

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES
CON HEPATITIS C TRATADOS CON
INTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN LA CLÍNICA
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

BYRON ESTUARDO CHOCOOJ ITEN

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**

Enero 2019



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.308.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Byron Estuardo Chocooj Iten**

Registro Académico No.: **100023099**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Gastroenterología y Endoscopia Digestiva**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Que fue asesorado: **Dr. Iván García Martínez MSc.**

Y revisado por: **Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2019**

Guatemala, 27 de noviembre de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 17 de agosto de 2018

Doctor(a)

Iván García Martínez MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Hospital Roosevelt

Presente

Respetable Doctor **Martínez:**

Por este medio informo que he **Asesorado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Byron Estuardo Chocooj Iten** carné **100023099**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula **"CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON INTERFERON Y RIBAVIRINA EN LA CLINICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT"**.

Luego de **Asesoría**, hago constar que el Dr. Chocooj Iten, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Iván García Martínez Msc.
Asesor de Tesis

Guatemala 17 de agosto de 2018

Doctor(a)

Iván García Martínez MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Hospital Roosevelt

Presente

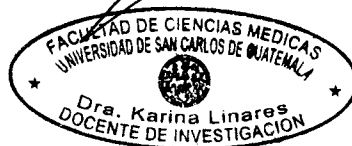
Respetable Doctor **Martínez:**

Por este medio informo que he **Revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor: **Byron Estuardo Chocooj Iten** carné **100023099**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, el cual se titula **"CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON INTERFERON Y RIBAVIRINA EN LA CLINICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT"**.

Luego de **Revisión**, hago constar que el Dr. Chocooj Iten, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisora de Tesis





Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dr. Iván García Martínez MSc.**
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital Roosevelt

De: **Dra. María Victoria Pimentel Moreno**
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 27 de agosto 2018

Fecha de dictamen: 12 de noviembre 2018

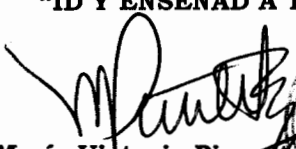
Asunto: Revisión de Informe Examen Privado


BYRON ESTUARDO CHOCOOJ ITEN

“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT”

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo

MVPM/karin

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. ANTECEDENTES.....	3
III. OBJETIVOS.....	21
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
V. RESULTADOS.....	31
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	41
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
VIII. ANEXOS.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.....	33
TABLA 2.....	34
TABLA 3.....	35
TABLA 4.....	35
TABLA 5.....	36
TABLA 6.....	37

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRAFICA 1.....	38
GRAFICA 2.....	38
GRAFICA 3.....	39
GRAFICA 4.....	40

RESUMEN

Caracterización de los pacientes con hepatitis C tratados con Interferón y Ribavirina en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt

*Chocój. B₁, García. G₂, Chocó. A₃.

1 Médico residente III de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt

2 Médico jefe del Post grado de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva, Hospital Roosevelt

3 Asesor estadístico, Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En el mundo existen aproximadamente 170 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (1), aproximadamente un 3% de la población en general, se sabe que la prevalencia varía entre el 0.1% a más del 12%, dependiendo del país, siendo actualmente la primera causa de cirrosis, y la primera causa de trasplante hepático y el responsable de un tercio de hepatocarcinomas en EEUU (2).

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica tratados con Interferón y Ribavirina en el Hospital Roosevelt de enero 2008 a diciembre 2017. **METODOLOGIA:** Estudio ambispectivo descriptivo transversal de series de casos en el cual se incluyeron todos los pacientes tratados con Interferón y Ribavirina que asistieron a la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt. **RESULTADOS:** El género femenino correspondió al 57.1%, la edad media fue de 44 años y la media de carga viral fue de 1,922,527, la comorbilidad más frecuentes fue Diabetes Mellitus, el 64.3% de pacientes eran originarios de la ciudad capital, 10 pacientes presentaron respuesta virológica rápida, 2 pacientes con respuesta temprana lo que equivalió a un 85.7% de respuesta viral sostenida, el grado de fibrosis en no respondedores previo a tratamiento: medias (FIB4: 2.28/APRI:1.88), no respondedores posterior a tratamiento (FIB4: 2.62/APRI 1.9), respondedores previos a tratamiento (FIB4: 1.28/APRI 0.72), respondedores posteriores a tratamiento (FIB4: 1.12/APRI 0.30). **CONCLUSIONES:** La respuesta al tratamiento con Interferón y Ribavirina de los pacientes con hepatitis c crónica fue del 85.7% presentando respuesta virológica rápida en un 72%.

Palabras clave: Hepatitis C, Tratamiento, Respuesta virológica, Hospital Roosevelt.

I. INTRODUCCIÓN

En el mundo existen aproximadamente 170 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis C aproximadamente un 3% de la población en general, se sabe que la prevalencia varia entre el 0.1% a más del 12%, dependiendo del país, siendo actualmente la primera causa de cirrosis, y la primera causa de trasplante hepático y el responsable de un tercio de hepatocarcinomas en EEUU (1).

En Guatemala actualmente no se cuentan con grandes estudios para describir las características de esta patología, en estudios realizados en el hospital Roosevelt se ha encontrado que hasta 12% de los pacientes cirróticos y un 6% de los pacientes alcohólicos presentan anticuerpos positivos contra hepatitis C, es por esto que se genera la importancia de poder identificar a esta población para poder implementar medidas terapéuticas más oportunas y mejor dirigidas según sea el caso, actualmente la clínica de enfermedades infecciosas del hospital Roosevelt brinda un seguimiento continuo a todos los pacientes detectados con esta patología y funciona como un centro de referencia a nivel nacional brindado apoyo terapéutico mediante medicamentos antivirales de ultima generación.

Es por esto por que el presente estudio tomo como muestra el total de pacientes tratados con Ribavirina e Interferón durante el año 2008 al año 2017 en la clínica de enfermedades infecciosas.

Los resultados mas relevantes del presente estudio fueron los siguientes: el genero femenino correspondió al 57.1%, la edad media fue de 44 años y la media de carga viral fue de 1,922,527, la comorbilidad mas frecuentes fue Diabetes Mellitus, el 64.3% de pacientes eran originarios de la ciudad capital, 10 pacientes presentaron respuesta virológica rápida, 2 pacientes con respuesta temprana lo que equivalió a un 85.7% de respuesta viral sostenida, el grado de fibrosis en no respondedores previo a tratamiento: medias (FIB4: 2.28/ APRI:1.88), no respondedores posterior a tratamiento (FIB4: 2.62/APRI 1.9), respondedores previos a tratamiento (FIB4: 1.28/APRI 0.72), respondedores posteriores a tratamiento (FIB4: 1.12/APRI 0.30).

II. ANTECEDENTES

2.1 Virología:

El virus de la hepatitis C, es un virus RNA de 9600 nucleótidos, monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus es el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia flaviridae.

El genoma de este virus contiene un solo marco grande y abierto de lectura que codifica una poliproteína vírica de unos 3000 aminoácidos (1).

El extremo 5' del genoma es una región no traducida (que contiene un sitio de entrada ribosómica interna) adyacente a los genes las proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside y dos glucoproteínas de envoltura, E1 y E2/NS1; y una proteína de membrana, p7. La región 5' no traducida y el gen central se conservan en alto grado entre los genotipos, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región hipervariable, que varía de una cepa a otra y que permite al virus evadir la contención inmunitaria del hospedador dirigida a las proteínas de membrana del virus que son accesibles. El extremo 3' del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de seis proteínas no estructurales (*nonstructural*, NS) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B (1).

La proteasa de cisteína de NS2 desdobla NS3 a partir de NS2 y la proteasa de serina NS3-4A desdobla todas las proteínas previas a la poli-proteína. Las proteínas NS importantes que intervienen en la replicación del virus incluyen la helicasa de NS3, la proteasa de serinas NS3-NS4A y la polimerasa de RNA dependiente NS5B RNA. Dado que el HCV no se replica por medio de un intermediario de DNA, no se integra en el genoma del hospedador. Puesto que el HCV tiende a circular en títulos relativamente bajos, 10 a 10 viriones/ml, sigue siendo difícil visualizar las partículas de virus, que se estiman en un diámetro de 40 a 60 nm. Sin embargo, la tasa de replicación es muy elevada 10^{12} viriones por día, y su semivida es de 2.7hrs (1).

Por medio de secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes del HCV y más de 50 subtipos, los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en 30% o más.

Como las divergencias entre los especímenes del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cuasiespecies* y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño porcentaje (1).

La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su elevada tasa de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de breve duración y no se ha probado que la infección por el HCV induzca inmunidad duradera contra la reinfección por diferentes especímenes víricos o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por el HCV no parece que se desarrolle inmunidad *lieteróloga* ni *homologa*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, mientras que otros muestran una mayor limitación geográfica. Además, existen diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivíricos; sin embargo, no han sido corroborados los primeros informes de diferencias en la capacidad patógena de un genotipo a otro (1).

Los inmunoanálisis de tercera generación actualmente disponibles, que incorporan proteínas del núcleo, NS3 y regiones NS5, detectan anticuerpos anti-HCV durante la infección aguda. El indicador más sensible de la infección por HCV es la presencia de RNA del HCV, que requiere amplificación molecular por medio de PCR o amplificación regulada por transcripción. Para permitir la estandarización de la cuantificación de RNA del HCV en los análisis de laboratorio y comerciales, el RNA del HCV se notifica en unidades internacionales (UI) por mililitro (1).

El RNA del HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la

exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV y tiende a persistir mientras dure la infección por el HCV; sin embargo, en los pacientes con infección crónica por el HCV es posible que el RNA del HCV se detecte sólo de manera intermitente. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA del HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad multiplicativa en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el virus de la hepatitis C (1).

2.2 Patogenia:

Las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivíricas contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada con la hepatitis C. Quizá la infección por el HCV de las células linfoides también participe en la moderación de la respuesta inmunitaria al virus (1).

