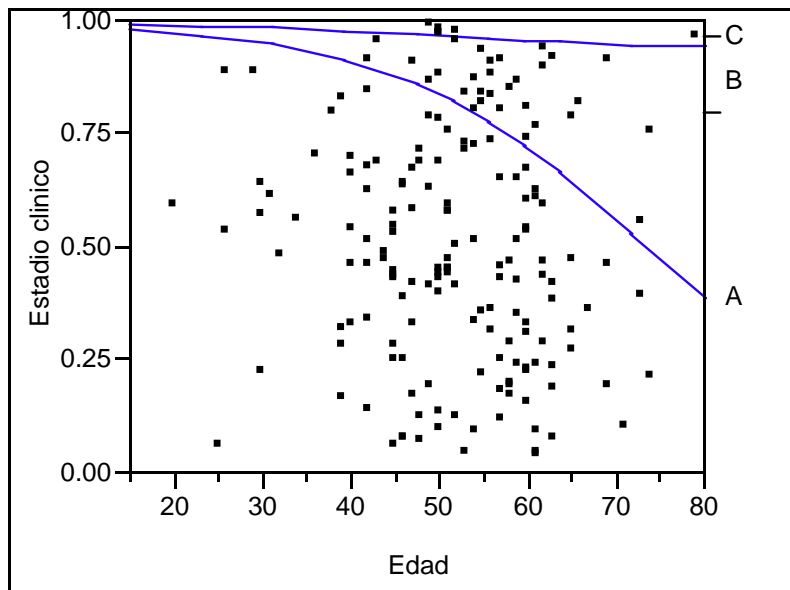
Genotipo By Estadio clínico

Count	A	B	C	
Total %				
1^a	8 4.55	4 2.27	0 0.00	12 6.82
1a1b	14 7.95	5 2.84	1 0.57	20 11.36
1a2b	1 0.57	0 0.00	0 0.00	1 0.57
1b	52 29.55	16 9.09	4 2.27	72 40.91
2^a	3 1.70	1 0.57	1 0.57	5 2.84
2a2b	2 1.14	0 0.00	0 0.00	2 1.14
2a2c	13 7.39	0 0.00	0 0.00	13 7.39
2b	45 25.57	4 2.27	0 0.00	49 27.84
3	2 1.14	0 0.00	0 0.00	2 1.14
	140 79.55	30 17.05	6 3.41	176

Con base en la tabla de contingencia se puede concluir que los genotipos que mayor frecuencia presentan en la población son 1b (40.91%), 2b (27.84%), y 1a1b (11.36%) y a su vez son los que representan una mayor probabilidad de desarrollar Estadio clínico A (que es el que mayor proporción presenta en la población: 140 casos (79.55%)).: 1b (29.55%), 2b (25.57% y 1a1b (7.95%).

Fig. 8 Ajuste logístico del estadio clínico y la edad

Al tratarse de una variable continua: edad y una discontinua: estadio clínico se utiliza un análisis logístico



Con el análisis se pretende comprobar estadísticamente si la variable de la edad tiene efecto en el desarrollo de los estadios clínicos, en primer lugar se comprueba lo establecido anteriormente, el estadio clínico que mayor probabilidad presenta es el A (mucho mayor al 75%), seguido por el B y finalmente con una contribución prácticamente marginal.

Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	6.00668	2	12.01335	0.0025
Full	99.38209			
Reduced	105.38877			

RSquare (U) 0.0570
Observations (or Sum Wgts) 176

Converged by Objective

La relación de la edad y el estadio clínico no es gráficamente significativa para el estadio C (línea prácticamente horizontal); sin embargo en el caso del estadio A se observa una relación con respecto a la edad. Aunque el ajuste del modelo parece no ser significativo RSquare (U): muy pequeña u lejana a 1, los valores de R^2 elevados en modelos categóricos son muy raros: sin embargo el valor del p-value (Prob>ChiSq) al ser $\ll 0.05$ demuestra que el modelo es significativo permitiendo concluir que la edad tiene probabilidad de ser una condicionante del estadio clínico.

- **Referencia:**

JMP The Statistical Discovery Software
Release 5.1.1
SAS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

ENCUESTA INCLUIDA EN LA HISTORIA CLINICA DE CADA PACIENTE.

Nombre: _____ No. Afiliación: _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
 Domicilio: _____ Delegación: _____
 Estado: _____ Lugar de Procedencia: _____
 Teléfono: _____ Ha viajado a Otro país: _____

FACTORES DE RIESGO PARA HEPATITIS C:

NO.	FACTOR DE RIESGO.	SI.	NO.	OBSERVACIONES
AR	Transfusiones antes de 1992.			
AR	Cirugías Mayores.			
AR	Antecedente de Transplante.			
AR	Portador de Hemofilia.			
AR	Portador de VIH.			
AR	Hemodiálisis.			
AR	Consumo de Drogas Endovenosas.			
AR	Consumo de Cocaína.			
AR	Sexo de Alto Riesgo.			
AR	Tatuajes.			
AR	Personal de Salud.			
AR	Acupuntura.			
BR	Percing.			

