



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO  
XXI**

**TITULO**

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN  
PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS  
HEPATITIS C CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRÓNICA**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA DORA SILVIA FLORES ESTRADA**



**ASESORES:  
DRA MA. ELSA PINEDA SÁNCHEZ  
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.  
FEBRERO 2017**

---



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

---

DRA DIANA G. MENEZ DÍAZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”  
CMN SIGLO XXI

---

DR PEDRO TRINIDAD RAMOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”  
CMN SIGLO XXI

---

DRA. MA ELSA PINEDA SANCHEZ  
ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA G.”  
CMN SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **15/07/2016**

**DRA. MARÍA ELSA PINEDA SÁNCHEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-166

ATENTAMENTE

**DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

15/07/2016

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno:	Flores
Apellido materno:	Estrada
Nombre:	Dora Silvia
Teléfono:	46 46 44 08 84
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado
Carrera:	Especialidad Nefrología
Número de cuenta:	514235356
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno:	Pineda
Apellido materno:	Sánchez
Nombre:	Ma. Elsa
3.- Datos del coasesor	3.- Datos del coasesor
Apellido paterno:	Trinidad
Apellido materno:	Ramos
Nombre	Pedro
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título:	PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.
No. De páginas:	51
Año:	2017
Número de registro:	R-2016-3601-166

## AGRADECIMIENTOS:

*Dra. Ma. Elsa Pineda Sánchez, por la idea del trabajo, su paciencia y su dedicación para ayudarme a lograr el objetivo.*

*Dr. Pedro Trinidad Ramos, por su afán de hacer de nosotros mejores médicos y nefrólogos.*

*A todos los médicos de base, por compartirnos sus experiencias, confiar en nosotros y ayudarnos a ser mejores alumnos.*

*Y muy especialmente a todos mis compañeros, personitas maravillosas durante estos cinco años que me acompañaron y formamos una gran familia, en especial a Ale, Adiel por adoptarme en Torreón, y todos los futuros nefrólogos, Sánchez, Emmer, Paola, Tania, Mireya e Ivonne. Así como a una persona a la cual estimo infinitamente por su ayuda incondicional Adán Flores.*

*Y finalmente al Dr. González, excelente pediatra y ser humano, a quien no me alcanzará la vida para agradecerle todo lo que hizo por mí. Donde quiera que estés, Mil gracias.*

## DEDICATORIA:

*Hay una cantidad de enorme de personas a quien dedico el esfuerzo y trabajo de estos 5 años, especialmente a mi familia, mis papás Rafael y Sabina ejemplos de vida, a quienes amo infinitamente, mis 10 hermanos con sus respectivas familias, cada uno apporto un granito para que esto fuera posible, sobretodo mi hermana Lucy que ocupó el lugar de mamá durante mi ausencia.*

*Pero sin duda alguna el triunfo es para el amor de mi vida mi Hijo Julio César, porque a pesar de la distancia me lleva en su corazón y hace menos difícil el camino, por llenarme de amor cada que nos vemos, y enseñarme lo maravillosa que es la vida a través de tus ojitos, sin ti lo más probable no estaría aquí y la alegría de este momento no sería igual. Por ti y para ti, te amo mi bebe.*

## ÍNDICE.

1. RESUMEN.....	7
2. ANTECEDENTES.....	8
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
4. JUSTIFICACIÓN .....	24
5. OBJETIVOS .....	25
6. MATERIALES Y MÉTODOS .....	26
6.1 VARIABLES .....	28
6.2 PROCEDIMIENTO Y RECURSOS USADOS .....	30
6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	31
6.4 ASPECTOS ÉTICOS .....	32
7. RESULTADOS.....	33
8. DISCUSIÓN.....	38
9. CONCLUSIONES.....	41
10. BIBLIOGRAFÍA.....	42
11. ANEXOS.....	49

## 1. RESUMEN

### PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

*Introducción:* La relación entre la infección por Virus de Hepatitis C (VHC) y trastornos renales son reconocidos. Los pacientes con insuficiencia renal crónica en Hemodiálisis (HD) tienen un riesgo mayor de contraer el VHC, sobretodo en Unidades que no cumplen con los lineamientos internacionales para el control y manejo de pacientes con infección de virus de Hepatitis C, así como los altos requerimientos transfusionales de estos pacientes y la presencia de co-infección por otros virus hepatotropos como VIH, CMV y VHB. Si bien la evolución natural de la infección por virus de hepatitis C en la población general está bien establecida, la insuficiencia hepática en los pacientes con insuficiencia renal no está bien esclarecida, pareciera que la enfermedad renal tiene un efecto protector sobre la progresión de la hepatopatía crónica, sin embargo los mecanismos por los cuales ofrece esta protección aun no están bien establecidos.

*Objetivo:* Conocer la prevalencia de la insuficiencia hepática en los pacientes con infección por virus hepatitis C con insuficiencia renal crónica.

*Métodos:* Se estudió la población actual con insuficiencia renal crónica, en tratamiento con hemodiálisis, pertenecientes a la unidad del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con infección por virus de Hepatitis C confirmada por prueba de RIBA 3 y determinación de carga viral por PCR, del período del 01 de Septiembre del 2009 hasta el 30 de Abril del 2016. Se realizó un estudio transversal, analítico y se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de cada paciente. Se investigó el índice de APRI el cual sugiere el grado de fibrosis, así como los estigmas de daño hepático y se clasificaron de acuerdo a la escala de Child-Pugh para conocer el grado de insuficiencia hepática, tomando en cuenta: encefalopatía hepática y ascitis y los niveles de bilirrubina, albúmina e INR, así como el genotipo del virus que tenía cada paciente. Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva de tendencia central y los resultados se expresaron como medias de desviación estándar, con medianas y rangos de proporción. Y la asociación del genotipo e insuficiencia hepática a través de Chi cuadrada.

*Resultados:* Se revisó la base de datos de la Unidad de Hemodiálisis, se localizaron 75 pacientes con diagnósticos ya comentados, de los cuales solo 23 pacientes (30.7%) cumplieron los criterios de inclusión, que corresponde al 11.9% de la población prevalente de la Unidad de Hemodiálisis, con una edad media de  $49.3 \pm 12.8$  años, con una media de diagnóstico de ERC de  $149 \pm 135$  meses, la media de la terapia de reemplazo renal fue de  $92 \pm 100$  meses, y la media del diagnóstico de infección por VHC fue de  $71 \pm 65$  meses. La población más afectada fueron los diabéticos (35%) y el sexo masculino 13 pacientes (56.5%), como factor de riesgo para la infección se encontró el historial de transfusiones en 96.5% de los pacientes y 26% aunado a prácticas sexuales de alto riesgo. De acuerdo a la escala de Child-Pugh se clasificaron los pacientes en clase A 21 pacientes (91.3%), B 2 pacientes (8.7%) y ningún paciente para C, lo cual se correlacionó con el índice de APRI en el cual 21 pacientes tienen índice sugestivo de fibrosis leve y 2 pacientes fibrosis avanzada. En cuanto al genotipo se encontró el 1b como el más frecuente (47.8%) seguido del 1a (43.5%) y solo 2 pacientes con genotipo 2b. No se encontró asociación entre el genotipo y grado de daño hepático.

*Conclusiones:* De acuerdo el estudio concluimos que la prevalencia de nuestra población no difiere en lo reportado en otros estudios con gran semejanza a la población norteamericana. El Grado de insuficiencia hepática es leve en más del 90% de los pacientes, aunque por el tiempo de evolución esto no es muy valorable, será necesario continuar el seguimiento de estos pacientes y realizar biopsia hepática para conocer el grado real de daño hepático.



## 2. ANTECEDENTES.

La relación entre la infección por Virus de Hepatitis C (VHC) y trastornos renales son reconocidos. Por un lado, la infección por hepatitis C se ha asociado con la crioglobulinemia mixta esencial que pueden conducir a la variante histopatológica glomerulonefritis membranoproliferativa, pero, por otra parte, los pacientes con insuficiencia renal en Hemodiálisis (HD) tienen un riesgo mayor de contraer la infección por VHC sobretodo en Unidades que no cumplen con lineamientos internacionales para el control y manejo de pacientes con infección de virus de Hepatitis C, pacientes con altos requerimientos transfusionales y pacientes con co-infección por otros virus hepatotropos como VIH, CMV y VHB.<sup>1</sup>

El virus de la hepatitis C es problema de salud pública, con una prevalencia global estimada de 3% y una incidencia de 170 millones de personas infectadas en todo el mundo. Las tasas de prevalencia en África, América, Europa y el sudeste de Asia son bajas 2.5%. En las regiones del Pacífico occidental la media es de 2.5% y 4.9%, mientras que en algunas partes del Oriente Medio prevalencia del VHC alcanza el 13%.<sup>1</sup> En contraste a estos porcentajes en el año 2005 Shepard y colaboradores publicaron las siguientes tasas en el norte de Europa la tasa de prevalencia es inferior al 5%, en el sur de Europa y los Estados Unidos alrededor de 10% y en muchos países del norte de África, Asia y América del Sur oscila entre el 10% - 70%.<sup>2</sup>