En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de células citolíticas T restringidas al antígeno leucocítico humano (HLA) de clase I dirigidas contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína vírica no estructural. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no se corresponden adecuadamente con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso en pro de la participación, en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de las células T auxiliares CD4 activadas por virus, que a través de las citocinas que elaboran estimulan a las células T citotóxicas CD8 específicas de HCV. Las respuestas mencionadas al parecer son más intensas en sujetos que se recuperan del ataque de HCV que en quienes tienen infección crónica. Diversos alelos del HLA se han asociado con la hepatitis C de evolución limitada, aunque estas asociaciones no son de aplicación universal. Se ha prestado atención también a la inmunidad adaptativa; el establecimiento de una infección

persistente se correlaciona con la deficiencia de las respuestas inmunitarias adaptativas al HCV. Asimismo, está demostrado que las proteínas del HCV interfieren en la inmunidad innata al ocasionar bloqueo de las respuestas de interferón tipo 1 e inhibir la señalización de interferón y de las moléculas efectoras en la cascada de señalización del interferón. También se ha demostrado que contribuyen a limitar la infección por HCV las células citocidas del sistema inmunitario innato, que entran en función cuando no se expresan en grado suficiente las moléculas de HLA de clase 1 necesarias para la inmunidad adaptativa satisfactoria. Se debe notar que el surgimiento de la diversidad de cuasiespecies víricas sustanciales permite al virus evadir los intentos del hospedador de contener inmunitariamente la infección por virus de hepatitis C (HCV). Por último, se ha invocado la reactividad cruzada entre los antígenos víricos (HCV NS3 y NS5A) y los autoantígenos del hospedador (citocromo P450 2D6) para explicar la relación entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos al antígeno microsoma) hepato-renal (*liver-kidney microsomal*, LKM) (anti-LKM) (1).

2.3 Epidemiología:

Se estima que aproximadamente 160 millones de personas, es decir, un 2.35% de la población mundial, sufren infección crónica por VHC (2). Las estimaciones actuales indican que hay entre 7,3 y 8,8 millones de personas infectadas por el VHC en la unión europea, es decir, el doble de lo que se estima habían en 1997 (4). Globalmente, la prevalencia del VHC en los diversos países europeos oscila entre el 0.4% y el 3.5%, con amplias diferencias geográficas y unas tasas más altas en el Sur y en el Este (5-7).

La búsqueda sistemática de HBsAg en donantes de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios del decenio de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante ese decenio, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir

sangre procedente de donantes altruistas analizada para identificar HBsAg era de casi 10% para cada paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaban como hepatitis "no A, no B" tomando como base criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B (7).

En los pacientes que precisaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30 por ciento (5). Durante el decenio de 1980, la autoexclusión voluntaria como donantes de sangre de las personas con factores de riesgo para el SIDA y la introducción del análisis de anti-VIH en los donantes redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites inferiores a 5% (4). A finales del decenio de 1980 y comienzos del de 1990 la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B (aminotransferasa de alanina) y anti-HBc, que identifican donantes de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis asociada a transfusiones (1). Un análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 puso de manifiesto que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido desde una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) hasta 1.5% por paciente (0.19% por unidad) tras introducir los marcadores indirectos y a 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación (1).

La introducción de los análisis anti-HCV de segunda generación redujo la frecuencia de hepatitis C relacionada con transfusiones a niveles casi imperceptibles, uno en 100 000 y estos logros se complementaron con la aplicación de pruebas de PCR automatizadas en sangre donada para determinar RNA de HCV, lo cual ha traído consigo una disminución en el riesgo de la infección con HCV por transfusiones a uno en 2.3 millones de

transfusiones. Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse por medio de otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis (4).

Aunque la frecuencia de hepatitis C secundaria a transfusión disminuyó gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia global de la hepatitis C permaneció estable hasta comienzos del decenio de 1990, momento a partir del cual la frecuencia global disminuyó 80%, paralelamente a la disminución del número de nuevos casos entre los adictos a drogas por vía intravenosa. Después la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV del colectivo de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (IG) para uso intravenoso, aunque no intramuscular (1). Los datos serológicos de infección por HCV se presentan en 90% de los pacientes con un antecedente de hepatitis relacionada con transfusiones (casi todos ocurrieron antes de 1992, cuando se introdujeron los análisis para detección de HCV de segunda generación); en los hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de la coagulación; en los usuarios de drogas intravenosas; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádicas que carecen de factores de riesgo identificables; en 0.5% de los donadores de sangre voluntarios (1).

En gran parte de los países se detectan frecuencias similares de infección por HCV, es decir, 170 millones de personas infectadas, pero en algunos, como Egipto, hay una prevalencia extraordinariamente grande de infección por HCV y en él están infectadas más de 20% de las personas en algunas ciudades. La elevada frecuencia en Egipto es atribuible a uso de equipo contaminado en procedimientos médicos y a prácticas de inyección riesgosas. En Estados Unidos, los afro estadounidenses y los mexico estadounidenses tienen mayores frecuencias de infección por HCV que los blancos. Entre 1988

y 1994, los varones adultos de 30 a 40 años tuvieron la prevalencia más alta de infección por HCV (2). Por consiguiente, pese a una reducción de 80% en las nuevas infecciones por HCV durante el decenio de 1990, la prevalencia de la infección por HCV en la población fue mantenida por una cohorte envejecida que había adquirido sus infecciones 20 o 30 años antes, durante los decenios de 1960 y 1970, como resultado predominante de la autoinoculación con drogas. La hepatitis C comprende 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado y se estima que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos (7).

La distribución de los genotipos de HCV varía en las diferentes partes del mundo. En todo el mundo, el genotipo 1 es el más común. En Estados Unidos, el genotipo 1 contribuye con 70% de las infecciones por HCV, en tanto que los genotipos 2 y 3 contribuyen al 30% restante; entre los afros estadounidenses, la frecuencia del genotipo 1 es aún más alta, es decir, de 90%. El genotipo 4 predomina en Egipto; el genotipo 5 está ubicado en Sudáfrica y el genotipo 6 en Hong Kong (7).

El CHV es un virus RNA de cadena positiva, caracterizado por una elevada heterogenicidad se secuencias. Se han descrito siete genotipos del VHC, designados con números 1 a 7, y una gran cantidad de subtipos (7). Los genotipos y subtipos (que se identifican con letras minúsculas) difieren entre si en alrededor de un 30% y 20% de sus secuencias, respectivamente. El genotipo 1 es el de mayor prevalencia en todo el mundo, con un porcentaje superior al del subtipo 1b en Europa y del 1ª en los EEUU. El genotipo 3a es el de mayor prevalencia en los usuarios de drogas intravenosas en Europa. Este grupo esta experimentando actualmente un aumento de la incidencia y la prevalencia de las infecciones del CHV genotipo 4. El genotipo 2 se observa en agrupaciones de casos en la región mediterránea, mientras que los genotipos 5 y 6 son poco frecuentes en Europa (8). El nuevo genotipo 7 se identifico en pacientes de Canadá y Bélgica, posiblemente infectados en

áfrica central (9).

La mayoría de los donantes asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra CHV y aproximadamente 20 a 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponden a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donantes de sangre con esas características recordaron haber seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó cuidadosamente (10).

Por ser una infección transmitida por la sangre, el HCV se puede transmitir también por vía sexual y perinatal; sin embargo, ambos modos de transmisión son ineficaces en el caso de la hepatitis C. Aunque de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refieren un posible contagio sexual, la mayor parte de los estudios no han podido demostrar la transmisión sexual de este microorganismo. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha estimado en casi 5%, tasas muy por debajo de las que se observan en las infecciones por VIH y HBV. Además, la transmisión sexual parece estar limitada a subgrupos como las personas con múltiples parejas sexuales y con enfermedades de transmisión sexual; la transmisión de la infección por el HCV es rara entre las parejas sexuales estables y monógamas. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por el HCV entre una madre infectada y su hijo (10).

La infección de los trabajadores sociales no es notablemente más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección a través de punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor de 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara. La amplia cobertura de los programas de reducción de daño (tratamiento sustitutivo de opiáceos, programas de intercambio de agujas) puede reducir la incidencia CHV en la comunidad usuaria de drogas intravenosa (10). Otras conductas invasivas, como los tatuajes o la acupuntura, realizados con materiales poco seguros están relacionados también en transmisiones ocasionales CHV. El riesgo de

transmisión perinatal y heterosexual es bajo (11). Otros grupos que presentan frecuencia creciente de infección por HCV son los pacientes en hemodiálisis y los receptores de trasplantes de órganos, así como los que necesitan transfusiones a causa de la quimioterapia para el tratamiento del cáncer. En los individuos inmunodeprimidos, los valores de anti-HCV pueden ser indetectables y para establecer el diagnóstico tal vez sea necesario recurrir a la determinación del RNA del HCV (11).

Aunque los nuevos casos agudos de hepatitis C son raros, son frecuentes los casos de nuevo diagnóstico entre personas por lo demás sanas que experimentaron brevemente con la administración de drogas por vía intravenosa dos o tres decenios antes. Estos casos pasan inadvertidos durante años, hasta que son descubiertos por pruebas de detección de laboratorio realizadas como parte de un examen médico sistemático para adquirir un seguro o cuando van a donar sangre. La hepatitis aguda C rara vez es grave, y produce síntomas en un 10% a 50% de los casos. En Europa, la infección por VHC es responsable de alrededor de un 10% de los casos de hepatitis aguda (12). La incidencia de infecciones agudas por VHC ha disminuido y actualmente es de alrededor de 1/100.000 al año, aunque esta cifra constituye probablemente una infravaloración ya que se refiere principalmente a los pacientes sintomáticos (12).