AR. Alto Riesgo.

BR. Bajo Riesgo.

Continuación de Hoja de Captación de datos.

DESCRIPCION DE LOS FACTORES DE RIESGO.

Tiempo probable de contagio (si es posible establecer, Fecha de la Transfusión, Cirugía, o estancia en Terapia Intensiva etc.).

PRIMERA EVALUACION:

Resultados de Laboratorio.

Fecha: _____ AST _____ ALT _____

SEGUNDA EVALUACION:

Si son Negativas, con Factor de Riesgo Alto o mas de 2 factores de riesgo Bajo, se realizara Anti-HCV de ELISA.

Si se encuentran alteradas se realizara Determinación de anti HCV.

TERCERA EVALUACION.

Si el Panel Viral fue positivo para HCV se le realizara Evaluación Clínica y PCR Cuantitativo.

Antecedentes Patológicos.

Padecimiento

Actual. _____

Exploración

Física: _____

Estudios de Laboratorio:

BH: HG _____ Hcto _____ Plaquetas _____

CMHG _____ VCM _____ Leucocitos _____

QS: Glucosa _____ Creatinina _____ BUN _____

PFH:

Proteínas Totales _____ Albúmina _____ Globulina _____

Relación A/G _____

AST _____ ALT _____ BT _____ BD _____

BI _____

Colesterol _____ Trigliceridos _____

PANEL VIRAL _____

PCR _____

ANALISIS _____

DIAGNOSTICO _____

PLAN

TERAPEUTICO _____

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Who press release. Hepatitis C: 170 Millon Infected Worldwide and still no Vacine.WHO/36; May 1998.
2. - A message from Dr. C. Everett Koop Former Surgeon General of the United States, www.epidemic.org.1998.
3. - National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. Hepatology 1997; 26(suppl):25-105.
4. - Alberti A and Realdi G. Parenterally acquired non A, non B (type C) hepatitis. In McIntyre N, Benhamou JP, Bircher, J Rizzetto M, Rhodes J (Eds) Oxford.Oxford University Press 1991.
5. - Fried M. and Hoofnagle J. Rherapy of Hepatitis. Semin Liver dis. 1995; 15 (1); 82-91.
6. - Simmonds P. Variability of hepatitis C Virus (special article). Hepatology 1995; 21 (2); 570-583.
7. - Antiviral Drugs Advisory Committee; Transcript May 4-6, 1998.
8. - Bukh J, Miller RH and Purcell RH. Genetics Heterogeneneity of hepatitis C virus; quasispecis and genotypes. Seminars in liver Disease. 1995; 15 (1):41-63.
9. - Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV et al. The prevalence of hepatitis C Virus Infection in the United States, 1998 through 1994. N Eng Med 1993; 341: 556-562.
10. - Bellentani S. Pozzato G, Saccocio G et al. Clinical Course and risk factors of hepatitis C related liver disease in the general population ; report from the Dionysos. Gut: 44, 874-880.
- 11.- Lavanchy D, McMahon B, Worldwide Prevalence and prevention of Hepatitis C. En: Liang TJ, Haffnagle JH. Hepatitis C Biomedical Reseach Reports. San Diego Califronia: Academic press 2000:185-202
12. - Van Damme P, Vellinga A. Epidemilogy of Hepatitis B and C in Europe. Acta Gastroenterol Belgica 1998:61; 175-182.
13. - World Health Organization, Worldwide.Weekly Epidemiological Record.1999; 74:421-428.
- 14.- Guadagnino V. Stroffolini T, Rapicetta M et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of Hepatitis C virus infection in the general population: a community based survey in southern Italy. Hepatology 1997; 26:1006-1011.

15. - Dubois F, Desenclos J, Mariotte N et al, hepatitis C in French population based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. *Hepatology* 1997; 25:1490-1496.
16. - Blitz Dorfinal, Mansalve F, Porto L. Epidemiology of Hepatitis C virus in Western Venezuela lack of specific antibody in Indian communities. *J. Med Virol* 1994; 43:287-290.
17. - Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM. Evaluation of antibody to hepatitis C virus in study of transfusion associated hepatitis. *N. Eng Med* 2000; 323:1107-1112.
18. - Garfein RS, Vlahov D, Galais N. Viral infections in short term injection drug users; The prevalence of hepatitis C, Hepatitis B, Human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Is J Pub Health* 2006; 86: 655-661?
19. - Alfaray O, Sabeel A, Al Ahdal MN. Contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C positive hemodialysis patients. *Am. J Nephrol* 2000; 20:103-106.
20. - Esteban JI, Gomez J, Martell M. Transmission of hepatitis C virus by cardiac surgeon. *N Engl J, Med* 2005, 334:555-560.