En México se realizó un estudio con información de la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000), incluyó una muestra de 43 479 hogares (con un total de 90 916

individuos) de toda la República mexicana; los resultados de esta primera encuesta con base poblacional de hepatitis C en México indican que hay 700 000 mexicanos infectados mayores de 20 años. Y la prevalencia de infección varía según sea la edad; en los individuos de 20 a 29 años, la frecuencia es de 1.0% (IC 95% 0.7-1.4) y se incrementa en relación con la edad; el grupo de 60 a 69 años es tres veces mayor (3.2%). Los resultados del marcador de RNA viral mediante la técnica de PCR señalan que una cuarta parte de los infectados (24.7%) tiene una infección activa.<sup>3</sup>

La prevalencia de la infección por VHC en los pacientes en Hemodiálisis tiene grandes variaciones, entre las diferentes regiones geográficas. En 1999, Wreghitt describió una prevalencia con un rango del 4% en el Reino Unido al 71% en Kuwait de los pacientes en Hemodiálisis.<sup>3</sup> En el informe anual de Eslovenia de 2001 se reportó una prevalencia 1.9% mientras que en Arabia Saudita 84.6%. Los informes de alta seroprevalencia de VHC en los pacientes en HD (>40%) son de Brasil, Perú, Bosnia y Herzegovina, Senegal, Siria, Túnez, Pakistán, Arabia Saudita, Irán, y Moldavia. Sin embargo, informes de estos países no han sido congruentes, un ejemplo de esto se observó, en un estudio de un solo centro en el norte de Irán en 2002 donde se documentó una tasa de prevalencia del 55.9% y posteriormente un informe de 45 centros en Teherán, capital de este país reportó una tasa relativamente baja de 8.1%. La mayor parte de los registros reportados de seroprevalencia elevada de VHC no fueron obtenidos en estudios multicéntricos y puede no representar la tasa del VHC los pacientes en HD de un país.<sup>1,4-5</sup>

Como podemos ver existe una amplia gama de la prevalencia de la infección por VHC entre los pacientes en Hemodiálisis en diferentes partes del mundo, que varía de 1%

a 90%. Otro aspecto importante que se ha observado es el descenso en la prevalencia de acuerdo a un estudio multicéntrico que se realizó en 8 países de Europa con una población de 1700 pacientes en Hemodiálisis del 50%, esto correspondiente al 13.5% en 1991 a 6.8% en el año 2000, esto secundario a los lineamientos para prevención de las infecciones virales.<sup>6</sup>

La Hepatitis No-A, No-B, fue reportada por primera vez por Prince y colaboradores en 1974, quince años más tarde Choo y ayudantes descubrieron y describieron el Virus de la Hepatitis C (VHC). El VHC es un pequeño virus de ARN de doble cadena que se incluye en la familia Flaviviridae y recientemente ha sido clasificado como el único miembro del género Hepacivirus tiene componentes estructurales (núcleo, E1 y E2) y no estructurales (NS2 a NS5), sus aislamientos se clasifican en 6 genotipos principales y más de 50 subtipos.<sup>7-8</sup>

De los 6 genotipos identificados, cada uno muestra una distribución geográfica distinta. El genotipo 1 es el más frecuente en todo el mundo, el subtipo 1b es más frecuente en Europa y Japón, mientras que el subtipo 1a en los Estados Unidos. Genotipo 2 es frecuente en América del Norte, Europa, Japón (subtipos A y B) y en el norte de Italia (subtipo C). Genotipo 3a se ve con frecuencia en India y en Europa y los consumidores de drogas estadounidenses mientras que el genotipo 4 se encuentra en el norte de África, Oriente Medio y entre los toxicómanos europeos. Genotipo 5 se ha encontrado en África del Sur, el genotipo 6 en Hong Kong.<sup>9-10</sup>

No hay datos firmes sobre la distribución del genotipo del VHC entre los pacientes en HD. En estudios realizados en los Países Bajos, Francia, Marruecos y Turquía, hubo un predominio del genotipo 1b entre los pacientes en HD. En un estudio de la Estados Unidos, el subtipo 1a fue el más frecuente entre los pacientes de diálisis, mientras que en los pacientes en HD italianos subtipos 2a y 3a predominaron. En general, el subtipo 1a parece ser más frecuente entre los pacientes en HD. Un punto interesante es que los pacientes de diálisis son susceptibles a las infecciones mixtas de genotipos atribuidas a múltiples exposiciones en el entorno de la diálisis. Las infecciones mixtas no se identifican a menudo debido a su corta duración y a la falta de sensibilidad de las técnicas moleculares.<sup>11-13</sup>

#### FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR VHC

Antes de 1990, las principales vías de transmisión del VHC fueron las transfusiones de productos sanguíneos, el consumo de drogas por vía intravenosa y procedimientos médicos inseguros. Actualmente, las principales fuentes de infección por el VHC son el consumo de drogas por vía intravenosa, los procedimientos médicos riesgosos, transmisión vertical y el uso de materiales no esterilizados en actividades tales como la acupuntura y tatuajes.

La introducción de pruebas de amplificación de ácido nucleico para la evaluación de los donantes se ha reducido notablemente el riesgo de transmisión del VHC por transfusión de productos sanguíneos. El riesgo actual de transfusión asociada de la hepatitis C es de aproximadamente 1 en 2 millones o incluso menor.<sup>14-15</sup> Esto también favorecido por el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis de la década de 1980 en adelante reduce la necesidad de transfusión de sangre en los pacientes HD lo cual disminuye el riesgo de

infección por esta vía. Históricamente, el número de transfusiones de sangre recibidas se informó de forma consistente en la literatura que se asocia con una mayor prevalencia de VHC en los pacientes en diálisis.<sup>3</sup> Sin embargo, varios estudios no apoyan la transfusión de sangre como un factor de riesgo independiente de VHC entre los sujetos en HD.<sup>16-17</sup>

Sin embargo, se continúa sin comprender un grupo de "alto riesgo" entre los pacientes de Hemodiálisis, con independencia de la carga de las transfusiones y es mayor en los pacientes en HD que en diálisis peritoneal o los pacientes que se hemodializan en casa, estos datos apoyan que la transmisión nosocomial juega un papel crucial. En relación a lo anterior se sugirió que compartir el medio ambiente de diálisis, con los pacientes con anticuerpos contra VHC durante 3 a 4 horas por sesión de HD por semana puede ser suficiente para la propagación de VHC a través de una infección cruzada, por lo cual se realizó un estudio durante 12 meses en el cual se empleó de una política estricta de aislamiento integral de dichos pacientes y se observó la limitación de la transmisión del VHC en la Unidad de Hemodiálisis, con una disminución significativa de la tasa de seroconversión anual del 6.8% al 1.01% (OR 7.535; IC del 95%, 1.598-48.89; P<0.005).<sup>18</sup>

Otros estudios recientes ha sido la longitud de tiempo en HD como un factor de riesgo para la seropositividad del VHC. Un estudio relativamente grande en Brasil demostró que los pacientes en hemodiálisis durante más de 3 años tenían 13.6 veces mayor riesgo de positividad para VHC en comparación con sujetos con menos de 1 año de terapia.<sup>19</sup> También se han considerado como factores de riesgo para la transmisión del VHC: antecedente de trasplante de órganos, la edad avanzada, haber recibido terapia en

múltiples centros, la infección por hepatitis B, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la diabetes mellitus.<sup>16-17, 19-20</sup>

De acuerdo a lo anterior se han desarrollado guías con los mínimos exigibles, dejando abierta la posibilidad de actuación hacia mayores logros en el diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones víricas, así como políticas de aislamiento según las características de los virus. Para prevenir la vía de transmisión nosocomial horizontal deben cumplirse las Precauciones Universales siempre, no obstante se considera la posibilidad de que en ocasiones puedan no cumplirse y por ello pueda aparecer la seroconversión e incluso el brote epidémico.<sup>21</sup> La organización Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (KDIGO), propone que las unidades de hemodiálisis deben garantizar la implementación y adherencia de procedimientos estrictos de control de infecciones, diseñados para prevenir la transmisión de patógenos a través de la sangre, incluyendo el VHC.<sup>22</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN.