La progresión a una infección persistente o crónica se produce en alrededor de tres cuartas partes de los casos, se ve influida por el genotipo IL28B, y se asocia a una hepatitis crónica en un grado variable y muestra porcentajes variables de progresión a la cirrosis. Tan solo excepcionalmente se produce una eliminación espontánea de la infección en el estadio crónico. La hepatitis crónica C evoluciona hacia la cirrosis a lo largo de varias décadas. En promedio, un 10% a 20% de los pacientes desarrollan cirrosis a lo largo de un periodo de 20–30 años de infección (13). En un metaanálisis de estudios transversales de pacientes usuarios de drogas intravenosas con infección por VHC, la prevalencia de la cirrosis a 20 años fue del 15% (14). Una vez en el

estadio cirrótico, el riesgo de desarrollar un CHC es de aproximadamente un 1% a 5% al año. Los pacientes a los que se ha diagnosticado un CHC tienen una probabilidad de muerte del 33% durante el primer año siguiente al diagnóstico (15). En Europa, y en función de la proporción relativa de pacientes con infección por virus de la hepatitis B (VHB) en la misma zona geográfica, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en los pacientes con cirrosis oscila entre el 11% y el 61% (16). De igual modo, la prevalencia de los anticuerpos anti-VHC en pacientes con CHC oscila entre el 18% y el 64% (16). Globalmente, la tasa de mortalidad estandarizada en los individuos anti-VHC-positivos oscila entre 1,6 y 4,5, y fue de hasta 25 en un reciente estudio realizado en Escocia (17). Se ha estimado que, en los países en los que el consumo de drogas inyectadas constituye el principal factor de riesgo para la infección por VHC, un 20% a 25% de las muertes que se producen en individuos con infección por VHC se deben a la hepatopatía y un 15% a 30% se deben a causas relacionadas con las drogas, aunque el riesgo de muerte atribuible varía y está relacionado con la edad (18).

Además de la carga que supone para la asistencia sanitaria la monoinfección por VHC, Europa tiene una población considerable de personas con coinfección por VHC/VIH. Aunque representan un pequeño porcentaje del total de individuos VHC-positivos, esta población tiende a presentar una lesión hepática más avanzada y (hasta la fecha) ha mostrado unas tasas de respuesta al tratamiento antiviral desalentadoras (19).

La progresión de la hepatitis C a la cirrosis es muy variable, y depende de la presencia de cofactores capaces de acelerar el proceso fibrótico. Los cofactores demostrados para la progresión a la fibrosis son la edad avanzada en el momento de la infección, el sexo masculino, el consumo crónico de alcohol, la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2, y la inmunosupresión (como la que se produce después del trasplante de un órgano sólido y en la infección por VIH no tratada). Es importante señalar que, a pesar de la lenta progresión de la enfermedad producida por el VHC a lo

largo de los primeros 20 años de la infección, la edad avanzada puede acelerar la progresión a la fibrosis (19). Fumar tabaco puede aumentar la inflamación y acelerar la fibrosis (20). De igual modo, el consumo diario de cannabis se ha asociado a una fibrosis hepática más avanzada, aunque algunos datos recientemente publicados han puesto en duda tal asociación (21). El consumo de café se asocia a una menor actividad inflamatoria, menos fibrosis avanzada y una reducción del riesgo de desarrollar un CHC (22-24). Por todas las razones citadas, la modificación de los cofactores constituye una piedra angular en el tratamiento del VHC. Una consideración adicional es el hecho de que muchos de esos cofactores pueden reducir también la tasa de respuesta al tratamiento basado en interferón (IFN) (24).

En Guatemala en un estudio realizado en una población de 100 pacientes del Hospital Roosevelt divididos en dos grupos: 50 pacientes con diagnóstico de alcoholismo crónico sin evidencia de cirrosis y 50 pacientes con diagnóstico de cirrosis, la positividad del anti-HCV estuvo presente en el 6% del grupo de alcohólicos y 12% en el grupo de cirróticos, en dos pacientes cirróticos se encontró también positividad también para el virus de la hepatitis B. En ese estudio se concluyó que existe una relación significativa entre el virus de la hepatitis C como factor asociado o causal de daño hepático cirrótico presente en pacientes cirróticos o alcohólicos crónicos (25).

2.4 Tratamiento actual:

El objetivo principal del tratamiento del VHC es la curación de la infección, que generalmente se asocia a la resolución de la hepatopatía en los pacientes sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis continúan teniendo un riesgo de complicaciones con peligro para la vida, aunque con una frecuencia inferior, incluso después de erradicada la infección viral. La infección se cura en más del 99% de los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como un RNA de VHC indetectable 24 semanas después de finalizado el tratamiento. Hasta el año 2011, la combinación de interferón- α pegilado (IFN- α pegilado) y ribavirina (a la que se designa en

adelante como PegIFN/RBV) fue el tratamiento aprobado para la hepatitis crónica C (24). Con dicho tratamiento, los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 presentaban tasas de RVS de aproximadamente un 40% en Norteamérica y del 50% en Europa Occidental. Se alcanzaron tasas de RVS superiores en los pacientes con infección por VHC de los genotipos 2, 3, 5 y 6 (hasta un 80%, y mejores para el genotipo 2 que para los genotipos 3, 5 y 6) y se obtuvieron tasas de RVS intermedias en los pacientes con el VHC de genotipo 4 (7).

En 2011 se autorizó el uso de telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC) para la infección por el VHC de genotipo 1. Estos dos fármacos son antivirales de acción directa (AAD) de primera generación, y ambos van dirigidos a la serina proteasa NS3/4A del VHC, por lo que se les denomina inhibidores de proteasa (IP), es decir, tanto TVR como BOC deben administrarse en combinación con PegIFN/RBV. Estas pautas de terapia triple han resultado eficaces en pacientes que no han recibido tratamiento previo y en pacientes que ya han sido tratados, incluidos los pacientes sin ninguna respuesta previa a la terapia doble de PegIFN/ RBV. Existen otros AAD que se encuentran en diferentes fases de desarrollo clínico, algunos de los cuales van dirigidos contra el VHC de genotipo 1 y también a otros genotipos. Entre los fármacos en fase de investigación se encuentran los inhibidores de la serina proteasa NS3/4A de segunda generación, los inhibidores nucleósidos/nucleótidos y no nucleósidos de la RNA polimerasa dependiente del RNA de VHC y los inhibidores de NS5A. Además, los fármacos antivirales dirigidos contra el huésped (ADH), como los inhibidores de ciclofilina, actúan de forma específica sobre funciones de la célula huésped que participan en el ciclo de vida del VHC (26).

Las nuevas estrategias terapéuticas tienen como objetivo alcanzar una mayor eficacia, una actividad pangenotípica, una menor duración del tratamiento, una mayor facilidad de administración y una mejora de la tolerabilidad y la adherencia de los pacientes al tratamiento (26). Es muy

probable que las pautas de tratamiento que no usan IFN o reducen su uso, con o sin ribavirina, y que están siendo evaluadas en ensayos clínicos, se introduzcan en la práctica clínica en pocos años. Las decisiones acerca de la necesidad y el momento adecuado para aplicar el tratamiento antiviral deberán tomarse teniendo en cuenta este rápido cambio que se está produciendo (27).

2.5 Diagnóstico:

El diagnóstico de la infección aguda y crónica por el VHC se basa en la detección del RNA de VHC con un método molecular sensible (límite inferior de detección < 15 unidades internacionales [UI]/ ml). Los anticuerpos anti-VHC son detectables mediante un enzimoimmunoanálisis (EIA) en la inmensa mayoría de pacientes con infección por VHC, pero los resultados del EIA pueden ser negativos en la fase inicial de la hepatitis aguda C y en los pacientes con una profunda inmunosupresión. Tras la eliminación del virus espontánea o inducida por el tratamiento, los anticuerpos anti-VHC persisten sin que haya RNA de VHC pero pueden reducirse y acabar desapareciendo en algunos individuos (28,29).

El diagnóstico de la hepatitis aguda C tan solo puede realizarse de manera fiable si se puede documentar una seroconversión a anticuerpos anti-VHC, puesto que no existe ningún marcador serológico que demuestre que la infección por VHC se encuentra en la fase aguda. Alrededor de un 50% de los pacientes con hepatitis aguda C serán anti-VHC-positivos en el momento del diagnóstico. En tales casos, puede sospecharse una hepatitis aguda C si los signos y síntomas clínicos son compatibles con una hepatitis aguda C (alanina aminotransferasa [ALT] > 10 × el límite superior de la normalidad, ictericia) en ausencia de antecedentes de hepatopatía crónica u otras causas de hepatitis aguda, y/o si puede identificarse un origen reciente probable de transmisión. En todos los casos, puede detectarse el RNA de VHC durante la fase aguda, aunque puede haber periodos breves de RNA de VHC indetectable (30).

El diagnóstico de hepatitis crónica C se basa en la detección tanto de anticuerpos para el VHC como de RNA de VHC en presencia de signos de hepatitis crónica, sea por elevación de aminotransferasas, sea por las observaciones histológicas. Dado que en los casos de infección por VHC contraída de forma reciente la eliminación espontánea del virus es muy poco frecuente después de entre cuatro y seis meses de infección, puede establecerse un diagnóstico de hepatitis crónica C después de ese periodo de tiempo (30).

2.6 Objetivos del tratamiento:

El objetivo del tratamiento es erradicar la infección por VHC con objeto de prevenir las complicaciones de la enfermedad hepática y extrahepática asociada al VHC, incluida la necroinflamación hepática, fibrosis, cirrosis, CHC y muerte. El criterio de valoración del tratamiento es la RVS, que se define por un RNA de VHC indetectable 24 semanas después del final del tratamiento, según lo indicado por un método molecular sensible con un límite inferior de detección < 15 UI/ml (RVS24). Los estudios de seguimiento a largo plazo han puesto de manifiesto que una RVS corresponde a una curación definitiva de la infección por VHC en más del 99% de los casos (30). La validez del uso del RNA de VHC indetectable a las 12 semanas del final del tratamiento (RVS12) ha sido aceptada por las autoridades reguladoras de EEUU y Europa, dado que su coincidencia con la RVS24 es del 99% (31). Esta concordancia deberá ser validada más ampliamente en los ensayos clínicos en curso (31).

2.7 Indicaciones de tratamiento:

En todos los pacientes con hepatopatía crónica compensada asociada al VHC no tratados con anterioridad que deseen recibir tratamiento y que no presenten contraindicaciones para ello, debe considerarse la posibilidad del tratamiento. El tratamiento debe programarse, y no debe aplazarse, en los pacientes con fibrosis avanzada (puntuación METAVIR F3 a F4) y en los que

presentan manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas (crioglobulinemia sintomática o nefropatía por inmunocomplejos de VHC). En los pacientes con una fibrosis mínima o nula, el momento de aplicación del tratamiento es discutible, y puede aplazarse a la espera de que se desarrollen y aprueben nuevas terapias. La decisión de aplazar el tratamiento de un paciente concreto debe tener en cuenta también las preferencias y prioridades del paciente, la evolución natural y el riesgo de progresión de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la edad del paciente. Los pacientes en los que se aplaze el tratamiento deben ser evaluados de forma regular para identificar posibles signos de progresión, reconsiderar la indicación del tratamiento y comentar los nuevos tratamientos a medida que aparezcan (31).