El diagnóstico de la infección por VHC en poblaciones que no se hemodializan, la prueba de anticuerpos contra VHC se utiliza generalmente para la detección y análisis de inmunotransferencia recombinante se considera una prueba de confirmación debido a su alta especificidad. Las pruebas basadas en la carga viral son aceptadas como el estándar de oro en la detección del VHC. La prueba del ARN del VHC es esencial para la confirmación de una infección activa y para el seguimiento de la terapia antiviral.<sup>23</sup>

De acuerdo con las guías KDIGO para la hepatitis C, se recomienda realizar pruebas diagnósticas cuando los pacientes comienzan hemodiálisis o cuando se transfieren desde otra unidad de hemodiálisis y especialmente en paciente en Hemodiálisis que son candidatos a trasplante renal deberán ser evaluados y si es necesario se deberá dar tratamiento para la hepatitis C antes de entrar en la lista de espera, mientras que para los pacientes con enfermedad renal crónica en pre diálisis la recomendación de las pruebas no se justifica.<sup>22</sup> Lo anterior se basa en las siguientes observaciones: (a) la infección por VHC tiene un curso en silencioso y subclínico en estos pacientes; (b) las pruebas bioquímicas hepáticas no son buenos indicadores de la infección por VHC entre los pacientes en HD; (c) la infección por VHC es más frecuente entre los pacientes en HD que en la población general; (d) la transmisión nosocomial del VHC es un problema importante en las unidades de HD y (e) la identificación temprana de los pacientes infectados por el VHC es esencial.<sup>24</sup>

Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades para los pacientes en Hemodiálisis sugieren se realice la prueba de anticuerpos contra VHC y la determinación de alanina aminotransferasa (ALT) al momento del inicio de la terapia y continuar con medición de ALT todos los meses y anticuerpos contra VHC semestralmente.<sup>25</sup> Aunque el costo-efectividad de este enfoque se pone en duda, Fabrizi y colaboradores referente a este estudio, realizaron seguimiento de un grupo de alto riesgo de 120 pacientes con VHC negativo al inicio de la hemodiálisis con seguimiento a un año, durante el cual ocurrió infección de 2 pacientes de novo y se encontró que el nivel de ALT se elevó en el rango anormal al inicio de su infección por el VHC, y por lo tanto se sugirió la necesidad de monitorizar a los pacientes en hemodiálisis crónica, con la medición de ALT en serie.<sup>26</sup>

Existe un dilema sobre el valor de la serología, ya que algunos investigadores han informado una tasa alta de falsos negativos, se ha relacionado a que los pacientes en hemodiálisis tienen una respuesta deficiente frente al VHC, además de que la inmunidad celular y la respuesta de citoquinas sistémicas se encuentra alterada. Aunque un estudio que se realizó en 15 pacientes en una unidad de hemodiálisis mostró que las células TCD4+ proliferativas encargadas de la respuesta frente al virus que se ve en estos pacientes es comparable a la de los portadores del VHC crónica sin enfermedad renal. La cantidad in vitro de células CD3+ CD4+ IFN- $\gamma$  y células T es independiente del estado de los anticuerpos de VHC y comparables entre los pacientes virémicos (0.08-1.54%) a los pacientes en hemodiálisis no virémicos (0.11-3.2%) y los donantes sanos (0.13-1.10%; P = 0,58).<sup>27</sup> Por otro lado en un la revisión realizada por Mohhamad la frecuencia de pacientes con anticuerpos contra VHC negativos en pacientes en Hemodiálisis con ARN positivo varió de 0 a 12% en todos los sujetos estudiados. Las razones de la divergencia en los informes puede ser debido a muchos factores incluyendo la sensibilidad de las pruebas que se utilizan, los genotipos del VHC en los pacientes infectados, o el grado de alteraciones inmunológicas en la población sometida a las pruebas. También se observó un retraso en la detección del VHC por la prueba de ARN versus las pruebas serológicas de 246 y 154 días para la de segunda y tercera generación de ELISA, respectivamente.<sup>28-29</sup>

La guía KDIGO, sugiere que la prueba inicial sea con inmunoensayo enzimático (ELISA) o con prueba de ARN, en función de la baja o alta prevalencia del virus en el país y en la unidad de hemodiálisis en particular. Actualmente, los inmunoensayos de tercera generación han demostrado una alta sensibilidad también en pacientes en diálisis. Al igual que en la población general, la detección de los anticuerpos del VHC mediante



inmunoensayo en los pacientes en hemodiálisis no diferencia entre enfermedad aguda, crónica o infección resuelta. No hay duda de que la detección del ARN del VHC por PCR es el estudio más sensible y específico para la detección de VHC. Teniendo en cuenta la proporción de resultados falsos negativos y la mayor prevalencia del virus en los pacientes de diálisis, la prueba preferencial para el cribado inicial es la detección de ARN por PCR, pero la decisión final corresponde a cada unidad de diálisis y depende de la prevalencia de la infección por el VHC y el estado financiero de cada país.<sup>22,30</sup>

Finalmente la biopsia hepática: de gran importancia en la práctica clínica es la identificación de la gravedad de afección crónica hepática en todos los pacientes incluyendo los que se encuentra en Hemodiálisis. Además de la biopsia hepática, nuevas técnicas no invasivas se utilizan para validar la fibrosis hepática. La elastografía transitoria (TE, Fibroscan) evalúa el grado de fibrosis por medición de la rigidez del hígado, ha sido utilizado en pacientes no urémicos con buenos resultados.<sup>31</sup> El otro método no invasivo es la medición del Índice AST/plaquetas (APRI). En los pacientes en HD, a pesar resultados prometedores en grupos pequeños TE deberá ser validado en cohortes más grandes, mientras que tiene APRI tiene una precisión diagnóstica baja. Por lo tanto, la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro en la evaluación de la afección crónica.<sup>32</sup>

En cuanto a las indicaciones de la biopsia hepática sería útil, al menos inicialmente, en todos los pacientes VHC positivos HD con viremia sostenida con el fin de evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, la necesidad del tratamiento y el pronóstico a largo plazo. De hecho, de acuerdo con las guías KDIGO, el único subgrupo claramente definido de pacientes en HD en quien se recomienda una biopsia hepática inicial son los candidatos

a trasplante renal. La justificación de esta recomendación es que un porcentaje sustancial de candidatos a trasplante renal (hasta 25%) pueden tener enfermedad subclínica precirróticos que impide trasplante de riñón. Por otra parte, los candidatos a trasplante renal con viremia persistente deben ser tratados con el fin de lograr una respuesta virológica sostenida (RVS) o al menos la carga de viremia baja antes del trasplante.<sup>32,22</sup>

Otras consideraciones a tener en cuenta en este tipo de pacientes al realizar el diagnóstico es que se ha visto que tienen una menor carga viral aunque algunos investigadores no han encontrado diferencia entre los pacientes renales y no renales, aun no queda claro el mecanismo por el cual suceda esto, se ha asociado al impacto de la hemodiálisis observando la cinética viral del VHC antes, durante y después de una sesión habitual de 4 horas. La mayoría de los estudios revelaron una disminución significativa de la carga viral del VHC durante la sesión de HD con un retorno a los niveles basales después de 48 horas.<sup>33-34</sup> También se investigó sobre el efecto del tipo de membrana de diálisis en la cinética de la carga viral, hubo una disminución con membranas de polisulfona y hemofan pero no con cuprofán.<sup>35</sup> Los principales mecanismos de la explicación de la reducción intradiálisis de VHC son los siguientes: el paso del virus a través de la membrana en el dializado o el ultrafiltrado, aunque no es aceptado del todo ya que los viriones de VHC son más grandes (30-40nm) que los poros de la diálisis membrana (10-20nm). La adsorción de las partículas virales por la membrana, pero in vitro e in vivo la evaluación de este potencial mecanismo de la reducción de VHC han arrojado resultados contradictorios.<sup>36</sup> Y finalmente la reducción del VHC a través de los factores del huésped, la base de este concepto interesante es que el contacto de la sangre del paciente con las líneas de circulación extracorpórea ocasiona liberación de citocinas pro-inflamatorias tales

como IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como IFN- $\alpha$  y factor de crecimiento hepático (HGF), que se consideran como factores con potencial antiviral. Sin embargo estas teorías ameritan una mayor investigación.

También es de relevancia mencionar que los niveles de las aminotransferasas (AST, ALT) es menor en esta población. Esta reducción parece ya ocurrir en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluso antes del inicio del tratamiento de reemplazo renal. Los pacientes en hemodiálisis con Hepatopatía crónica por virus C tienen niveles de aminotransferasas sérica en el límite superior, pero aún dentro de la rango normal, aunque superior en comparación con los pacientes con VHC negativo. Los valores disminuidos de las enzimas hepáticas restringen su significado diagnóstico.<sup>37</sup>

No hay una explicación con respecto a los niveles bajos de transaminasas observados en los pacientes en HD, aunque varias etiologías se han postulado. La contribución de la hemodilución en la disminución de aminotransferasas también ha sido examinada por varios los investigadores. Yasuda y colaboradores observó un aumento sérico del 15-35% de ALT/AST después de la diálisis en comparación a los valores pre-diálisis, en cambio Sombolos no encontró diferencias en los niveles de ALT/AST antes y después del procedimiento.<sup>38-39</sup>

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC.

En la población general, la infección aguda por el VHC afecta 1/100000 sujetos por año. En el 50% -90% de los casos la infección es asintomática. La hepatitis aguda se resuelve de forma espontánea en el 20-30% de los casos, mientras que los que progresan

a hepatitis crónica se manifiesta de forma variable, generalmente con grados leves de inflamación y la fibrosis. El daño hepático se cree que está mediada por la respuesta inmune celular inducida por VHC más que por el efecto citopático del virus per se. Alrededor del 10-40% (promedio 20%) de los pacientes con infección crónica por el VHC va a terminar en cirrosis en la segunda o tercera década después de la infección, mientras que el 1-23% desarrollarán carcinoma hepatocelular (HCC). La incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos es de 3% por año, mientras que la incidencia de muerte debido a complicaciones de la cirrosis es del 4% por año.<sup>1,40</sup>

Los factores que contribuyen a la progresión de la fibrosis son el consumo de alcohol, el tabaquismo, el síndrome metabólico, la coinfección con VIH u otros virus hepatotropos, mientras que la edad mayor a la infección es considerada como un importante factor pronóstico negativo. El papel de la carga viral y el genotipo, como factores de riesgo de progresión es discutible aun, la infección por VHC crónica activa también puede tener un impacto extrahepático, como crioglobulinemia asociada vasculitis, manifestaciones cutáneas, lesiones oculares, sialodinitis y linfoma de células B.<sup>1,40</sup>

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC EN LOS PACIENTES EN HEMODIÁLISIS.