En los pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 en los que no se ha logrado erradicar el VHC con el tratamiento previo con PegIFN/RBV o con una combinación de IFN- α no pegilado y ribavirina debe contemplarse el posible uso de una terapia triple basada en IP. En este contexto, la terapia triple produce tasas de RVS del 29% al 88%, según cuál sea el tipo de falta de respuesta previa y la fase de la hepatopatía. Un nuevo tratamiento con PegIFN/RBV, sin la adición de un IP, se asocia a unas tasas de RVS bajas (31).

En los pacientes con VHC de otros genotipos distintos del 1 en los que ha fallado un tratamiento previo basado en IFN- α puede contemplarse un tratamiento con PegIFN/RBV con una evaluación cuidadosa de factores como la idoneidad del tratamiento previo y el estadio de la hepatopatía. La decisión de tratar o esperar debe tener en cuenta también la probable disponibilidad de nuevos fármacos antivirales (31).

2.8 Contraindicaciones:

El tratamiento de la hepatitis crónica C con pautas que contengan PegIFN/RBV tiene una contraindicación absoluta en los siguientes grupos de

pacientes: depresión no controlada, psicosis o epilepsia; mujeres embarazadas o parejas que no desean utilizar una anticoncepción suficiente; enfermedades médicas simultáneas graves; hepatopatía descompensada (si bien el tratamiento de los pacientes con hepatopatía avanzada cuyos parámetros superen las recomendaciones establecidas puede ser viable en centros con experiencia y bajo vigilancia (31).

2.9 Posología:

El IFN- α 2a pegilado debe usarse a la dosis de 180 μ g/semana, mientras que el IFN- α 2b pegilado se emplea en dosis basadas en el peso de 1,5 μ g/kg/semana. En la terapia triple, la dosis de ribavirina debe ser de 1000–1200 mg/día en función del peso corporal para el IFN- α 2a pegilado, y de 800–1400 mg/día en función del peso corporal para el IFN- α 2b pegilado. La dosis de TVR es de 750 mg/cada 8 h, aunque en un ensayo clínico recientemente presentado se ha observado que la administración cada 12 horas (1125 mg cada 12 horas) no tiene una eficacia inferior a la de la pauta de tratamiento autorizada (750 mg cada 8 horas) (32). La dosis de BOC es de 800 mg/cada 7–9 h. Ambos IP deben tomarse con la comida. Cada dosis de TVR debe tomarse con un tentempié que contenga 20 g de grasas. En los estudios de fase III, el tratamiento con TVR se asoció al de IFN- α 2a pegilado, mientras que el tratamiento con BOC se estudió con los dos IFN pegilados. En un estudio aleatorizado, el tratamiento con TVR alcanzó unas tasas de RVS equivalentes cuando se utilizó con cualquiera de estos dos IFN pegilados (33).

En pacientes con infección por VHC de los genotipos 2 y 3, se alcanzó una RVS en los ensayos fundamentales de registro en el 76% y 82% de los casos con el empleo de IFN- α 2a pegilado más ribavirina y con IFN- α 2b pegilado más ribavirina, respectivamente. En algunos estudios realizados en la práctica clínica real recientemente publicados, se han descrito tasas de RVS inferiores para la infección por el genotipo 3 (34, 35). Los pacientes con el VHC de genotipo 4 estuvieron infrarrepresentados en los ensayos fundamentales de registro de PegIFN/ RBV. En consecuencia, la mayoría de

los datos sobre las tasas de RVS proceden de estudios posteriores. Las tasas de RVS descritas van del 43% al 70% con la pauta de tratamiento de 48 semanas con IFN- α pegilado más ribavirina en dosis ajustadas según el peso. Algunos estudios han indicado unas tasas de RVS inferiores en los pacientes de origen europeo con el VHC de genotipo 4, en comparación con los pacientes de otras áreas geográficas (36). En los pacientes con infecciones por el VHC de los genotipos 2, 3, 4, 5 o 6, la pauta de tratamiento estándar consiste en la combinación de uno u otro IFN- α pegilado con ribavirina. El IFN- α 2a pegilado debe usarse a la dosis de 180 μ g/semana, mientras que el IFN- α 2b pegilado se emplea en dosis basadas en el peso de 1,5 μ g/kg/semana (35).

La dosis de ribavirina depende del genotipo del VHC. Los pacientes con infecciones por el VHC de los genotipos 4, 5 o 6 deben recibir un tratamiento con dosis de ribavirina ajustadas según el peso, es decir, 15 mg/kg de peso corporal. Los pacientes con infecciones por los genotipos 2 y 3 pueden ser tratados con una dosis fija de 800 mg de ribavirina al día, pero los que tienen un índice de masa corporal (IMC) superior a 25 o presentan factores de riesgo basales que sugieren una baja capacidad de respuesta (resistencia a la insulina, síndrome metabólico, fibrosis grave o cirrosis, edad avanzada) deben recibir dosis de ribavirina ajustadas según el peso. No hay ninguna indicación para el uso de IP de primera generación en pacientes con infecciones por el VHC de genotipos distintos al 1(31).

2.10 Supervisión del tratamiento:

La supervisión de la eficacia del tratamiento se basa en determinaciones repetidas de los niveles de RNA de VHC. Debe utilizarse un método de análisis sensible y exacto, con un rango de cuantificación dinámico amplio. Debe utilizarse el mismo método de análisis, a poder ser del mismo laboratorio, en cada paciente individual, para la determinación del RNA de VHC en diferentes momentos, con objeto de asegurar la consistencia de los resultados (37-39). Para supervisar la eficacia del tratamiento y orientar las

decisiones o la duración del tratamiento, las determinaciones del nivel de RNA de VHC deben realizarse en momentos específicos a lo largo del tiempo. Solamente deben realizarse determinaciones en el caso de que el resultado de estas vaya a tener alguna influencia en la pauta de tratamiento, es decir, si el resultado determinara que debe abandonarse el tratamiento (reglas de futilidad), que el tratamiento puede acortarse (tratamiento guiado por la respuesta) o que el tratamiento ha tenido éxito (evaluación de la RVS al final del tratamiento y después del tratamiento)(38).

En la terapia doble, deben determinarse los niveles de RNA de VHC en la situación inicial, en la semana 4, en la semana 12, en la semana 24, al final del tratamiento, y 12 o 24 semanas después del final del tratamiento, con objeto de evaluar la RVS. En la terapia triple con BOC, debe determinarse el RNA de VHC en las semanas 4, 8, 12, 24, al final del tratamiento, y a 12 o 24 semanas después del final del tratamiento. Para el tratamiento con BOC, tanto aquí como en otros lugares de la guía, el momento indicado para la cuantificación del RNA se indica mediante las semanas transcurridas tras el inicio del periodo de preinclusión con la terapia doble. En la terapia triple con TVR (suponiendo en este caso que no hay un periodo de preinclusión con terapia doble), el RNA de VHC debe determinarse en las semanas 4, 12, 24, al final del tratamiento, y a las 12 o 24 semanas después del final del tratamiento (31).

En los pacientes tratados con la terapia doble, puede utilizarse como guía para la toma de decisiones basadas en la respuesta virológica durante el tratamiento el valor inicial bajo o alto de RNA de VHC. En la actualidad no existe un consenso respecto a cuál es el nivel de RNA de VHC con mejor capacidad de discriminación, y las cifras oscilan entre 400.000 y 800.000 UI/mL (5,6–5,9 log₁₀ UI/ml) (31).

III. OBJETIVOS

3.1 General:

3.1.1 Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica tratados con Interferón y Ribavirina en la clínica de enfermedades infecciosas del hospital Roosevelt de enero 2008 a diciembre 2017.

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Identificar que porcentaje de pacientes con diagnóstico de hepatitis C Crónica tratados con Interferón y Ribavirina alcanzan respuesta virológica sostenida.
- 3.2.2 Describir el comportamiento de los índices de fibrosis de pacientes tratados con Interferón y Ribavirina con diagnóstico de hepatitis C Crónica.
- 3.2.3 Describir el comportamiento de las cargas virales de pacientes tratados con Interferón y Ribavirina y catalogar la respuesta virológica en función de estas.

IV. MATERIALES Y METODOS

4.1 Tipo de Estudio:

Estudio descriptivo transversal de series de casos.

4.2 Unidad de análisis:

La unidad de análisis de este estudio comprendió todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis c tratados con interferón y Ribavirina en el Hospital Roosevelt durante el periodo del año 2008 al año 2017.

4.3 Población y muestra:

Todos los pacientes con hepatitis C crónica tratados con interferón y Ribavirina en la clínica de enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt de enero 2008 a diciembre 2017, no se realizó cálculo de muestra ya que se tomó la población total.

4.4 Criterios de Inclusión y Exclusión:

4.4.1 Criterios de Inclusión

- Todos los pacientes con diagnóstico de Hepatitis C Crónica tratados en la clínica de enfermedades infecciosas con interferón y Ribavirina.

4.4.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con enfermedades concomitantes (VIH, Hepatitis B).
- Pacientes quienes no cuenten con un seguimiento completo.
- Pacientes perdidos en el seguimiento o que no termino el tratamiento.