La evaluación de la historia natural de la infección por VHC entre los pacientes en hemodiálisis se enfrenta a una gran controversia debido a que la aparición rara vez se reconoce y que por lo general el curso de la hepatitis C es indolente y se extiende por décadas en lugar de años, los niveles de transaminasas se encuentra típicamente dentro de rango normal y aun existen dudas acerca de la realización de la biopsia hepática en este

grupo de pacientes debido a la disfunción plaquetaria y mayor riesgo de hemorragia. Y los pacientes en realidad podrían morir debido a varias condiciones comórbidas antes que a las consecuencias a largo plazo de la infección.

La mayoría de estudios muestran una enfermedad hepática asociada al VHC más leve en los pacientes de diálisis en comparación con la población general. En el estudio de Okuda et al, ninguno de los pacientes en diálisis con infección crónica por el VHC desarrollaron cirrosis en contraste con más de una cuarta parte de los pacientes infectados en la población general. En el estudio realizado por Ishida et al, incluidos los pacientes a partir de 314 unidades de hemodiálisis en Japón, las tasas de incidencia de cáncer hepatocelular y cirrosis secundarias a infección por VHC fueron de 1.8% y 8.6%, respectivamente de los pacientes de diálisis fueron mucho más bajos que en los pacientes sin enfermedad renal con los siguientes resultados 15 -20% para la cirrosis y el 5-28% para el hepatocarcinoma celular. En el estudio prospectivo de Nakayama de 1470 pacientes en HD con un seguimiento de 6 años, la tasa de incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes en diálisis fue de 0.6%, mientras que en los pacientes no dializados que llegó al año 1.2%.<sup>41-43</sup>

No se ha encontrado relación entre gravedad de los cambios histológicos y los niveles de ARN del VHC, mientras que el nivel de ALT por sí sola no puede predecir el grado de daño hepático en pacientes en hemodiálisis, si pueden desarrollar daño hepático a pesar de los niveles normales de ALT. La falta de relación entre los hallazgos bioquímicos e histológicos en pacientes infectados por el VHC en hemodiálisis, lo que indica que la biopsia hepática es el único medio preciso para evaluar la gravedad de la

infección. Hay sólo unos pocos estudios referentes a datos histológicos de Cirrosis hepática crónica en pacientes con Hemodiálisis. La cirrosis hepática crónica leve ha sido registrada en la mayoría de los estudios, con una baja incidencia fibrosis grave y cirrosis (5.5-13%). En un estudio al comparar la actividad de la hepatitis (Incluyendo la inflamación portal, hepatitis interfaz y la actividad lobulillar) era mínima o leve en el 90% de los pacientes en la hemodiálisis. En la misma serie, la fibrosis fue mínima / leve (60%) ó ausente (26%), mientras fibrosis severa y cirrosis se encontró en 5% y 3.5% de los casos, respectivamente.<sup>14</sup>

Entre los factores predisponentes para desarrollar cirrosis figuran factores del huésped y el agente. Las características del huésped vinculadas con esta complicación incluyen el tiempo transcurrido desde la infección, el sexo masculino, la co-infección con VIH, el antecedente de ingestión de alcohol y la coexistencia de alguna otra enfermedad hepática. Los factores de riesgo del agente son el genotipo y la carga viral.

Dentro de la evolución de los pacientes se ha incluido la supervivencia, en los estudios antes mencionados la mortalidad fue significativamente más alta en los pacientes con anticuerpos positivos que los pacientes con anticuerpos negativos (33 vs 23%); y la positividad de anti-VHC fue un factor de riesgo de muerte con un riesgo relativo ajustado de 1.57 (IC 95% 1.23- 2.00). El estudio DOPPS siguió 16.720 pacientes en HD en los EE.UU., Europa y Japón durante 5 años y reportó un riesgo relativo de 1.17 significativo para la asociación entre la positividad de anti-VHC y la mortalidad. Sobre este dato en común de los resultados, la presencia de anticuerpos anti-VHC fue un factor de riesgo independiente

y significativo de muerte en los pacientes en hemodiálisis, aunque cabe mencionar que el origen de la mayoría de las muertes es de origen cardiovascular.

Por otra parte, la mortalidad en competencia de la IRC y las complicaciones de la hemodiálisis pueden oscurecer las consecuencias a largo plazo de VHC. Además de que los pacientes positivos para el VHC en diálisis tienen más probabilidades de tener hepatitis B y las co-infección por VIH, así como cirrosis, anemia, trastornos psiquiátricos que aquellos sin la infección por VHC. Estas condiciones comórbidas relacionados con el VHC podría influir aún más significativamente en el resultado clínico de los pacientes en hemodiálisis, tanto a corto como a largo plazo.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia renal crónica al igual que la infección por virus de hepatitis son considerados problemas de salud pública, por las cifras tan elevadas de incidencia de ambas. Los pacientes que se encuentra en terapia de reemplazo renal específicamente en Hemodiálisis se han considerado como un grupo de alto riesgo para adquirir esta infección, en algunos casos se puede retrasar el diagnóstico por los falsos positivos con las pruebas serológicas y porque lo observado hasta el momento de la evolución natural por esta infección difiere a la evolución de la población que no tiene insuficiencia renal, no hay un tiempo establecido entre el inicio de la infección por el virus C y la aparición del daño hepático crónico, ante esta situación es de relevancia conocer si la prevalencia de insuficiencia hepática en los pacientes renales de la población mexicana y comparar si es igual a la publicada en otras poblaciones, además de identificar si el genotipo del virus influye sobre el grado de insuficiencia.

Pregunta de investigación:

1. ¿Cuál es la prevalencia de la insuficiencia hepática en los pacientes con infección por virus hepatitis C con insuficiencia renal crónica?
2. ¿Existe diferencia en la prevalencia de acuerdo al genotipo del virus hepatitis C?



#### **4. JUSTIFICACION**

Dada la prevalencia de estas dos enfermedades a nivel mundial, donde la combinación de ambas varía de una región a otra de forma significativa de acuerdo a la literatura revisada, se decidió realizar este protocolo ya que no hay datos de la población mexicana en relación a la prevalencia de esta asociación, así como tampoco existen estudios donde se haya documentado la historia natural de la enfermedad y aun menos estudios con reporte histopatológico de los pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Se pretende revisar si la población mexicana al igual que poblaciones de otros países el desarrollo de daño hepático crónico es menor cuando se encuentran con terapia de reemplazo renal en hemodiálisis. Además la evolución de la enfermedad se ve influenciada por el genotipo del virus en la población general, sin embargo en la población que pretendemos estudiar, si bien se ha establecido de acuerdo a regiones cual es el más frecuente, no se ha establecido si existe alguno que favorezca la progresión hacia la insuficiencia hepática crónica.

## **5. OBJETIVOS:**

### **PRIMARIO:**

- Conocer la prevalencia de insuficiencia hepática en los pacientes con infección por virus C con Insuficiencia renal crónica.

### **SECUNDARIO:**

- Conocer la prevalencia de insuficiencia hepática de acuerdo al genotipo del virus hepatitis C.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de los pacientes con insuficiencia renal crónica con infección por virus de hepatitis C confirmada, en la unidad de Hemodiálisis del Hospital de Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se incluyeron todos los pacientes con detección de anticuerpos contra VHC positivos y se confirmó diagnóstico mediante RIBA además de la determinación de carga viral por reacción en cadena de polimerasa (PCR).

Se realizó muestreo no probabilístico, por conveniencia, integrando a todos los pacientes de la población actual con dichos diagnósticos que cuentan con expediente clínico en el Hospital, en el período comprendido entre 01 de Septiembre del 2009 hasta 30 de Abril del 2016 que no hayan recibido tratamiento para dicha infección, en relación a esta situación bien sea porque el paciente no lo acepto o por ser considerado no candidato por múltiples comorbilidades de los pacientes, así como los que recibieron tratamiento sin respuesta al mismo y continúan con carga viral detectable.

Los criterios de Inclusión a considerar: pacientes con determinación de anticuerpos contra VHC confirmado por RIBA de tercera generación y carga viral por PCR cuantitativa. Se excluirán del estudio los pacientes con RIBA 3 indeterminado, que hayan recibido tratamiento y se encuentren con respuesta viral sostenida, los pacientes que se dieron de baja por cambio a otra Unidad de hemodiálisis, los que hallan fallecido ó bien que el expediente clínico esté incompleto.

Los pacientes de nuestra unidad no cuenta con biopsia hepática para conocer el grado de fibrosis, por lo cual nos vimos en la necesidad de usar métodos no invasivos calculando el índice de APRI, mismo que ya se comentó en el marco teórico, los resultados  $<0.5$  sugieren una fibrosis mínima o nula (F0-F1), y cuando el resultado es  $>1.5$ , sugiere una fibrosis avanzada (F3-F4), los valores intermedios entre éstos no se ha logrado identificar si existe algún grado de fibrosis.

Así mismo se utilizó la escala de Child-Pugh, descrita desde 1964 y modificada en 1972, la cual nos traduce la severidad de la enfermedad hepática, se realiza de acuerdo a las concentraciones plasmáticas de bilirrubina total, albúmina, INR y al grado de ascitis y encefalopatía hepática que tenga el paciente, se otorga de 1 a 3 puntos de acuerdo a los valores bioquímicos de las variables mencionadas y de acuerdo a la gravedad de las variables clínicas, de 5-6 puntos se clasifica como enfermedad compensada (A), de 7-9 se encuentra con compromiso funcional significativo (B) y de 10-15 enfermedad descompensada (C).

## 6.1 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO
ALBÚMINA	Proteína más importante en el plasma sanguíneo, sintetizada en el hígado.	3.4 – 4.8G/dL	cuantitativa continua
BT	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados.	0 – 1.1mg/dL	Cuantitativa continua
INR	Por sus siglas Relación normalizada internacional. Es una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protombina, que valora la vía extrínseca.	0.9 – 1.3	Cuantitativa continua
ASCITIS	Presencia de líquido seroso en el espacio que existe entre el peritoneo visceral y parietal.		Cualitativa dicotómica
ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	Término para describir anomalías neuropsiquiátricas causada por toxicidad del cerebro y del sistema nervioso causada por insuficiencia hepatocelular .		Cualitativa nominal
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	Incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica como parte de la fisiología normal.		Cualitativa nominal
ÍNDICE DE APRI	Descrito por Wai en pacientes con hepatitis por VHC. Donde se realiza correlación de la TGO/plaquetas.	<0.5 = F0 - F1 >1.5 = F3 - F4	Cualitativa nominal.
ESCALA DE CHILD-PUGH	Sistema de estadificación para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, comprende 5 criterios.	Estadio A Estadio B Estadio C	Cualitativa nominal
CARGA VIRAL	Cuantificación de la infección por un virus, que se estima por la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales.	Cp/mL	Cuantitativa discontinua
PRUEBA DE RIBA 3	Prueba para determinar anticuerpos anti virus de Hepatitis C por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.	Positiva - Negativa	Cualitativa.
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años	Cuantitativa discontinua
GENERO	Conjunto de características	Femenino	Cualitativa

	usadas en sociedad para distinguir entre masculino y femenino	Masculino	nominal
TRANSFUSIONES	Transferencia de un componente sanguíneo de un a persona a otra.		Cualitativa
VHB	Virus pequeño de la familia hepadnaviridae causante de la hepatitis B		Cualitativa
VIH	Lentivirus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.		Cualitativa
GENOTIPO DEL VIRUS C	Tipo de virus de acuerdo a la variación en la secuencia de nucleótidos del genoma viral.		Cualitativa nominal
USO DE DROGAS INTRAVENOSAS	Exposición repetida a una sustancia adictiva que genera dependencia, a través de un acceso sanguíneo.		Cualitativa
RELACIONES SEXUALES DE ALTO RIESGO	Comportamiento sexual de las personas con riesgo de adquirir infecciones de transmisión sexual.		Cualitativa

## **6.2 PROCEDIMIENTO Y RECURSOS USADOS.**

Se localizaron los pacientes y números de afiliación de la población actual con diagnóstico de infección por virus de hepatitis C e insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, del censo de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Especialidades UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI. Posteriormente se solicitaron los expedientes clínicos en el área de archivo clínico, y se obtuvieron los datos demográficos y clínicos de la historia clínica y de las notas de la consulta externa. Los resultados bioquímicos, el genotipo y la carga viral se verificaron en el sistema de cómputo que maneja la institución, a partir del periodo que se estableció la infección de virus de hepatitis C de cada paciente.

### 6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Es un estudio transversal, analítico, en el cual se analizaron los datos mediante estadística descriptiva de tendencia central y los resultados se expresaron con medias de desviación estándar, con medianas y rangos de proporción.

La asociación del genotipo e insuficiencia hepática, se realizó a través de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ). Los grados de libertad se calcularon mediante la siguiente fórmula:  $V = (\#filas-1) (\#columnas-1) = (3-2)(2-1)=2$ . Estableciendo un nivel de confianza del 95%, esto corresponde a una  $p < 0.05$ , para considerarlo estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizó utilizando el programa estadístico Excel y SPSS versión 11 (Chicago IL)



#### **6.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

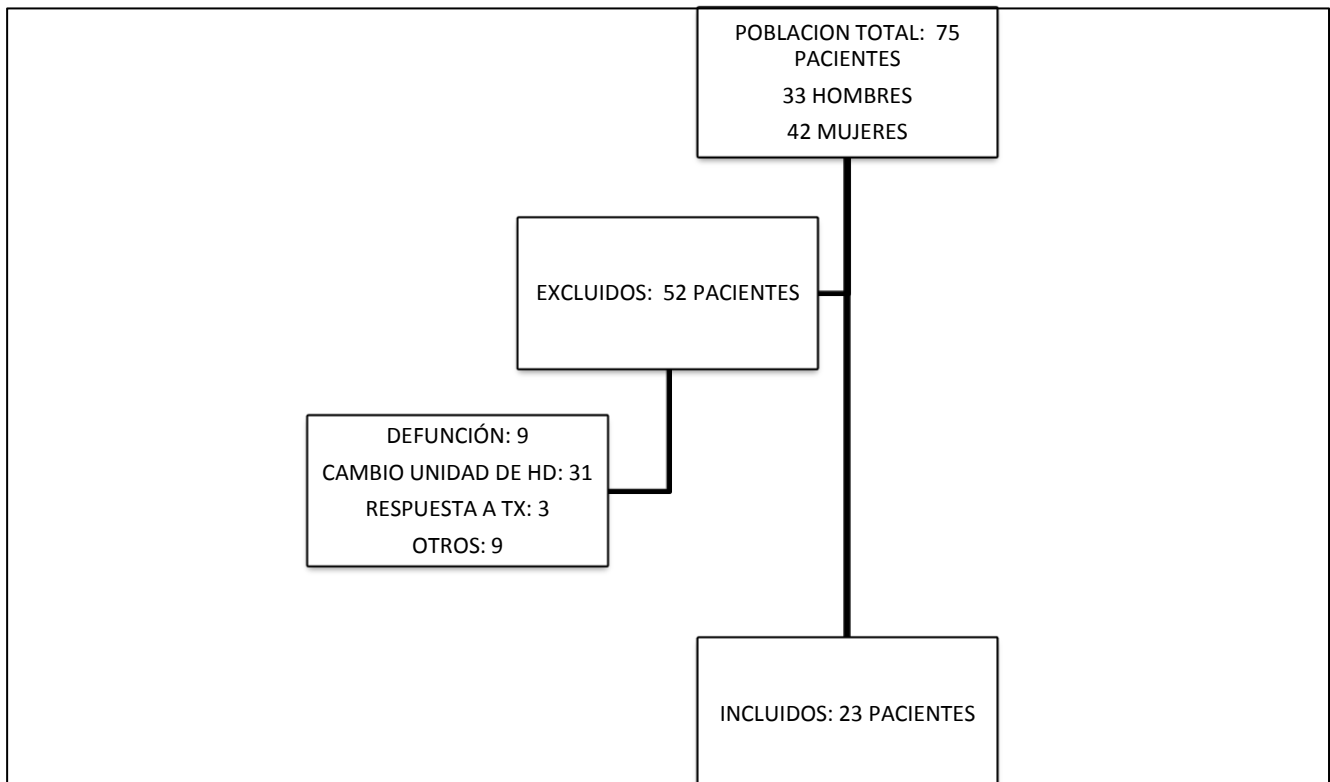
Al tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual solo se obtuvo la información que se encuentra en el expediente clínico, comprometiéndonos a que por ninguna razón contactamos al paciente o sus familiares, respetando el compromiso de confidencialidad y manejando los datos con número de folio y no con nombre de los participantes. La propuesta y ejecución del presente estudio no violó la Ley General de salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud ni las normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación sin riesgo.

No se violó ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos establecidos por la declaración de la asamblea mundial del tratado de Helsinki, Finlandia ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

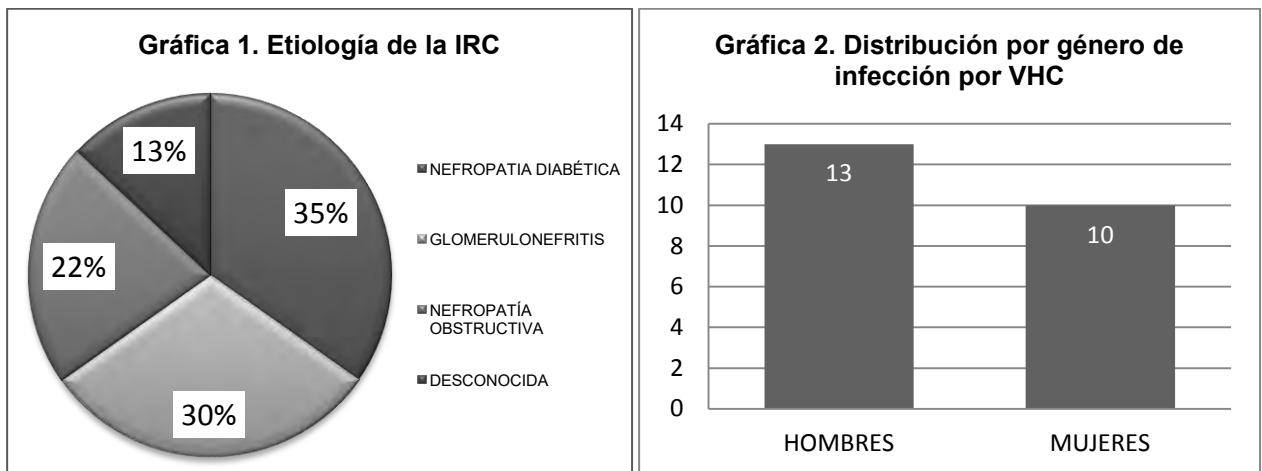
## 7. RESULTADOS.