4.5 Operacionalización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Cantidad de años que tiene un paciente	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
Leucocitos	Células multipotenciales producidas en la médula ósea, conocidas como células madre hematopoyéticas.	Cantidad de glóbulos blanco obtenidos del instrumento	Cuantitativa Continua	Razón	K/ul
Plaquetas	pequeñas células que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos dañados.	Cantidad de plaquetas obtenidas del instrumento	Cuantitativa Discreta	Razón	K/ul
AST	Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Enzima que valores se obtendrán de la química sanguínea	Cuantitativa Continua	Razón	U/l
ALT	es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor	Enzima que valores se obtendrán de la	Cuantitativa Continua	Razón	U/l

	medida en los riñones, corazón y músculos	química sanguínea			
GGT	La GGT es una enzima que se produce en varios tejidos corporales, principalmente en el hígado y la vesícula.	Enzima que valores se obtendrán de la química sanguínea	Cuantitativa Continua	Razón	U/l
Fosfatasa alcalina	Es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos.	Proteína que valores se obtendrán de la química sanguínea	Cuantitativa Continua	Razón	U/l
Alfa feto proteína	Glicoproteína considerada como un marcador oncofetal, cuya aplicación se ha demostrado en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma hepatocelular	Proteína que valores se obtendrán de la química sanguínea	Cuantitativa Continua	Razón	Ng/ml
Carga Viral	Es el término empleado para referirse a la cantidad de VIH en sangre.	Cantidad del virus obtenida del instrumento de recolección de datos	Cuantitativa Continua	Razón	UI/ml
Bilirrubinas	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la	Valores de bilirrubina	Cuantitativa	Razón	Mg/dl

	degradación de la hemoglobina.	obtenidos del instrumento de recolección.	Continua		
Genero	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Se identificará masculino y femenino	Cualitativa	Nominal	Masculino / Femenino
Genotipo	Conjunto de los genes que existen en el núcleo celular del tipo de virus.	Se obtendrán los genotipos de los expedientes clínicos	Cualitativa Discreta	Ordinal	Secuencia genética VHC
Vía de transmisión	Es el mecanismo por el que una enfermedad transmisible pasa de un hospedero a otro	Se obtendrán los datos del tipo de transmisión que tuvieron los pacientes	Cualitativa Discreta	Nominal	Sexual Vertical Accidente laboral Transfusión Desconocido
Consumo de drogas	Sustancias que hacen experimentar estados de lucidez y oscuridad mental, de excitación o de relajamiento en el ánimo, de euforia o pasividad y abulia a quien las ingiere	Se obtendrán los datos de consumo de drogas de pacientes con hepatitis C	Cualitativa Discreta	Nominal	Alcohol Tabaco Cocaína Crack Otro.

Retratamiento	Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona que previamente ya cumplió una medida terapéutica establecida.	Se obtendrán los datos de los pacientes que previamente se les había brindado tratamiento	Cualitativa Discreta	Nominal	Si/No
Índice de Fib4	Método para determinar la cantidad de fibrosis en el hígado de pacientes con infección del virus de hepatitis C, utiliza 4 variables: la edad, dos enzimas hepáticas llamadas transaminasas: ALT (o TGP) y AST (o TGO) y el recuento de plaquetas.	Se evaluará la escala en los pacientes tratados obteniéndola del instrumento de recolección.	Cualitativa Discreta	Ordinal	Sin fibrosis Zona intermedia Fibrosis significativa
APRI	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST) para la predicción de fibrosis hepática.	Se obtendrán los datos del instrumento de recolección.	Cualitativa Discreta	Ordinal	Fibrosis improbable fibrosis significativa posible cirrosis posible
Respondeedor	Nivel indetectable de carga viral en la semana 24 y un	Cantidad de carga viral de VHC en	Cuantitativa Continua	Razón	UI/ml

	mantenimiento hasta el final del tratamiento	control des de tratamien to			
No responded or	Disminución de menos de 2 log ₁₀ UI/ml del nivel de carga viral de VHC respecto al valor inicial a las 12 semanas de tratamiento	Cantidad de carga viral de VHC en control des de tratamien to	Cuantitativa Continua	Razón	UI/ml

4.6 Proceso de selección de muestra:

4.6.1 Técnica

Se utilizó la técnica de observación sistemática la cual consistió en realizar vigilancia a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que se encontraran en tratamiento con Interferón Ribavirina en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, revisando continuamente el registro médico que fue tomado como unidad de análisis.

4.6.2 Procedimientos

Se presentó el estudio a las autoridades hospitalarias y comités de docencia correspondientes, para solicitar autorización para realizar el estudio.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

Durante 12 meses, se observaron y revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes que se encontraban bajo tratamiento con Interferón y Ribavirina o que lo hubieran completado en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión descritos. 1 vez por semana se visitó la clínica de enfermedades infecciosas en busca de información sobre pacientes bajo tratamiento y respuestas virológicas obtenidas.

Para el análisis estadístico se utilizaron medias como medidas de tendencia central, se utilizaron desviación estándar como medida de dispersión para variables de razón, se tomó un valor P estadísticamente significativo <0.05 , se utilizaron rangos intercuantílicos como medida de dispersión.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para rangos asignados al comparar los percentiles de grados de fibrosis según las escalas FIB4 y APRI pre y pos tratamiento.

Se verificó que el paciente cumpliera con los requisitos de inclusión al estudio y se anotaron los datos en la hoja de recolección de datos. Si estos cumplían con los criterios de inclusión se procedió a realizar la caracterización del paciente.

4.8 Instrumentos

La hoja de recolección de datos fue de manera individual, de acuerdo con las variables y sus indicadores, estando estructurada en las siguientes partes:

- Datos Generales
- Caracterización Clínico-epidemiológica.
- Enfermedades concomitantes.
- Genotipo Viral.
- Dosis de Ribavirina.
- Dosis de Interferón.
- Vía de Transmisión.
- Tratamientos previos.
- Medicación concomitante.
- Cumplimiento de tratamiento (asistencia a citas).
- Días de tratamiento o tratamiento ya cumplido.
- Carga viral a las 4,8,12, 24 y 72 semanas de tratamiento.
- Paciente alcanzo remisión completa SI—NO.
- Semana en la cual alcanzo Remisión completa.
- Muerte o no del paciente marcando con una X en la casilla correspondiente de si o no.
- Diagnóstico principal.
- Comorbilidades de ingreso y adicionales durante la vigilancia del paciente.
- Esquema de Tratamiento utilizado.
- Hemograma sanguíneo.
- Niveles de AFP.
- Química Sanguínea.
- Índice de Fib4.
- Índice de APRI.

4.9 Aspectos éticos

- El estudio se clasificó de riesgo categoría I, no presentando ningún tipo de riesgo para el paciente
- La información fue recolectada y procesada en forma confidencial

V. RESULTADOS

Se realizó un estudio de tipo observacional analítico incluyendo un total de 14 pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica quienes recibieron tratamiento con Ribavirina e Interferón en la clínica de enfermedad infecciosas del Hospital Roosevelt durante el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre del año 2017.

Utilizando las cargas virales de inicio y los marcadores no invasivos de fibrosis hepáticas se evaluó la respuesta virológica al tratamiento y el grado de mejoría que presentaban estos pacientes, se procedió a realizar caracterización de los pacientes tratados (Tabla 1).

Se realizó una comparación de los datos laboratorios de inicio y al finalizar el tratamiento de todos los pacientes (Tabla 2).

La respuesta virológica se evaluó mediante las cargas virales de seguimiento, identificando que 10 pacientes presentaron respuesta virológica rápida representando el 71.4%, 2 pacientes con respuesta temprana lo que equivalió a un 85.7% de respuesta viral sostenida, de los pacientes que no respondieron al tratamiento 1 presento respuesta nula y otra recaída.

Dependiendo de la respuesta virológica se realizó una correlación con el grado de fibrosis mediante métodos no invasivos, encontrando las siguientes medias: no respondedores previo a tratamiento (FIB4: 2.28/ APRI:1.88), no respondedores posterior a tratamiento (FIB4: 2.62/APRI 1.9), respondedores previo a tratamiento (FIB4: 1.28/APRI 0.72), respondedores posterior a tratamiento (FIB4: 1.12/APRI 0.30).

Mediante la respuesta virológica de los pacientes se procedió a comparar los grados de fibrosis utilizando métodos no invasivos con la clasificación de APRI (tabla 5). Como método comparativo se utilizo también la clasificación de FIB4 (tabla 6).

De los 14 pacientes que fueron tratados 10 pacientes presentaban a la semana 4 carga viral indetectable, de los 4 pacientes restantes uno no presentó ninguna disminución, 2 pacientes presentaron RNA de VHC detectable a la semana 4 pero indetectable en la semana 12, la cual se mantuvo hasta el final del tratamiento y un paciente presentó disminución de la carga viral a indetectable en la semana 24, sin embargo, a la semana 48 y 72 presentó nuevamente un aumento de esta (Grafica 4).

TABLAS:

TABLA 1.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

		Media	DS
	Edad	44	12
	CV Inicio	1,922,527	2,335,192
		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	F	8	57.1%
	M	6	42.9%
Comorbilidades	Artritis_Reumatoidea	1	7.1%
	DM	2	14.3%
	Hepatocarcinoma	1	7.1%
	Hipotiroidismo	1	7.1%
	LES	1	7.1%
	No	8	57.1%
Transmisión	Desconocida	11	78.6%
	Sexual	2	14.3%
	Transfusión	1	7.1%
Procedencia	Alta Verapaz	1	7.1%
	Amatitlán	1	7.1%
	Baja Verapaz	1	7.1%
	El Progreso	1	7.1%
	Guatemala	9	64.3%
	Zacapa	1	7.1%
Genotipo	1	1	7.1%
	3	1	7.1%
	Desconocido	12	85.7%

DS: Desviación estándar, CV: Carga viral, DM Diabetes mellitus, LES: Lupus eritematoso sistémico.

FUENTE: Base de datos.

TABLA 2.
CARACTERIZACIÓN DE LOS HALLAZGOS DE LABORATORIOS PRE Y POST
TRATAMIENTO.

	Media Pre Tratamiento	Media Post Tratamiento	Valor p
Hemoglobina \bar{x} (DS)	14.5 (+/-1.9)	13.8 (+/-2.3)	0.116
Hematocrito \bar{x} (DS)	43.8 (+/- 5.8)	41.9 (+/-7.2)	0.113
Plaquetas \bar{x} (DS)	220 (+/- 59)	208.5 (+/- 55.9)	0.554
INR \bar{x} (DS)	1.2(+/- 0.1)	1.07 (+/-0.12)	0.05
TGO \bar{x} (DS)	88 (+/- 53)	41 (+/-44)	0.001
TGP \bar{x} (DS)	118 (*/-100)	41.9 (+/-54.3)	0.010
BT \bar{x} (DS)	.88 (+/- 0.47)	.67 (+/-0.24)	0.024
Albumina \bar{x} (DS)	4 (+/- 0.46)	4.25 (+/-0.49)	0.234
LDH \bar{x} (DS)	236 (+/- 41)	224.3 (+/-33.3)	0.124
BD \bar{x} (DS)	.54 (+/- 0.31)	.42 (+/-0.21)	0.011
FA \bar{x} (DS)	106.9 (+/- 45.5)	104.4 (+/- 44.2)	0.621
AFP \bar{x} (DS)	7.42 (+/- 9.68)	9.85 (+/-17.51)	0.549

FUENTE: base de datos.