Se analizó la base de datos de los pacientes, de la Unidad de Hemodiálisis del período comprendido del 01 de Septiembre del 2005 al 30 de Abril del 2016, durante este tiempo, se incluyeron un total de 75 pacientes con reporte de anticuerpos virus C positivos, confirmados con prueba de RIBA de 3<sup>a</sup> generación y carga viral mediante reacción en cadena de polimerasa. De la población estudiada, se excluyó un total 52 pacientes (69.3%) por no cumplir los criterios de inclusión, los motivos se describen en la figura 1, finalmente la población de estudio, fue 23 pacientes que representó el 30.7% de la población, que cumplieron los criterios de inclusión.

Figura 1. Selección de la muestra (N = 23 pacientes).



De los 23 pacientes seleccionados la etiología de la Insuficiencia Renal Crónica fue: Nefropatía Diabética con un total de 8 pacientes (35%), Glomerulonefritis Crónica 7 pacientes (30%), Nefropatía obstructiva de múltiples causas 5 pacientes (22%), Etiología no Determinada 3 pacientes(13%), representados en la gráfica 1 en pastel; en relación a la prevalencia por distribución al género, la Infección por virus hepatitis C fue mayor en el género masculino con 57%, en comparación del género femenino con una prevalencia del 43%, una relación de 1.3 a 1. (Gráfica 2)



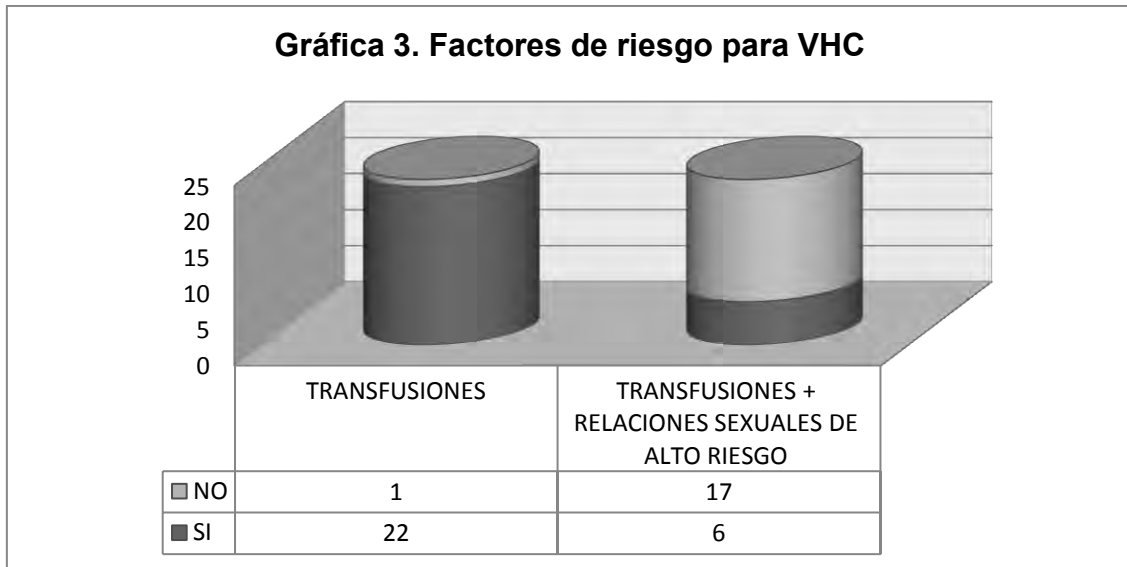
De la población identificada la media de edad fue de 49.3 años  $\pm$  12.8 desviación estándar (DE), en relación al tiempo de diagnóstico de la Enfermedad Renal Crónica la media fue de 149 meses  $\pm$  135 DE, la media de la terapia de reemplazo renal es de 92 meses  $\pm$  100 DE, el diagnóstico de infección por virus Hepatitis C una media de 71  $\pm$  65 meses DE. Cabe mencionar que 5 pacientes (21.7%) de la muestra se les realizó el diagnóstico de infección por VHC confirmada, previo al inicio de la terapia de reemplazo renal con una media de 22.4 meses, 7 pacientes al momento del inicio de la terapia sustitutiva y 11 pacientes que corresponde al 47.82% se les diagnóstico durante su evolución en la terapia con una media de 70 .9 meses. Con respecto a los resultados de la

carga viral por PCR, la media fue de 758, 865.2 ± 755, 892.3 cp/mL del virus, como se puede observar en la tabla 1.

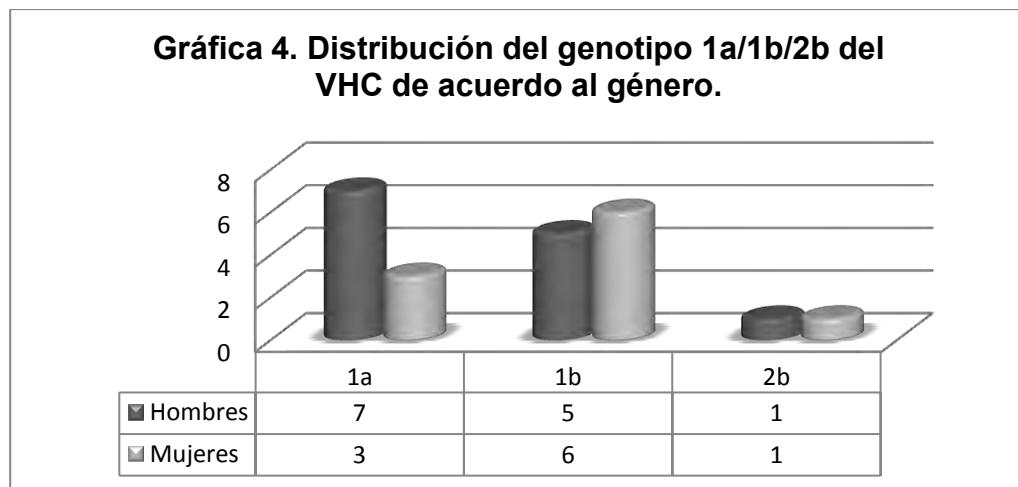
VARIABLE	MEDIA ± DE
EDAD (Años)	49.3 ± 12.1
TIEMPO DE DX DE IRC (Meses)	149 ± 135
TIEMPO EN HEMODIÁLISIS (Meses)	92 ± 100
TIEMPO DE DX DE VHC (Meses)	71 ± 65
CARGA VIRAL (cp/mL)	758, 865.2 ± 755,892.3
BILLIRUBINAS (UI)	0.50 ± 0.27
ALBÚMINA(g/dL)	3.68 ± 0.76
INR	1.23 ± 0.19

Tabla 1. Datos generales de los pacientes. DX: Diagnóstico; IRC: Insuficiencia renal crónica; VHC: Virus Hepatitis C.

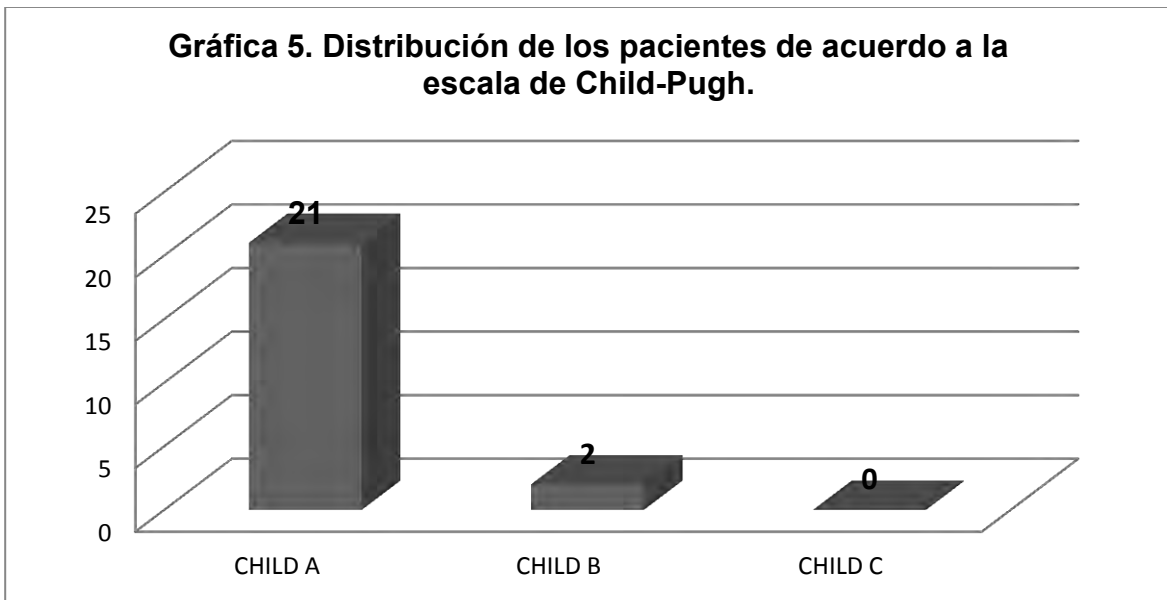
Los factores de riesgo asociados para infección virus Hepatitis C: historial de múltiples transfusiones sanguíneas (96.5%) de los pacientes, y aunado a prácticas sexuales de alto riesgo (26%) de los pacientes, no hubo asociación de factor causal el uso de drogas intravenosas. Por distribución de acuerdo al género la infección virus hepatitis C se asoció a historial de trasfusión sanguínea en el 100% del género femenino, a diferencia del género masculino la asociación como factor de riesgo fue las prácticas sexuales de alto riesgo, y en segundo lugar la transfusión sanguínea; en un paciente no tuvo ningún factor de riesgo de los arriba mencionados. (Gráfica 3)