TABLA 3.
TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA ALCANZADA POSTERIOR A
TRATAMIENTO

	Respuesta virológica						Valor p*
	No			Sí			
	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	
FIB4 Pretratamiento	2.10	2.28	2.45	.96	1.28	2.56	0.039
FIB4 Posttratamiento	2.45	2.62	2.78	.62	1.12	1.75	
APRI Pretratamiento	1.50	1.88	2.26	.38	.72	1.85	<0.001
APRI Posttratamiento	1.66	1.90	2.13	.21	.30	.47	

FUENTE: Base de datos.

TABLA 4.
COMPARACIÓN DEL GRADO DE FIBROSIS DE ACORDE A LA
CLASIFICACIÓN DE APRI Y FIB4 Y PACIENTES QUE ALCANZARON
RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA.

<i>Respuesta viroológica</i>	Frecuencia	Porcentaje
<i>Nula</i>	1	7.1%
<i>Recaída</i>	1	7.1%
<i>Respuesta rápida</i>	10	71.4%
<i>Respuesta temprana</i>	2	14.3%

FUENTE: Base de datos.

TABLA 5.
TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA Y GRADO DE FIBROSIS PRE Y POST
TRATAMIENTO SEGÚN CLASIFICACIÓN APRI

		Respuesta virológica							
		RN		RV		RVR		RVT	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
APRI Pre Tx.	Sin fibrosis	0	0.0%	0	0.0%	3	30.0%	1	50.0%
	Fibrosis leve	0	0.0%	0	0.0%	3	30.0%	0	0.0%
	Fibrosis moderada	0	0.0%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
	Fibrosis severa	0	0.0%	1	100.0%	1	10.0%	1	50.0%
	Cirrosis	1	100.0%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
APRI Post Tx.	Sin fibrosis	0	0.0%	0	0.0%	8	80.0%	1	50.0%
	Fibrosis leve	0	0.0%	0	0.0%	2	20.0%	1	50.0%
	Fibrosis moderada	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Fibrosis severa	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Cirrosis	1	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

RN: Respuesta Nula; RV: Recaída; RVR: Respuesta virológica Rápida; RVT: Respuesta virológica temprana

FUENTE: Base de datos.

TABLA 6.
TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA Y GRADO DE FIBROSIS PRE Y POST
TRATAMIENTO SEGÚN CLASIFICACIÓN FIB4

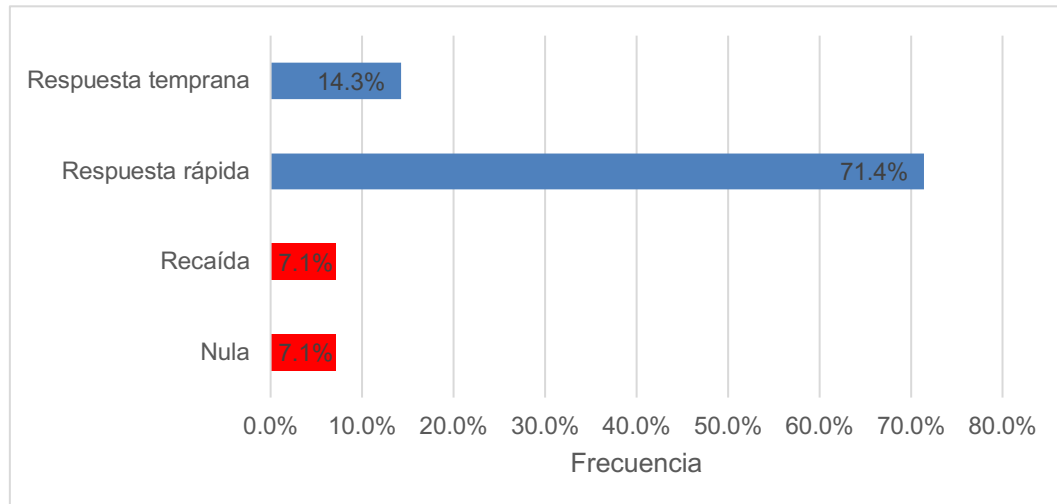
		Respuesta virológica							
		RN		RV		RVR		RVT	
		Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna	Recuento	% del N de columna
FIB4 Pre Tx.	Sin fibrosis	0	0.0%	0	0.0%	6	60.0%	1	50.0%
	Indeterminado	1	100.0%	1	100.0%	2	20.0%	1	50.0%
	Cirrosis	0	0.0%	0	0.0%	2	20.0%	0	0.0%
FIB4 Post Tx.	Sin fibrosis	0	0.0%	0	0.0%	7	70.0%	0	0.0%
	Indeterminado	1	100.0%	1	100.0%	3	30.0%	2	100.0%
	Cirrosis	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

RN: Respuesta Nula; RV: Recaída; RVR: Respuesta virológica Rápida; RVT: Respuesta virológica temprana

Fuente: Base de datos.

GRAFICA 1.

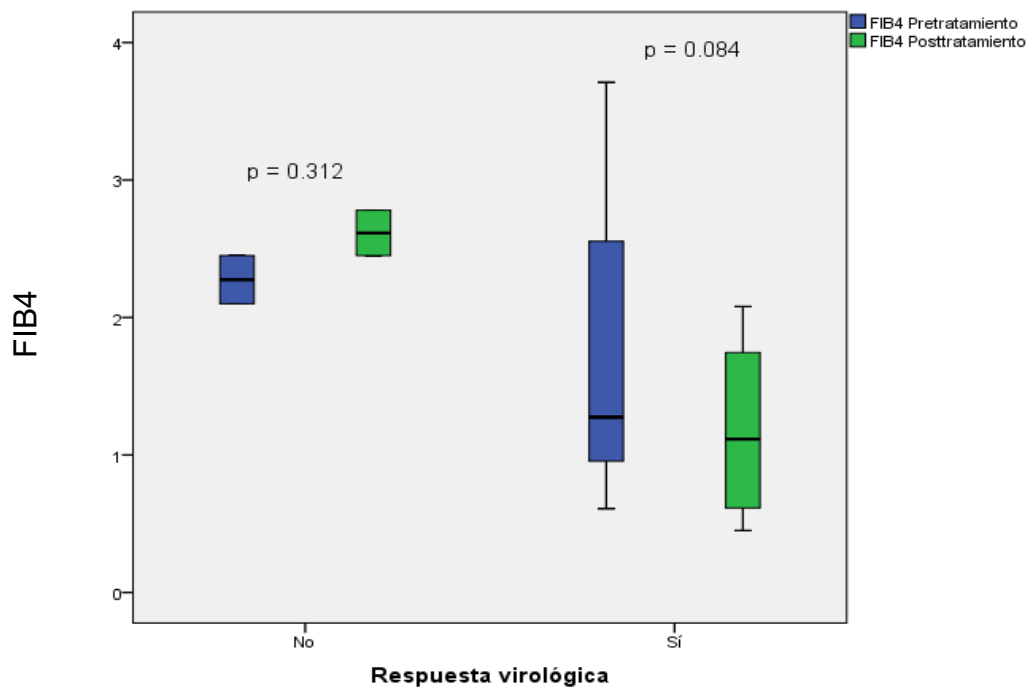
TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA



FUENTE: Base de datos.

GRAFICA 2.

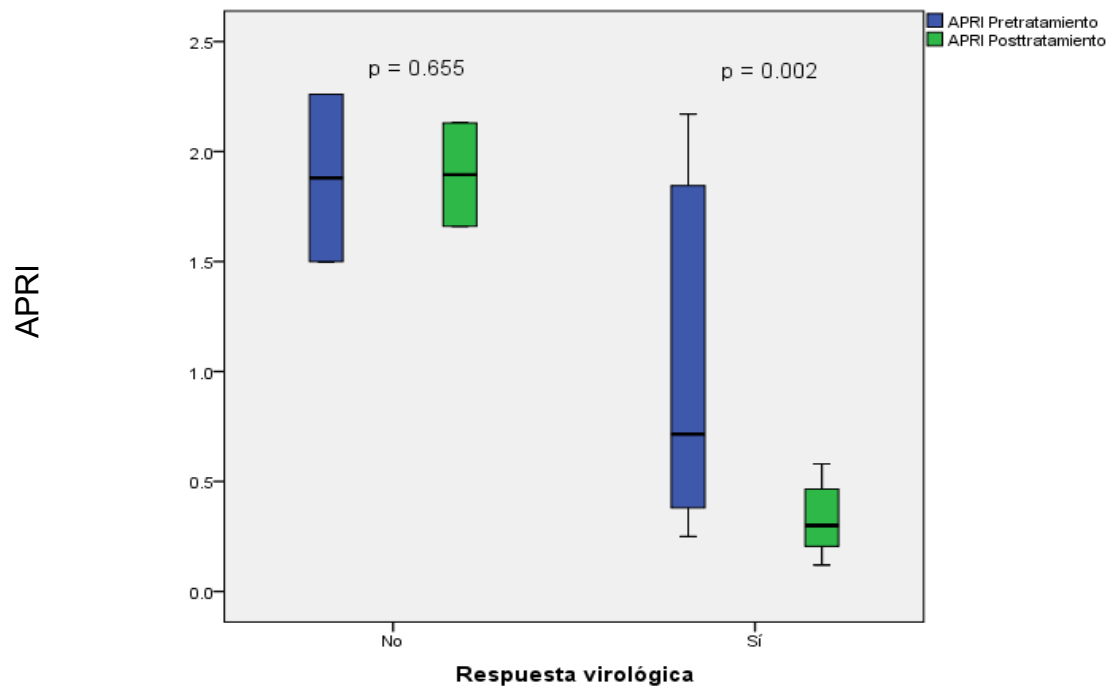
CORRELACIÓN RESPECTO AL TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA Y GRADO DE FIBROSIS PRE Y POST TRATAMIENTO SEGÚN CLASIFICACIÓN FIB4



FUENTE: Base de datos

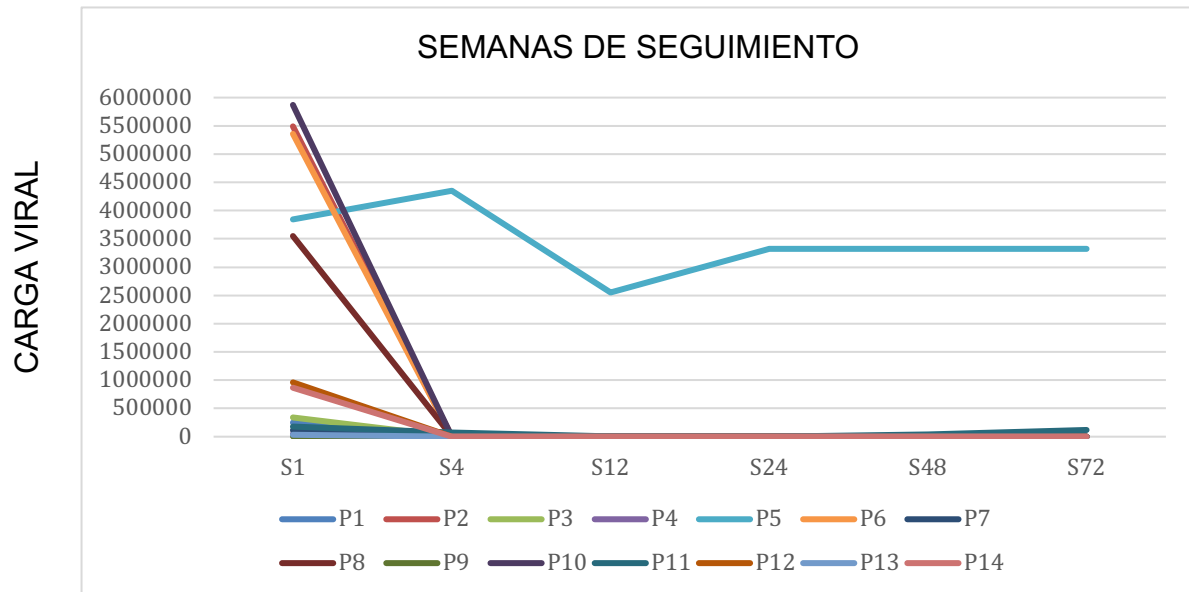
FIGURA 3.

CORRELACIÓN RESPECTO AL TIPO DE RESPUESTA VIROLÓGICA Y GRADO DE FIBROSIS PRE Y POST TRATAMIENTO SEGÚN CLASIFICACIÓN APRI



FUENTE: Base de datos

FIGURA 4.
EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL SEGÚN SEMANAS DE TRATAMIENTO



S: Semanas, P: Paciente

FUENTE: Base datos.

VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

El Hospital Roosevelt es un centro de referencia nacional de tercer nivel en el cual se atiende todo tipo de patologías, actualmente cuenta con la clínica de enfermedades infecciosas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” en donde se atienden diversas patologías, dicha clínica funciona de lunes a viernes de 7:00 am a 17:00 pm atendiendo una gran cantidad de pacientes con distintos padecimientos, dentro de los mismos se destaca la población con diagnóstico de hepatitis C la cual para el año 2018 era un aproximado de 138 pacientes, siendo este ultimo año cuando se introducen los nuevos antivíricos de acción directa convirtiéndose de esta manera en el primer centro a nivel nacional en contar con dichos medicamentos, sin embargo del año 2008 al 2017 se logro brindar tratamiento a un total de 14 pacientes mediante la administración de Ribavirina e Interferón, dichos medicamentos presentaban un alto costo por tratamiento por lo que los pacientes fueron cuidadosamente seleccionados; para la realización del presente trabajo se documentaron todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica tratados con Interferón y Ribavirina de enero 2008 a diciembre del año 2017 en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt.

Desde la aprobación del interferón alpha como primer tratamiento aprobado para la hepatitis C crónica en 1993, la evolución y accesibilidad a los mismos a tenido un impacto importante en países en vías de desarrollo, encontrado en el Hospital Roosevelt que del año 2008 al 2017 un total de 14 pacientes tratados con Interferón y Ribavirina siendo el genero femenino el de predominio con un 57.1%, dicho porcentaje se correlaciona con los pacientes en seguimiento actual de los cuales son 71 femeninos y 67 masculinos, estos pacientes se encuentran en espera a ser tratados con los nuevos antivíricos de acción directa, la edad media de los pacientes fue de 44 años (DS: 12) y la carga viral media de inicio fue de 1,922,527 (DS: 2,335,192), se cree actualmente que el genotipo de predominio en Guatemala es el tipo 1, sin embargo no se ha logrado establecer una adecuada caracterización del mismo, en el presente estudio únicamente 2 pacientes contaban con genotipo viral

uno para el genotipo 3 y otro para el genotipo 1, es de resaltar que los pacientes que responden mejor al tratamiento con interferón y Ribavirina son los pacientes con genotipo 2, lo que contrasta con los antiviricos disponibles actualmente en el Hospital Roosevelt ya que la combinación de Sofosbuvir/Ledipasvir no esta recomendada por las guías actuales para los genotipos 3 y 4.

Del total de pacientes se identificó 5 con comorbilidades asociadas siendo estas para un caso cada una: artritis reumatoide, diabetes mellitus, hipotiroidismo, lupus eritematosos sistémico y un paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma lo cual se correlaciona con la literatura indicando que de un 5 a 20% de pacientes con hepatitis C crónica desarrollaran cáncer hepático en un periodo de 20 a 25 años, de la procedencia de los pacientes se tuvo un predominio de la zona central de Guatemala en un 64.3% ya que es en este departamento en donde se concentra la mayor cantidad de población del país y donde se tiene un mejor acceso a diagnósticos y tratamiento.

Se realizó una caracterización de los parámetros de laboratorio pre y post tratamiento no encontrando diferencias significativas para los valores de: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, bilirrubinas totales, albumina, LDH, fosfatasa alcalina y AFP.

Para los siguientes parámetros se observaron diferencias significativas, INR valor p 0.05, TGO valor p 0.001, TGP valor p 0.010, BD valor p 0.011, estos laboratorios tienen relación directa en la funcionabilidad hepática lo que pudiera relacionarse con los parámetros clínicos y de laboratorio evidenciando mejoría de los índices de fibrosis y cirrosis en los pacientes post tratamiento.

Se ha planteado en la literatura que la respuesta al tratamiento con Interferón y Ribavirina en el estudio SPRINT-2 a las 48 semanas (38%) y en el estudio ADVANCE a las 48 semanas (44%), sin embargo, en los pacientes tratados en el Hospital Roosevelt se alcanzo respuesta virológica sostenida en el 85.7%, de los

cuales un 71.4% se definió como respuesta virológica rápida y un 14.3% como respuesta virológica temprana, 1 paciente presentó recaída en la semana 48 de tratamiento luego de haber alcanzado carga viral indetectable en la semana 24, y un paciente que no respondió al tratamiento definido como respuesta nula.

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para rangos asignados al comparar los percentiles de grados de fibrosis según las escalas de FIB4 y APRI pre y post tratamiento, encontrando diferencia estadísticamente significativa en el grado de mejoría de fibrosis según FIB4 p 0.039 y APRI p <0.001 luego de finalizar el tratamiento.

Posteriormente se realizó un sub análisis en los grados de fibrosis de acorde si los pacientes habían alcanzado respuesta virológica sostenida evidenciando en los gráficos de cajas y bigotes para la escala FIB4 que los pacientes que no respondieron al tratamiento tuvieron aumento en los puntajes P 0.312 al igual que con la clasificación APRI p 0.655, los pacientes que si alcanzaron respuesta virológica sostenida tuvieron mejoría evidente en los grados de fibrosis para FIB4 p 0.084 y APRI p 0.002 lo cual si alcanzo una diferencia estadísticamente significativa para este grupo.

6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 El genero femenino correspondió al 57.1%, la edad media fue de 44 años y la media de carga viral fue de 1,922,527, la comorbilidad mas frecuente fue Diabetes Mellitus, el 64.3% de pacientes eran originarios de la ciudad capital.
- 6.1.2 De los pacientes tratados en el Hospital Roosevelt se alcanzó respuesta virológica sostenida en el 85.7%, de los cuales un 71.4% se definió como respuesta virológica rápida y un 14.3% como respuesta virológica temprana.
- 6.1.3 Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grado de mejoría de fibrosis posteriormente al tratamiento con Ribavirina e Interferón en los pacientes que alcanzaron respuesta virológica sostenida siendo para FIB4 p 0.039 y APRI p <0.001.
- 6.1.4 De los 14 pacientes que fueron tratados 10 pacientes presentaban a la semana 4 carga viral indetectable, de los 4 pacientes restantes uno no presentó ninguna disminución, 2 pacientes presentaron RNA de VHC detectable a la semana 4 pero indetectable en la semana 12, la cual se mantuvo hasta el final del tratamiento y un paciente presentó disminución de la carga viral a indetectable en la semana 24.

6.2. RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Se debe investigar el genotipo del virus de hepatitis C en todos los pacientes que se sometan a tratamiento ya que en base a este se dirige una terapia adecuada según sea el caso.
- 6.2.2 Se debe mantener un monitoreo adecuada con seguimiento semestral de todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis C ya que estos están en riesgo permanente de desarrollar hepatocarcinoma.
- 6.2.3 Se debe realizar programas de tamizaje de hepatitis C a nivel departamental y central ya que la incidencia del virus de hepatitis C posiblemente este por debajo de lo real.
- 6.2.4 En el presente estudio se encontró respuesta virológica sostenida en el 85.7%, lo cual esta por arriba de lo que describe la literatura para Interferón y Ribavirina, sin embargo, se sabe que los nuevos antivirales de acción directa presentan respuesta virológica sostenida >98% por lo que pudiera ser una mejor opción para tratar a este tipo de pacientes.
- 6.2.5 Para evaluar el grado de Fibrosis de los pacientes se utilizaron pruebas no invasivas de laboratorio, sin embargo, se considera que la utilización de FIBROSCAN pudiera mejorar los resultados de estas.