En relación a la infección del virus hepatitis C, el genotipo más frecuente que se asoció en nuestra población fue el genotipo 1b en 11 pacientes (47.8%), seguido del genotipo 1a en 10 pacientes (43.5%) y con genotipo 2b 2 pacientes (8.6%). Por distribución de género el genotipo 1a predominó en el sexo masculino, y el genotipo 1b en el género femenino y el genotipo 2b igual en ambos géneros. (Gráfica 4)



Con respecto a los resultados utilizando el índice de APRI; 21 pacientes con un índice  $<0.5$ , lo cual sugiere fibrosis leve (F1), y 2 pacientes con índice  $> 1.5$  (F3) lque sugiere una fibrosis avanzada (F3). En la escala de Child-Pugh A, 21 pacientes (91.3%), B 2 pacientes (8.7%) y ningún paciente para C. (Gráfica 5)



No se encontró asociación entre el genotipo del virus Hepatitis C y el grado de fibrosis de acuerdo al tiempo de evolución, con una  $p= 0.87$ .

## 8. DISCUSIÓN.

En el presente estudio, en un período comprendido del 01 de Septiembre del 2009 al 30 de abril del 2016, 79 meses (6.3años), se incluyeron 23 pacientes, cuyo objetivo fue analizar su comportamiento clínico y bioquímico asociado al genotipo del virus y el tiempo de evolución de la infección en los pacientes con IRC en Hemodiálisis. Debido a que hasta nuestro conocimiento, en nuestro medio no se ha realizado.

En nuestro estudio, no multicéntrico, pero representativo de nuestro Hospital por ser referencia de 3er nivel de atención, la prevalencia de infección por VHC, fue del 11.9%, que semeja lo reportado en la literatura norteamericana que es del 10 al 12%. Hasta el momento no se ha logrado unificar las cifras de prevalencia para la infección por Virus Hepatitis C en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, esto depende del país donde se realice el estudio y los reportes varían desde el 1.9% hasta 50%.<sup>1,4-6</sup>

Por otra parte en nuestra población, el historial de transfusiones sanguíneas, fue el principal factor de riesgo para infección por VHC,<sup>16-17</sup> a pesar del uso de los agentes estimulantes de la eritropoyesis desde 1980 para la corrección de la anemia<sup>14-15</sup>, esto secundario a factores que ocasionan resistencia a la acción de los mismos, por lo cual continúan siendo un grupo de alto riesgo al recibir transfusiones frecuentemente. Seguido de actividad sexual considerada de alto riesgo. Solo en 1 caso no se demostró el factor etiológico de transmisión del virus, como los reportes por Saxena y cols,<sup>18</sup> que el no apego a las políticas de seguridad, en nuestra población indicadas en la Norma Oficial Mexicana para la práctica de la Hemodiálisis (NOM-003) publicada en el Diario Oficial de la Federación en el año 2010, incrementa el riesgo de adquirir la infección con un OR de 7.53.

En nuestro estudio, el tiempo promedio en hemodiálisis fue de 92 meses, lo que equivale a 7.6 años, y el diagnóstico de infección por VHC se realizó mínimo 3 meses y máximo 20 años después de iniciado el tratamiento, como lo escrito por Carneiro y cols, apoyan que la terapia de reemplazo renal, por más de 3 años incrementa el riesgo de adquirir la infección 13.6 veces más, que la población con IRC sin terapia dialítica.<sup>19</sup>

Los estudios de distribución a nivel mundial, del genotipo del VHC, el más frecuente es el genotipo 1,<sup>9-10</sup> como los estudios de población norteamericana siendo el 1a el más importante, en población europea el 1b, mientras que en informes de estudios italianos 2a y 3a. El resultado de nuestro estudio demostró, que el genotipo 1b representó el 47.8%, seguido del genotipo 1a con un 43.4%, lo que se asemeja con la distribución en estudios de la comunidad Europea.<sup>9-13</sup>

En lo que se refiere a la evolución, para la infección crónica por VHC en la población general está bien establecida, sin embargo en población con insuficiencia renal crónica no está bien establecida esta asociación.<sup>1,40</sup> Nuestros resultados en los que se evaluó el grado de fibrosis mediante el Índice APRI, 21 pacientes con resultado <0.5 (F1) que sugiere fibrosis leve, y 2 pacientes con valor >1.5 (F3) sugestivo de fibrosis avanzada. Otra escala que se evaluó, y clasificamos a nuestra población, fue la escala de Child-Pugh: 21 pacientes (91.3%) se encuentran en etapa A, 2 pacientes (8.7%) etapa B, y ningún paciente en etapa C, en base a éstas dos escalas tenemos que el grado de daño hepático es mínimo y coinciden los 2 pacientes que se clasificaron como B, en el índice de APRI con resultado que sugiere fibrosis avanzada, éstos resultados no son definitivos por el tiempo de evolución de la infección no se descarta que en un futuro desarrollen cirrosis como se ha visto en seguimientos a 15 años.<sup>19</sup>



La asociación con respecto al genotipo del virus de la hepatitis C y el desarrollo de insuficiencia hepática no fue estadísticamente significativo en nuestro resultados, al igual que estudios previos realizados por Marinaki y Afdhal <sup>1,40</sup> que no encontraron asociación entre el genotipo y el grado de fibrosis.

La debilidad de nuestro estudio es que ningún paciente tiene biopsia hepática, que es el Gold estándar para evaluar el daño histológico por la infección por VHC, no hubo intervención terapéutica en ningún paciente, lo que muy probablemente cambiaría la evolución clínica y bioquímica de la infección.

## **9. CONCLUSIONES.**

De acuerdo al estudio podemos concluir que la prevalencia de infección por VHC en nuestra población es del 11.9%, la cual es muy semejante con la población norteamericana. En cuanto a la evolución clínica y bioquímica de estos pacientes por las escalas usadas el 91.3% de la población se encuentra con afección leve a nivel hepático, a pesar de no haber recibido intervención terapéutica. Se busco intencionadamente si el genotipo del virus influye en la evolución de estos pacientes y se demostró que no existe tal asociación.

Sin embargo el tiempo de evolución de los pacientes con e diagnóstico de la infección aun es corto, y no se encuentran exentos de mayor daño hepático al tener más tiempo de evolución. Por lo anterior sugerimos un estudio prospectivo, longitudinal, multicéntrico, y de seguimiento a largo plazo en donde se evalúe la progresión del daño hepático por VHC, con intervención oportuna en pacientes que sean candidatos.

## 10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 548-558
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-567
3. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalence of hepatitis C among Mexican adults: An emerging public health problem? *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 3:S395-S403.
3. Wreghitt TG: Blood-borne virus infections in dialysis units – a review. *Rev Med Virol* 1999; 9:101- 109.
4. Hosseini-Moghaddam SM, Keyvani H, Kasiri H, Kazemeyni SM, Basiri A, Aghel N, Alavian SM: Distribution of hepatitis C virus genotypes among hemodialysis patients in Tehran – a multicenter study. *J Med Virol* 2006; 78: 569–573.
5. Ansar MM, Kooloobandi A: Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and haemodialysis patients in north Iran- Rasht. *J Viral Hepat* 2002; 9: 390–392.
6. Jadoul M, Poignet JL, Geddes C, Locatelli F, Medin C, Krajewska M, Barril G, Scheuermann E, Sonkodi S, Goubau P, HCV Collaborative Group: The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 904–909.

7. Prince AM, Brotman B, Grady GF, Kuhns WJ, Hazzi C, Levine RW, Millian SJ: Long incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis- B virus. *Lancet* 1974; 2: 241–246.
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: Isolation of acDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.
9. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-162
10. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, Gadano A, Zein N, Lai CL, Pawlotsky JM, Heathcote EJ, Dusheiko G, Marcellin P. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver Int* 2010; 30: 342-355
11. Perez RM, Ferraz ML, Figueiredo MS, Contado D, Koide S, Ferreira AP, Cendoroglo Neto M, Medina Pestana JO, Silva AE. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol* 2003; 69: 489-494
12. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, Gur G, Akcay A, Arslan H, Ozdemir N, Yilmaz U, Boyacioglu S. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1420-1425
13. Qian KP, Natov SN, Pereira BJ, Lau JY. Hepatitis C virus mixed genotype infection in patients on haemodialysis. *J Viral Hepat* 2000; 7: 153-160.

14. Stramer SL: Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 702–707. 84
15. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC: Current incidence and estimated residual risk of transfusion transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. *Transfusion* 2007; 47: 316–325.
16. Schneeberger PM, Keur I, van Loon AM, Mortier D, de Coul KO, van Haperen AV, Sanna R, van Der Heijden TG, van Den Hoven H, van Hamersvelt HW, Quint W, van Doorn LJ: The prevalence and incidence of hepatitis C virus infections among dialysis patients in the Netherlands: a nationwide prospective study. *J Infect Dis* 2000; 182: 1291–1299.
17. Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J: Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. *J Med Virol* 2000; 61: 44–51.
18. Saxena A, Panhotra M, Sundaram S, Mohammed N, Venkateshappa, Wahid Uzzaman, Khalifa A, Hofuf, Al-Hasa. Impact of dedicated space, dialysis equipment, and nursing staff on the transmission of hepatitis C virus in a hemodialysis unit of the Middle East. *Am J Infect Control* 2003;31:26-33.
19. Carneiro MA, Martins RM, Teles SA, Silva SA, Lopes CL, Cardoso DD, Vanderborght BO, Yoshida CF: Hepatitis C prevalence and risk factors in hemodialysis patients in Central Brazil: a survey by polymerase chain reaction and serological methods. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 765–769.
20. Ocak S, Duran N, Kaya H, Emir I: Seroprevalence of hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus and non-diabetic on haemodialysis. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 670– 674.

21. G. Barril, E. González Parra, R. Alcázar, D. Arenas, J. M.<sup>a</sup> Campistol, C. Caramelo, M. Carrasco, V. Carreño, M. Espinosa, J. García Valdecasas, J. L. Górriz, M.<sup>a</sup> D. López, L. Martín, P. Ruiz y J. L. Teruel. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrología*. Vol. XXIV. Número Extraordinario (II). 2004
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008; (109): S1-99.
23. Scott JD, Gretch DR: Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 724–732.
24. Natov SN, Pereira BJ: Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 393–398.
25. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50: 1–43.
26. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Russell J, Conrad A, Schmid P, Gerosa S, Gitnick G: Detection of de novo hepatitis C virus infection by polymerase chain reaction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1999; 19: 383–388
27. Rico MA, Ruiz S, Subira D, Barril G, Cigarran S, Castanon S, Quiroga JA, Selgas R, Carreno V: Virus-specific effector CD4<sup>+</sup> Tcell responses in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2004; 72: 66–74.

28. Mohammad R, Seyed M, Hosseini M. Hepatitis C in Hemodialysis Patients: Current Global Magnitude, Natural History, Diagnostic Difficulties, and Preventive Measures. *Am J Nephrol* 2008;28:628–640
29. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429-433.
30. Rigopoulou EI, Stefanidis I, Liaskos C, Zervou EK, Rizos C, Mina P, Zachou K, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, Sdrakas L, Tsianas N, Dalekos GN: HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: Results from five hemodialysis units in central Greece. *J Clin Virol* 2005; 34: 81- 85.
31. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134: 960- 974.
32. Pawa S, Ehrinpreis M, Mutchnick M, Janisse J, Dhar R, Siddiqui FA. Percutaneous liver biopsy is safe in chronic hepatitis C patients with end-stage renal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1316-1320.
33. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Brezina M, Cole MJ, Vinson S, Mousa M, Gitnick G. Biological dynamics of viral load in hemodialysis patients with hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 122-129

34. Badalamenti S, Catania A, Lunghi G, Covini G, Bredi E, Brancaccio D, Salvadori M, Como G, Ponticelli C, Graziani G. Changes in viremia and circulating interferon-alpha during hemodialysis in hepatitis C virus-positive patients: only coincidental phenomena? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 143-150.
35. Mizuno M, Higuchi T, Yanai M, Kanmatsuse K, Esumi M. Dialysis-membrane-dependent reduction and adsorption of circulating hepatitis C virus during hemodialysis. *Nephron* 2002; 91: 235-242
36. Angelini C, Badalamenti S, Lunghi G, Sampietro M, Finazzi S, Ponticelli C, Graziani G. Evidence against hepatitis C virus trapping in dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 317-318.
37. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, Colucci P, Pagano A, Ponticelli C, Locatelli F. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-1015.
38. Huang JW, Yen CJ, Pai MF, Wu KD, Tsai TJ, Hsieh BS. Association between serum aspartate transaminase and homocysteine levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1195-1201.
39. Sombolos KI, Fragidis SK, Bamichas GI, Hasiou VN, Bantis CK, Tsantekidou HS, Natse TA, Fytili CI. Dogma disputed: postdialysis increase of aminotransferase values cannot be attributed to an inhibitor removal by hemodialysis. *ASAIO J* 2012; 58: 612-615.
40. Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004; 24 Suppl 2: 3-8



41. Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2209-2212.
42. Ishida H, Agishi T, Koyama I, Sawada T, Murakami T, Utsumi K, Tsuji K, Kawase T, Ishii Y, Ishimori I, Kaneko I, Tojimbara T, Nakajima I, Mineshima M, Fuchinoue S, Yoshioka T. Hemodialysis paradox: survey on the incidence rate of hepatocellular carcinoma in antihepatitis virus C-antibody-positive chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 2001; 25: 58-60
43. Nakayama E, Akiba T, Marumo F, Sato C. Prognosis of antihepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896-1902
44. Dattolo P, Lombardi M, Ferro G, Michelassi S, Cerrai T, Pizzarelli F. Natural history of HCV infection and risk of death in a cohort of long term haemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2006; 23: 585–590
46. Sakellariou S, Boletis JN, Sypsa V, Psychogiou M, Tiniakos D, Delladetsima I. Histological features of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Liver Int* 2014; 34: e56-e61.

## 11. ANEXOS.

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN VIRUS HEPATITIS C CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Pacientes	Edad	Género	Fecha diagnostico IRC	Fecha de inicio de Hemodiálisis	Fecha de diagnóstico de VHC	Transfusiones	Uso de drogas IV	Relaciones sexuales de alto riesgo	Carga viral	Genotipo del virus	Encefalopatía hepática	Ascitis	Bilirrubinas	Albúmina	INR
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															
13															
14															
15															
16															
17															
18															



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN DE PROTOCOLOS DE  
INVESTIGACIÓN

PREVALENCIA DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS C  
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y Objetivo del estudio: Dada la prevalencia de estas dos enfermedades a nivel mundial, donde la combinación de ambas varía de una región a otra de forma significativa de acuerdo a la literatura revisada, se decidió realizar este protocolo ya que no hay datos de la población mexicana en relación a la prevalencia de esta asociación, así como tampoco existen estudios donde se haya documentado la historia natural de la enfermedad y aun menos estudios con reporte histopatológico de los pacientes que se encuentran en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Se pretende revisar si la población mexicana al igual que poblaciones de otros países el desarrollo de daño hepático crónico es menor cuando se encuentran con terapia de reemplazo renal en hemodiálisis. Además la evolución de la enfermedad se ve influenciada por el genotipo del virus en la población general, sin embargo en la población que pretendemos estudiar, si bien se ha establecido de acuerdo a regiones cual es el más frecuente, no se ha establecido si existe alguno que favorezca la progresión hacia la insuficiencia hepática crónica. Conocer la prevalencia de la insuficiencia hepática en los pacientes con infección por virus hepatitis C con insuficiencia renal crónica.

Procedimientos: Se localizarán los datos y números de afiliación de pacientes como usted que se les realizó diagnóstico de infección por VHC en la unidad de Hemodiálisis de la UMAE Hospital de Especialidades

Centro Médico Nacional Siglo XXI, posteriormente se solicitará su expediente en archivo y se revisará su historial clínico así como los resultados de laboratorio que se le hayan tomado.

Posibles Riesgos y Molestias: ninguna

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: ninguno

Privacidad y Confidencialidad: Al tratarse de un estudio, en el cual solo se obtendrá la información que se encuentra en su expediente clínico, nos comprometemos a que por ninguna razón lo contactaremos o a sus familiares, respetando el compromiso de confidencialidad y manejando sus datos con número de folio y no con su nombre.

No se recolectará material biológico.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio dirigirse a:

Investigador responsable: Dora Silvia Flores Estrada residente de nefrología.

Colaboradores:

Dra. Ma Elsa Pineda Sánchez. Medico adscrito del servicio de nefrología UMAE CMN SXXI.

Dr. Pedro Trinidad Ramos. Jefatura del servicio de nefrología UMAE CMN SXXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso bloque "B" de la unidad de congresos, colonia Doctores. México, DF., CP06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comisión.ética@imss.gob.mx](mailto:comisión.ética@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Testigo 2.