VII.Referencias Bibliográficas:

- 1) Dienstag JI, Mchutchison JG: american gastroenterological association technical review on the management of hepatitis c. Gastro. [en línea]. 2006 [citado 3 Mar 2016]; 130 (1): 231-264. Doi:10.1053/j.gastro.2005.11.010
- 2) Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin. Microbiol Infect. [en línea]. 2011 [citado 3 Mar 2016]; 17 (2): 107–115. Doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x.
- 3) World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. Wkly Epidemiol Rec. [en línea]. 1997 [citado 3 Mar 2016]; 72 (1): 341–4. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9385865
- 4) Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int. [en línea]. 2011 [citado 4 Mar 2016]; 31 (1): 30–60. Doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02539.x.
- 5) Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe epidemiological. Liver [en línea]. 2013 [citado 5 Mar 2016]; 15 (1): 1-25. Disponible en www.easl.eu.
- 6) Rantala M, van de Laar M. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe. A review. Eur Surveill [en línea]. 2008 [citado 5 Mar 2016]; 13 (21): 30-57. Doi: 10.2807/ese.13.21.18880.
- 7) Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 Subtypes. Hepatology [en línea]. 2013 [citado 5 Mar 2016]; 12 (4): Doi. org/10.1002/hep.26744.
- 8) Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5, and 6: an international consensus report. Liver Int [en línea]. 2010 [citado 6 Mar 2016]; 30 (7):342–355. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02188.x.
- 9) Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. Hepatology [en línea]. 2007

[citado 6 Mar 2016]; 46: 623. Doi: 10.1128/JCM.02831-14.

10) Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* [en línea]. 2011 [citado 6 Mar 2016]; 54 (4):1137–1144. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.029.

11) Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV- infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* [en línea]. 2010 [citado 6 Mar 2016]; 24:1799–1812. Doi 10.1097/QAD.0b013e32833c11a5.

12) Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* [en línea]. 2008 [citado 6 Mar 2016]; 48:148–162. Doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033.

13) Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* [en línea]. 2008 [citado 6 Mar 2016]; 48 (3):418–431. Doi: 10.1002/hep.22375.

14) John-Baptiste A, Krahn M, Heathcote J, Laporte A, Tomlinson G. The natural history of hepatitis C infection acquired through injection drug use: meta- analysis and meta-regression. *J Hepatol* [en línea]. 2010 [citado 7 Mar 2016]; 53:245–251. Doi:10.1016/j.jhep.2010.03.015.

15) Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [en línea]. 2010 [citado 7 Mar 2016]; 7(1):448–458. Doi: 10.1038/nrgastro.2010.100.

16) Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. Technical report [en línea] 2010 [citado 7 Mar 2016]; 5 : 10-23. Disponible en: www.ecdc.europa.eu

17) McDonald SA, Hutchinson SJ, Bird SM, Mills PR, Dillon J, Bloor M, et al. A population-based record linkage study of mortality in hepatitis C diagnosed persons with or without HIV coinfection in Scotland. *Stat Methods*

Med Res [en línea] 2009 [citado 7 Mar 2016]; 18: 271–283. Doi:10.1038/sj.bjc.6604563.

18) Grebely J, Dore GJ. What is killing people with hepatitis C virus infection?. Semin Liver Dis [en línea] 2011 [citado 7 Mar 2016]; 31: 331–339. Doi: 10.1055/s-0031-1297922.

19) Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968–2009). Liver Int [en línea] 2009 [citado 7 Mar 2016]; 29 (2): 89–99. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01927.x.

20) Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. J Hepatol [en línea] 2008 [citado 8 Mar 2016]; 48: 657–665. Doi: 10.1016/j.jhep.2008.01.004.

21) Brunet L, Moodie EE, Rollet K, Cooper C, Walmsley S, Potter M, et al. Marijuana smoking does not accelerate progression of liver disease in HIV-hepatitis C coinfection: a longitudinal cohort analysis. Clin Infect Dis [en línea] 2013 [citado 8 Mar 2016]; 57: 663–670. Doi: 10.1093/cid/cit378.

22) Costentin CE, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Medkour F, Pawlotsky JM, Mallat A, et al. Association of caffeine intake and histological features of chronic hepatitis C. J Hepatol [en línea] 2011 [citado 8 Mar 2016]; 54 (3): 1123–1129. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.027.

23) Modi AA, Feld JJ, Park Y, Kleiner DE, Everhart JE, Liang TJ, et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology [en línea] 2010 [citado 8 Mar 2016]; 51 (5): 201–209. Doi:10.1002/hep.23279.

24) Ohfuji S, Fukushima W, Tanaka T, Habu D, Tamori A, Sakaguchi H, et al. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: a case-control study. Hepatol Res [en línea] 2006 [citado 8 Mar 2016]; 36: 201–208. Doi: 10.1016/j.hepres.2006.07.010.

25) Delgado M. Mejia, C. Seroprevalencia de la hepatitis B y hepatitis C en pacientes con diagnostico clínico e histológico de cirrosis y alcoholicos crónicos en el Hospital Roosevelt. [Tesis Médico y cirujano]. Guatemala:

Universidad Francisco Marroquin, Facultad de medicina 1999.

- 26) Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* [en línea] 2013 [citado 8 Mar 2016]; 66 (5): 719–725. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013
- 27) Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [en línea] 2008 [citado 8 Mar 2016]; 22: 1031–1048. Doi: 10.1016/j.bpg.2008.11.004.
- 28) Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* [en línea] 2012 [citado 8 Mar 2016]; 55: 43–48. Doi:10.1093/cid/cis368.
- 29) Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* [en línea] 2010 [citado 9 Mar 2016]; 139 (4): 1593–1601. Doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.009.
- 30) Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* [en línea] 2010 [citado 9 Mar 2016]; 139 (2): 1593–1601. Doi:10.1053/j.gastro.2010.07.009.
- 31) Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* [en línea] 2010 [citado 9 Mar 2016]; 51 (2): 1122–1126. Doi:10.1002/hep.23444.
- 32) European Association for the Study of the Liver . EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* [en línea] 2013 [citado 9 Mar 2016]; 45: 1233-1256. Doi:10.1016/j.jhep.2013.11.003
- 33) Buti M, Agarwal K, Horsmans YJ, Sievert W, Janczewska E, Zeuzem S, et al. OPTIMIZE trial: non-inferiority of twice-daily telaprevir vs.

administration every 8 h in treatment-naïve, genotype 1 HCV infected patients. In: 63rd annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; Boston, Nov; 2012. p. 191-208.

34) Marcellin P, Forns X, Goerser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 h with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* [en línea] 2011 [citado 9 Mar 2016]; 140: 459– 468. Doi: 10.2147/HMER.S60083.

35) Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol* [en línea] 2011 [citado 8 Mar 2016]; 55 (3): 554–563. Doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.024.

36) Marcellin P, Cheinquer H, Curescu M, Dusheiko GM, Ferenci P, Horban A, et al. High sustained virologic response rates in rapid virologic response patients in the large real-world PROPHECY cohort confirm results from randomized clinical trials. *Hepatology* [en línea] 2012 [citado 8 Mar 2016]; 56: 2039–2050. Doi: 10.1002/hep.25892.

37) De Nicola S, Aghemo A, Rumi MG, Galmozzi E, Valenti L, Soffredini R, et al. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology* [en línea] 2012 [citado 9 Mar 2016]; 55 (3): 336–342. Doi: 10.1002/hep.24683.

38) Vermehren J, Kau A, Gartner BC, Gobel R, Zeuzem S, Sarrazin C. Differences between two real-time PCR-based hepatitis C virus (HCV) assays (RealTime HCV and Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan) and one signal amplification assay (Versant HCV RNA 3.0) for RNA detection and quantification. *J Clin Microbiol* [en línea] 2008 [citado 9 Mar 2016]; 46:3880–3891. Doi: 10.1128/JCM.00755-08.

39) Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky JM. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* [en línea] 2007 [citado 9 Mar 2016]; 46 (3): 22–31. Doi:10.1002/hep.21656.

40) Sarrazin C, Shiffman ML, Hadziyannis SJ, Lin A, Colucci G, Ishida H, et al. Definition of rapid virologic response with a highly sensitive real-time PCR- based HCV RNA assay in peginterferon alfa-2a. J Hepatol [en línea] 2010 [citado 9 Mar 2016]; 52 (6): 832-856. Doi:10.1016/j.jhep.2010.01.030.

VIII. ANEXOS

Instrumento de recolección de datos

Datos generales

Nombre: RM:

Edad: Género:

Fecha de nacimiento: Fecha de inicio de tratamiento:

Municipio de residencia: Departamento de residencia:

Dirección exacta:

Indicación datos basales:

Hepatitis C Crónica

Hepatitis C aguda

Hepatitis C y VIH

Hepatitis C

Evaluación Basal

Hgb: Htc: PLT:

TGO: TGP: GGT:

FA: ALB: WBC:

T3: T4: TSH:

Crioglobulinas: Anti-HAV IgG AFP:

Carga viral: TP: VS:

FIBROSIS:

Índice de FIB4 (PRE Y POST TX.): APRI (PRE Y POST TX.):

Enfermedad de Base:

DM: VIH: Enf. Oncológica:

Enf. Hematológica: Cáncer:

Uso inmunosupresión: IRC:

Hepatitis B: Otra:

Medicación concomitante:

Uso de drogas:

Forma de transmisión:

Vertical:	Sexual:	Transfusiones:
Accidente Laboral:		Desconocido:

Tratamiento previo:

Interferón alfa:	Si:	No:
Ribavirina:	Si:	No:
Interferón pegilado	Si:	No:
Otro:		

Inicio de tratamiento:

Interferón pegilado alfa 2:	Si:	No:	Fecha inicio:
	Fecha de fin:		
Ribavirina:	Si:	No:	Fecha inicio:
	Fecha de fin		

Seguimiento:

Carga viral:	Basal:	12S:	24S:
48S:	72S:		
Hgb:	Htc:	PLT:	
TGO:	TGP:	GGT:	
FA:	ALB:	WBC:	
T3:	T4:	TSH:	
Crioglobulinas:	Anti-HAV IgG	AFP:	
	TP:	VS:	

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “**CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C TRATADOS CON INTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL ROOSEVELT**” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial