

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



Helbert Yubiny Sánchez Aquino

MÉDICO Y CIRUJANO

Guatemala, septiembre de 2005

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN

El tratamiento para la hepatitis C que ha mostrado mejores resultados es el que incluye al peginterferón, sin embargo es un medicamento de alto costo económico que produce efectos secundarios que pueden llevar al abandono del tratamiento; existen pruebas de laboratorio que detectan el virus en sangre. Si el paciente logró aclarar el virus después de completar el tratamiento se dice que hubo una Respuesta Viroológica, sin embargo, no todos los pacientes logran este objetivo, debido a que la Respuesta depende de una serie de características tanto del hospedero como del virus. Por todo lo anterior se realizó un estudio descriptivo en 25 pacientes con hepatitis C que iniciaron tratamiento en el período comprendido entre mayo del 2003 a julio del 2004 en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, con el objetivo

de describir las características relacionadas con la respuesta virológica en la población y los resultados que se obtuvieron al aplicar el peginterferón.

El 68% de la población fue de sexo masculino, con una media de edad de 45 años. El 68% de la población que inició tratamiento lo finalizó, el 20% falleció debido a enfermedad avanzada y el 12% abandonó a causa de efectos secundarios. El 24% tenía coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana, el 24% padecía Insuficiencia Renal Crónica y un 4% sufría ambas enfermedades concomitantes.

El 76% de la población que finalizó el tratamiento logró una Respuesta Viroológica, por lo que se recomienda continuar brindando el peginterferón a la población con hepatitis C que cumpla con criterios para inicio de tratamiento y realizar la genotipificación del virus de Hepatitis C, ya que dependiendo del genotipo encontrado, la duración del tratamiento se puede reducir de 1 año a 6 meses minimizando costos para el Seguro Social y mejorando la comodidad de aplicación para el paciente.

2. ANÁLISIS DEL PROBLEMA

2.1. ANTECEDENTES

A finales de la década de 1980 se identificó el virus de la hepatitis C (VHC) ²⁹ y aún antes de que este fuera identificado, la terapia con interferón alfa fue asociada con la normalización de los niveles de alanina aminotransferasa (ALAT) en algunas personas. En 1989 fueron reportados los primeros casos de tratamiento exitoso con interferón alfa para la infección por VHC, pero las altas tasas de recaídas necesitaron ser tratadas nuevamente, lo cual, casi invariablemente era un fracaso.^{18, 29} La monoterapia con el interferón alfa era el único medicamento con que se contaba para tratar la infección de VHC, este medicamento estaba asociado con una tasa de respuesta

viroológica (RV) inicial del 40%, sin embargo los porcentajes de *Respuesta Viroológica Sostenida* (RVS) era menos de la mitad de esta tasa (15-20%).^{18, 29, 21} Posteriormente un estudio comparó la eficacia y seguridad de interferón alfa-2b solo o en combinación con ribavirina como tratamiento inicial en pacientes con hepatitis C crónica y se observó que las tasas de RVS (existe una RVS cuando los niveles de ácido ribonucleico del VHC en sangre son indetectables 24 semanas después de concluido el tratamiento)^{19, 28} fueron de 31% con 24 semanas de tratamiento y de 38% con 48 semanas en los pacientes que recibieron la terapia combinada, y en los pacientes que recibieron el interferón como monoterapia fue de 6% con 24 semanas de tratamiento y de 13% con 48 semanas. Este estudio demostró que la terapia combinada fue más efectiva que la monoterapia con interferón.²¹ Un estudio similar se realizó en pacientes con hepatitis C crónica que ya habían sido tratados con interferón alfa y que habían recaído. Se observó una respuesta virológica al finalizar el tratamiento (RVFT) del 82% en pacientes tratados con el tratamiento combinado y de 47% en pacientes tratados solo con interferón. La RVS fue de 49% en la terapia combinada y del 5% en el grupo de pacientes tratados solo con interferón. Se concluyó que en los pacientes con hepatitis C crónica que recayeron después del tratamiento inicial con interferón, la terapia combinada mostró tasas más altas de RVS, respuesta bioquímica, y respuesta histológica.⁷

Se considera que las tasas tan bajas de RV que se observan en los pacientes tratados con interferón, se deben a que las tres dosis subcutáneas semanales, resultan insuficientes para eliminar el VHC, debido a que se mantienen concentraciones subinhibitorias durante gran parte del intervalo posológico con el consiguiente riesgo de replicación viral. Por esta razón, y con el objeto de aumentar el tiempo de permanencia del interferón alfa, se ha utilizado la pegilación del interferón para un mejor “aprovechamiento” del fármaco. El interferón pegilado consiste en la unión de un *polietilenglicol* (PEG) a una molécula del interferón (IFN).³

Un estudio que comparó las tasas de RV de un régimen 48 semanas de tratamiento con peginterferón alfa-2a contra un régimen 48 semanas de tratamiento con interferón alfa-2a en el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis C crónica demostró que los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a tuvieron una RV más alta que los tratados con interferón alfa-2a a la semana 48 (69% versus 28%) y a la semana 72 (39% versus 19%), y concluye que los pacientes con un régimen de peginterferón alfa-2a administrado una vez a la semana es más efectivo que un régimen de interferón alfa-2a administrado tres veces a la semana.³³ Un estudio similar se realizó en pacientes que además de hepatitis C crónica también presentaban cirrosis o fibrosis confluyente; en el estudio se evaluó la eficacia y seguridad del uso de peginterferón, se observó que el ácido ribonucleico (RNA, del inglés ribonucleic acid) del VHC fue indetectable en la semana 72 en el 8%, 15% y 30% de los pacientes tratados con interferón alfa-2a, 90 µg peginterferón alfa-2a y 180 µg de peginterferón alfa-2a respectivamente. En los tres tratamientos hubo una tolerancia similar y se concluye que pacientes con hepatitis C y cirrosis o fibrosis confluyente, 180 µg de peginterferón alfa-2a administrado una vez semanalmente es significativamente más efectivo que 3 millones de unidades de interferón alfa-2a administrado tres veces semanalmente.¹⁴

Con la intención de encontrar el tratamiento más efectivo y seguro para erradicar la infección por VHC se realizó un estudio que comparó la eficacia y seguridad de peginterferón alfa-2a más ribavirina, interferón alfa-2b más ribavirina y peginterferón

alfa-2a como monoterapia para el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis C crónica. Se logró determinar que los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a más ribavirina tuvieron tasas de RVS más altas, comparados con los pacientes que recibieron interferón alfa-2b más ribavirina (56% versus 44%) o peginterferón alfa-2a solo (56% versus 29%). La proporción en pacientes con VHC genotipo 1 que tuvieron una RVS fue de 46%, 36% y 21% respectivamente para los tres regímenes, y entre estos pacientes con infección con genotipo 1 que además presentaron niveles altos de RNA de VHC antes del tratamiento, la proporción de RVS fue de 41%, 33% y 13% respectivamente.¹¹

Se ha observado también que en los pacientes coinfectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y con VHC, el tratamiento para la infección de VHC ha sido asociado con una alta tasa de intolerancia y tasas de RV bajas. Un estudio que comparó al peginterferón más ribavirina y al interferón más ribavirina en el tratamiento de hepatitis C crónica en personas coinfectados con VIH se observó que el tratamiento con peginterferón y ribavirina estuvo asociado con una tasa significativamente más alta de RVS (27%) comparada con aquellos tratados con interferón más ribavirina (12%). En el grupo que se administró peginterferón más ribavirina, solo el 14% de sujetos con infección por VHC genotipo 1 tuvo una RVS, comparado con 73% de los sujetos con una infección de VHC con un genotipo diferente a 1. Se concluye que en personas infectadas con VIH, la combinación de peginterferón y ribavirina es superior a la combinación de interferón y ribavirina en el tratamiento de hepatitis C crónica. Este régimen puede proporcionar beneficios clínicos aún en ausencia de aclaramiento viral.⁷

Hasta la fecha los estudios continúan, y como se ha demostrado, las tasas de RVS han mejorado considerablemente desde menos del 15% al cumplir 6 meses de tratamiento con interferón convencional (IFN) hasta el 40-49% al combinar interferón con ribavirina; sin embargo la combinación de peginterferón (PEG-IFN) y ribavirina ha alcanzado tasas de RVS de 54 a 63%, convirtiendo a este esquema de tratamiento en el más efectivo para eliminar la infección por VHC.^{7, 10, 11}

Hay una heterogeneidad y divergencia genética entre las secuencias del VHC recuperadas de diferentes individuos (variación del genotipo y de la cepa). Al menos seis distintos pero relacionados genotipos de VHC y múltiples subtipos han sido identificados en base a sus relaciones moleculares. En Estados Unidos, Europa, China y Japón el genotipo 1 es el más común; ^{3, 24} le siguen en Europa y Estados Unidos los genotipos 2 y 3, los otros genotipos virtualmente nunca son encontrados en estos países, pero son comunes en otras áreas tales como Egipto en el caso del tipo 4, Sur África en el caso del genotipo 5, y el Sureste de Asia en el caso del genotipo 6. ^{18, 29} Los genotipos 1, 2 y 3 se encuentra en el 90% de las infecciones de Sudamérica, el genotipo 3 es muy frecuente en América y en Europa.⁴ En Colombia y México el genotipo 1 es el más común.^{4, 13, 27} En Guatemala no se ha realizado ningún estudio para identificar el genotipo.

El conocimiento del genotipo es importante porque tiene un valor *predictivo* en términos de respuesta a la terapia antiviral, con mejores respuestas asociadas al genotipo 2 y 3 que al genotipo 1. ^{18, 29}

La probabilidad de lograr una RVS se puede pronosticar por una serie de factores basales antes de iniciar el tratamiento, entre estos se encuentran factores del hospedero (sexo, peso, edad y superficie corporal), factores virales (genotipo, nivel de

RNA) y factores de enfermedades relacionadas (presencia o ausencia de fibrosis o cirrosis hepática, niveles de ALAT). También cuando ya se ha iniciado el tratamiento, hay factores que están asociados a la probabilidad de presentar una RVS, estos son la respuesta virológica temprana (RVT), y la adherencia[□] al tratamiento. En todos los estudios prospectivos que evalúan el tratamiento, el pronosticador más fuerte de respuesta es el genotipo.^{19, 28} También se sabe que el peginterferón produce una serie de efectos secundarios indeseables los cuales pueden hacer que el paciente interrumpa su tratamiento de manera parcial o definitiva.¹⁹

El tratamiento que ha dado mejores tasas de RVS es el que incluye al interferón pegilado ó peginterferón, sin embargo, la probabilidad de presentar una RVS esta relacionada con una serie de factores tanto del hospedero como del virus y a pesar de que de manera individual se conocen las características y los resultados de los pacientes que iniciaron tratamiento con interferón pegilado en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), no hay un estudio que describa las características y los resultados que se han obtenido en la población con hepatitis C que inició tratamiento con peginterferón. Los médicos especialistas del Hospital de Infectología del IGSS inician a tratar pacientes en base a las guías y estudios que en ese momento son publicados, y se continúa con el tratamiento hasta la fecha, debido a que los resultados individuales son satisfactorios, sin embargo es necesario conocer a nivel colectivo las características de los pacientes que iniciaron tratamiento y los resultados obtenidos hasta la fecha (un periodo de 3 años) con el fin de poder analizar de una manera más objetiva la aplicación de un medicamento de alto costo económico en dicha población y con una mayor información evaluar si el manejo ha sido adecuado o se puede mejorar.

2.2. DEFINICIÓN

El tratamiento para la hepatitis C que ha mostrado tasas más altas de RVS es el que incluye al interferón pegilado, sin embargo la respuesta al tratamiento depende de una diversidad de características tanto del virus como del hospedero, y también sabemos que las características de la población con hepatitis C que vive en Guatemala son diferentes a las de poblaciones norteamericanas o europeas, además, no conocemos el genotipo de VHC que predomina en nuestra población. El IGSS inicia a tratar pacientes con peginterferón en base a las Guías para manejo y tratamiento de la hepatitis C que actualmente están autorizadas por instituciones competentes; la información de los pacientes en tratamiento y los resultados que se obtienen a nivel individual son conocidos por los médicos tratantes, sin embargo la información de la población con tratamiento y los resultados a nivel colectivo son desconocidos. Dentro de los resultados se espera que no todos los pacientes que inician el tratamiento lo finalicen, debido a que el peginterferón puede producir efectos secundarios indeseables que pueden llevar al abandono parcial o definitivo del tratamiento, aunque también se espera que el número de pacientes que abandone o se retire del tratamiento sea reducido. Finalizar el tratamiento no garantiza un aclaramiento viral al final del mismo, es decir no todos los pacientes que completan el tratamiento obtienen una respuesta virológica, todo esto unido al hecho de que el peginterferón es un medicamento de alto costo económico hacen necesario realizar un estudio que describa la información de la población que

□ **Adherencia:** Cumplimiento del medicamento o los medicamentos en al menos el 80% de la dosis indicada en al menos el 80% del tiempo establecido para la duración del tratamiento.

inició tratamiento con interferón pegilado en el Hospital de Infectología del IGSS y que además describa los resultados obtenidos hasta la fecha.

2.3. DELIMITACIÓN

El estudio se llevó a cabo tomando como universo a los 25 pacientes con hepatitis C que iniciaron tratamiento en el hospital de Infectología del IGSS en el período comprendido entre mayo del 2003 a julio del 2004.

2.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por todo lo anterior expuesto se plantean las siguientes preguntas:

- ¿Cuales son las características relacionadas con una respuesta virológica sostenida en la población con hepatitis C?
- ¿Qué porcentaje de pacientes finalizó el tratamiento?
- ¿Qué porcentaje de los pacientes obtuvo una respuesta virológica al final del tratamiento?
- ¿Qué porcentaje de pacientes tuvo adherencia al tratamiento?
- ¿Qué porcentaje de pacientes abandonó el tratamiento?
- ¿Cuáles fueron las causas de interrupción del tratamiento?

3. JUSTIFICACIÓN

3.1. MAGNITUD

La hepatitis C es una pandemia, ya que alrededor del mundo hay más de 170 millones de personas infectadas con el VHC; ^{8, 18, 29} en Guatemala, para el 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una prevalencia de 1 a 2.5% de Hepatitis C; Vélez Möller calculó que en este país con más de 11.2 millones de habitantes, puede haber por lo menos, entre 112 mil a 280 mil casos de hepatitis C crónica.³¹ Se estima que un 74 a 86% de los pacientes con hepatitis C desarrollará una viremia persistente o cronicidad, ^{17, 18, 29} esto, unido a que cada año aparecen entre 3 y 4 millones de nuevas infecciones, se considera una “bomba viral de tiempo” ya que se calcula que al pasar entre 10 y 30 años desde el momento de la infección, el 36%

evoluciona enfermedades severas como cirrosis o carcinoma hepatocelular, enfermedades usualmente fatales.^{18, 31} Se calcula que en Guatemala 40,000 a 100,000 personas ya tienen o desarrollarán en un futuro cercano cirrosis o carcinoma hepatocelular.³¹ Además, los pacientes infectados con VIH presentan una mayor prevalencia de infección con el VHC comparado con el resto de la población. En el estudio CAESAR (Canadá, Australia, Europa y Sur África) se demostró una prevalencia del 16.1% en la coinfección VIH/VHC, en Estados Unidos existe una prevalencia aproximada del 30% en coinfectados y en Guatemala la prevalencia es del 10%.^{2, 17, 31}

Hasta el mes de mayo del 2005 en el Hospital de Infectología del IGSS se detectaron 48 pacientes con hepatitis C, de los cuales aproximadamente el 66%²⁰ ya inició tratamiento con peginterferón, sin embargo, todos los paciente con hepatitis C son probables candidatos para recibir el tratamiento al cumplir los criterios para iniciar el mismo; a pesar del número reducido de pacientes con hepatitis C que son atendidos actualmente en el IGSS, para el Seguro Social representa un gasto económico alto, debido a que el tratamiento es por un período prolongado de 48 semanas (12 meses aproximadamente) y el precio del tratamiento con peginterferón por cada paciente es de aproximadamente Q. 12,000.00 mensuales, esto, sin tomar en cuenta la Ribavirina (cuando se da tratamiento combinado), monitorización del paciente a través de pruebas de laboratorio y evaluación y seguimiento por médicos especialistas.

Debido a que la infección del VHC es una enfermedad que no se diagnostica frecuentemente durante la fase aguda de la enfermedad y la mayoría de personas no tienen síntomas o solamente presentan síntomas ligeros,^{16, 18, 29} muchas de las personas infectadas diseminan el virus produciendo nuevas infecciones; esto traerá como consecuencia un mayor gasto económico para IGSS ya que los candidatos para tratamiento con peginterferón se verá incrementado a corto plazo; asimismo se ha demostrado también que la infección por VHC disminuye la calidad de vida de los pacientes,²⁶ pudiendo esto interferir en el buen desempeño de las labores de los infectados y representando pérdidas económicas para el país y el propio paciente. Las complicaciones de la infección por VHC representan una mayor inversión económica tanto para el Seguro Social como para los hospitales nacionales.

Por reportes en la literatura se sabe que el peginterferón puede lograr tasas de RVS de hasta un 63%, sin embargo a nivel nacional no se conocen las tasas de RV que hasta el momento se han obtenido, ni los factores que influyen en la misma, por lo que es de vital importancia conocer las características que podrían influir en las tasas de RVS alcanzadas, y por su puesto también conocer las tasas de respuesta virológica que se han obtenido, con esto podrá evaluarse de una manera más objetiva la respuesta al tratamiento con peginterferón en la población que inició tratamiento en el Hospital de Infectología del IGSS.

3.2. TRASCENDENCIA

El tratamiento que se está utilizando actualmente en el Hospital de Infectología del IGSS incluye al peginterferón y es necesario conocer los resultados que se han obtenido hasta la fecha en el uso de este medicamento, para evaluar si las tasas de respuesta virológica son satisfactorias, ya que los pacientes que logran una respuesta

²⁰ López, Rudy y Castillo, Gustavo. *Comunicación personal*. Guatemala 16 de mayo del 2005

virológica mejoran a corto plazo su calidad de vida, reducen el riesgo de diseminación viral con lo que disminuye el número de pacientes con hepatitis C; a largo plazo se previenen complicaciones hepáticas graves, tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular y el número de muertes y de pacientes hospitalizados por estas enfermedades se puede ver reducido. Sin embargo, el impacto del uso del medicamento solo podrá ser evaluado al obtener los resultados del presente estudio.

3.3. VULNERABILIDAD

La realización del estudio en pacientes con hepatitis C que iniciaron tratamiento con interferón pegilado en el Hospital de Infectología del IGSS describirá que porcentaje de pacientes finalizan el tratamiento, que porcentaje presenta una respuesta virológica al final del tratamiento, determinará la adherencia y las causas de abandono parcial o definitivo del tratamiento, para valorar, de una manera objetiva, si el porcentaje de pacientes que concluyen el tratamiento y las tasas de respuesta virológica obtenidas son satisfactorias. Con esta información se conocerá el impacto que ha tenido el uso del peginterferón hasta la fecha y se podrán hacer intervenciones para mejorar el manejo de la hepatitis C en Guatemala.

4. REVISIÓN TEÓRICA Y DE REFERENCIA

4.1. HEPATITIS C

La Hepatitis C afecta a un estimado de 170 millones de personas alrededor del mundo, esto es, unas cinco veces más frecuente que la infección por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), representando así una pandemia viral. La progresión a enfermedad crónica ocurre en la mayoría de personas infectadas con VHC; en Estados Unidos, la infección con este virus se ha convertido en la principal indicación para trasplante hepático. La infección por VHC también aumentó el número de complicaciones en personas que están coinfectadas con VIH-1. Aunque los avances en la búsqueda han sido impedidos por la inhabilidad de fácil crecimiento del VHC en cultivos, hay nuevos descubrimientos en la patogénesis de la infección y mejoramientos en las opciones terapéuticas. La búsqueda del VHC en bancos de sangre, en países

desarrollados a disminuido el riesgo de contraer hepatitis C por transfusiones de sangre a niveles insignificantes, pero los casos nuevos continua ocurriendo principalmente como resultado del uso de drogas intravenosas y en menor grado, a través de otras formas de exposición percutánea o membrana-mucosa.

4.1.1. Características epidemiológicas

La prevalencia de la infección de VHC es bastante variable alrededor del mundo, con el mayor número de infecciones reportadas en Egipto. Se piensa que el uso de una terapia parenteral antiesquistosomal en la que se utilizaron varias veces las mismas agujas, fue la causa que contribuyó a la prevalencia de hepatitis C en varias regiones que varían desde 6 a 28% (media de 22%). En Estados Unidos, el 1.8% de la población (3.9 millones de personas) es positiva para anticuerpos de VHC. Dado que 3 de cada 4 personas seropositivas también tienen viremia, se estima que 2.7 millones de personas en Estados Unidos tienen una infección activa por VHC. La CDC (por sus siglas en inglés, Centers for Disease Control and Prevention)

estima que la infección por VHC produce entre 8,000 y 10,000 muertes al año.^{8, 18, 29} En Guatemala, para el 2001, la OMS estimó una prevalencia de 1 a 2.5% de Hepatitis C, con lo que se calculó, que en un país con más de 11.2 millones de habitantes, puede haber por lo menos, entre 112 mil a 280 mil casos de hepatitis C crónica, de los cuales 40,000 a 100,000 ya tienen, o desarrollarán, en un futuro cercano a cirrosis o carcinoma hepatocelular.³¹

La prevalencia de coinfección por VIH/VHC en Estados Unidos fue del 30% aproximadamente, en el Estudio CAESAR fue del 16.1% con variaciones de 1.9% en Sur África al 48.6% en Italia. En España, un estudio concluyó que más de dos tercios de los pacientes infectados con VIH también estaban infectados con VHC, y en Guatemala el 10.5% de los pacientes con VIH también esta coinfectados con VHC.^{2, 17, 25, 31}

La fuente primaria para adquirir la infección del VHC es la sangre o productos sanguíneos. En estados Unidos, el principal modo de transmisión del VHC es a través del uso de drogas intravenosas con un 60% del total de casos estudiados,⁸ le siguen con el 15% tener comportamientos sexuales de alto riesgo tales como exposición sexual con una pareja infectada o tener múltiples parejas sexuales y ser receptor de un transplante de órgano o transfusión sanguínea antes de 1992 con el 10%.^{8, 18, 28} La coinfección con HIV-1 y las conductas sexuales riesgosas (promiscuidad, relaciones sexuales homosexuales, etc.) aparentemente incrementan el riesgo de transmitir el VHC por la vía sexual. La coinfección con HIV-1 también incrementa el riesgo de transmitir el VHC por vía materno-fetal.¹⁸ Otras formas de transmisión son las frecuentes exposiciones a sangre infectada entre trabajadores de salud a través de punciones accidentales con aguja y transmisión materno-fetal, (1%)^{8, 18, 28} esta última ocurre pero es infrecuente y a menudo esta asociada a coinfección con VIH-1 en la madre. Tener menos de 12 años de educación y ser divorciado son factores que han sido asociados, aunque pobremente, a incrementar el riesgo de infección, sin embargo las razones para algunas de estas asociaciones permanecen sin aclarar.¹⁸ El modo de transmisión a través del uso de drogas intravenosas es altamente eficiente, y el VHC se adquiere rápidamente después de iniciar a utilizarlas, con un 30% después de 3 años de haber iniciado a utilizarlas y más del 50% después de 5 años.⁸

En Guatemala estudios realizados en diferentes hospitales para determinar la prevalencia de VHC, demostraron que para 1994 fue de 3.5% en donadores de sangre;²⁶ en dos estudios publicados en 1997 y 1998 sobre reportes de donadores de sangre, la seropositividad fue de 0.5 al 1.3%,³¹ en politransfundidos fue del 11.2%²⁶ a 12%,³¹ en pacientes hemofílicos de 40%^{26,31} y en consumidores de drogas en rehabilitación fue de 6.82% en 1998,³² en usuarios de drogas intravenosas 27% y en usuarios de drogas por otras vías 4%, en leucémicos 9%, en médicos 1.07%, en hospitalizados por cirrosis 13%, y en VIH positivos 10%.³¹

. El contacto familiar casual es raro pero no ausente y aunque el virus puede ser recuperado de la saliva, el contacto con la saliva de personas infectadas parece ser un ineficiente modo de transmisión. La transmisión nosocomial ha sido documentada de un paciente a otro por un colonoscopio, durante hemodiálisis y durante cirugía.¹⁸

Hasta hace poco, la transfusión de sangre poseía el mayor riesgo de infección de VHC en los países desarrollados. La introducción en 1990 y 1992 del mejoramiento de las mediciones de tamizajes de sangre, basados en la detección de anticuerpos para VHC ha disminuido dramáticamente el riesgo de infección de VHC asociado a transfusiones de sangre.^{8, 18, 28} El riesgo reciente en Estados Unidos de sangre que es negativa para anticuerpos para VHC es menos de 1 en 103,000 unidades de transfusión, con el riesgo residual resultante de donaciones de sangre que ocurren en el intervalo entre infección y el desarrollo de anticuerpos detectables (se estima que es menor de 12 semanas). Esto es cerca de la mitad del riesgo de infección de virus de hepatitis B (VHB) relacionada con transfusiones sanguíneas (1 en 63,000) y cerca de cinco veces el riesgo estimado de infección por VIH-1 (1 en 493,000). El riesgo asociado con transfusiones sanguíneas podría ser ahora más bajo, debido a que nuevos métodos de tamizaje, tales como tamizajes directos de muestras colectivas por ensayos de PCR (del inglés polymerase-chain-reaction), han disminuido el período de ventana después de la infección a cerca de tres semanas.

Aunque la prevalencia de la infección del VHC no es alta entre trabajadores de la salud que en el resto de la población, los accidentes con punciones por aguja, en el ambiente del cuidado de la salud continúan teniendo como resultando la transmisión nosocomial del virus con una media de 1.8%. La tasa de transmisión después de una lesión por punción con aguja contaminada por sangre que no se sabe si es infectada varía entre 0 y 10% en varios estudios. Un estimado grueso del riesgo comparativo de transmisión a través de lesiones por punciones de aguja es proporcionado por la regla de los tres: VHB es transmitido en el 30% de las exposiciones, VHC en el 3% y el VIH-1 en el 0.3%. Este número parece estar influenciado por el tamaño del inóculo, el tamaño de la aguja, y la profundidad de la inoculación.¹⁸ También se han reportado casos de transmisión ocupacional a través de salpicaduras de gotas de sangre al ojo y un caso por la exposición de sangre a piel no intacta.⁸

3.1.2 Etiología

3.1.1.1 Propiedades y clasificación del virus

El VHC es un virus de RNA esférico, dotado de envoltura, de cadena positiva, de aproximadamente 50 nm de diámetro. Su estructura, organización genómica y ciclo de replicación son similares a los miembros de la familia Flaviviridae; si bien lo

suficientemente distintos como para merecer ser clasificado dentro de un género nuevo separado, el de los hepacivirus. Los géneros más cercanos de virus relacionados incluyen al género de Flavivirus por ejemplo el virus de la fiebre amarilla y el dengue, y al género Pestivirus por ejemplo el virus de la diarrea viral bovina y el de la fiebre viral porcina clásica.^{18,29} Los objetivos naturales del VHC son los hepatocitos y posiblemente los linfocitos B. La replicación viral es extremadamente alta, y se estima que más de 10 trillones de partículas de viriones son producidas por día, aún en la fase crónica de la infección. La replicación ocurre a través de una RNA polimerasa dependiente de RNA que carecen de una función “correctora”, de lo cual resulta una rápida evolución de diversas pero relacionadas cuasiespecies entre una persona infectada y presenta un mayor cambio con respecto a el control de la respuesta inmune para el VHC.

A pesar de las altas tasas de replicación *in vivo*, los esfuerzos porque crezca el VHC en un cultivo han sido insatisfactorios. Recientes manipulaciones genéticas del RNA de los viriones han resultado en una replicación viral de alto nivel en líneas celulares derivadas de hepatocitos, ofreciendo un modo más aceptable para estudiar el RNA viral y la síntesis proteica.¹⁸

3.1.1.2 Organización del genoma viral

El genoma del VHC es una molécula de RNA de cadena simple, con giro en sentido positivo, de 9.7 kilobases de longitud aproximadamente. El RNA contiene un gran marco abierto de lectura único (de aproximadamente 3,000 aminoácidos) flanqueado por regiones no traducidas altamente conservadas 5' y 3' (UTR).²⁹

El marco abierto de lectura de aproximadamente 9 kilobases codifica una poliproteína simple de 3011 aminoácidos, estos son procesados en 10 proteínas estructurales y reguladoras maduras. Estas incluyen, desde el terminal amino, cuatro proteínas estructurales (la nucleocápside viral o proteína central, las proteínas de envoltura E1 y E2, y una proteína corta, posiblemente transmembranosa, p7 o NS2A) y seis proteínas no estructurales que están implicadas en la replicación del RNA viral. El procesamiento de la poliproteína es dirigido por proteinasas tanto celulares como virales.^{18,29}

3.1.1.3 Proteínas virales estructurales

Varias actividades biológicas se han asociado con la proteína central, como la supresión de la replicación del VHB, alteraciones en la regulación del ciclo celular y en la transcripción de protooncogenes celulares, supresión o inducción de la apoptosis, y transformación de los fibroblastos en embrión de rata. Es interesante notar que varias líneas de investigación diferentes sugiere que la proteína central se une al extremo citoplasmático de numerosos receptores celulares que pertenecen a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, en particular del receptor 1 del factor de necrosis tumoral y del receptor β de la linfoxina, y que puede modular la transducción de señales a través de estos receptores. Estos datos derivan de estudios en que la proteína central se expreso a partir del DNA complementario recombinante (cDNA). La proteína central es inmunógena y en los individuos infectados es común detectar la presencia de anticuerpos contra ella.

Al producirse las dos proteínas de envoltura E1 y E2 estas se segregan dentro del retículo endoplasmático como proteínas de membrana de tipo 1 y quedan ancladas a la membrana por una secuencia de anclaje hidrófoba carboxiloterminial. Un clivaje adicional parece producir la proteína putativa NS2A (p7).²⁹

Dos regiones de la proteína de envoltura E2, designadas *regiones hipervariables* (HVR) 1 y 2 tienen una tasa extremadamente alta de mutación, se cree que es el resultado de una presión selectiva de los anticuerpos de virus específicos.¹⁷ Las personas infectadas con frecuencia tienen anticuerpos que reaccionan con los péptidos sintéticos que representan a las secuencias HVR-1 del virus con el que están infectados. La aparición de tales anticuerpos produce la selección de variantes de virus con las secuencias HVR-1 menos reactivas. Esto sugiere que la HVR-1 alberga un epítipo de neutralización y que éste es un sitio de mutación que permite evadir los mecanismos inmunitarios.²⁹

La E2 también contiene el sitio de unión para CD81, una tetraspanina expresada sobre los hepatocitos y los linfocitos B que es a través de su función de receptor o correceptor celular para el virus. El VHC también codifica una helicasa del virus específica, una proteasa y una polimerasa; y debido a la crítica función de estas proteínas en el ciclo de vida del virus, ellas representan objetivos atractivos para la terapia antiviral. Igualmente, las regiones no trasladables a ambos finales del RNA viral, podrían ser objetivos terapéuticos, debido a que ellos son altamente conservados y se incluyen en estados críticos de la replicación viral.¹⁸

3.1.1.4 Proteínas virales no estructurales

La NS2B es una proteína transmembranosa, pero su papel en la replicación viral (además de participar en la dirección del clivaje de NS2B-NS3) se desconoce, pero se sospecha que es parte del complejo de la RNA replicasa viral. También es probable que la proteína NS5A tenga algún papel en la replicación, pero su función permanece desconocida. La fosforilación de NS5A depende de la NS4A. Los polimorfismos de secuencia dentro de un segmento corto de NS5A (la *región determinante de la sensibilidad al interferón*) han sido correlacionados con la resistencia al tratamiento con interferón y, al igual que con la proteína E2, esto puede ser mediado por la interacción de NS5A con el dominio catalítico de la proteína cinasa R inducida por el interferón. La inactivación de la proteína cinasa R por la NS5A podría mitigar la actividad antiviral y antiproliferativa del interferón.

La proteína NS3 tiene actividad serina proteinasa localizada en el tercio aminoterminal y una actividad RNA helicasa con actividad nucleósido trifosfatasa en su dominio carboxiloterminial. Recientemente se identificaron las estructuras a nivel atómico de ambos dominios funcionales, y ambos son blancos promisorios para el desarrollo de fármacos antivirales.

La proteinasa de NS3 madura y plenamente activa se forma por la asociación no covalente de NS3 con la proteína NS4A, que se transforma en una parte integral de la estructura de la proteinasa. El cinc también es importante para la conformación y

función de NS3; el metal está unido a cuatro residuos cuyas mutaciones afectan marcadamente la actividad enzimática.

3.1.1.5 Replicación viral

Se sabe poco acerca de los detalles del ciclo de replicación del VHC debido a que no existe un sistema de cultivo celular en que este proceso pueda ser estudiado de forma directa, y la explicación de la replicación que se da a continuación es muy especulativa. Sin embargo, las analogías con otros virus RNA de cadena positiva sugieren el siguiente argumento. Es probable que el virus ingrese en la célula mediante la interacción con una molécula receptora específica de la superficie celular. Si bien se requieren más datos antes de que pueda ser considerado un receptor viral, existen firmes indicios de que el E2 se liga específicamente a CD81, una molécula de la superficie celular que se expresa ampliamente en varios tejidos diferentes, incluido el hígado. Después de la unión, la penetración y la captación dentro del endosoma celular, es probable que el pH ácido altere la configuración de las proteínas de envoltura, que se fusionan con la membrana endosómica. El RNA viral se libera dentro del citoplasma, donde actúa como RNA mensajero dirigiendo la traducción de la poliproteína viral. La traducción viral se produce en asociación con el retículo endoplasmático, y los segmentos de la poliproteína son segregados dentro de la luz del retículo endoplasmático a medida que ésta experimenta una serie de clivajes proteolíticos concomitantes con la traducción.

La proteína central permanece en el citoplasma, quizás anclada a la membrana del retículo endoplasmático por su extremo carboxilo, mientras que E1 y E2 son segregadas dentro de la luz del retículo endoplasmático y se vuelven intensamente glucosiladas. La RNA polimerasa dependiente de RNA, NS5B, reconoce el extremo 3' del RNA genómico ingresante y dirige la síntesis de una copia negativa de la cadena del genoma. Al dirigir la transcripción del RNA viral, la NS5B quizá actúe como parte de un complejo de replicasa macromolecular que contiene NS3, NS4A, NS5A, o todos ellos. El RNA duplicado resultante podría servir entonces como molde para la síntesis subsiguiente de múltiples copias del RNA genómico de cadena positiva. Es muy probable que estructuras específicas en los terminales 3' y 5' del RNA viral sirvan como promotoras de esos fenómenos transcripcionales, que con probabilidad se producen en estrecha asociación con las membranas intracelulares. El RNA genómico es empaquetado dentro de partículas virales nuevas, que probablemente sean impulsadas dentro del retículo endoplasmático para ser luego liberadas del virus a través de la vía de secreción vesicular.

Se presume que el hígado es la fuente principal del virus en la sangre, pero hay pocos datos que sustenten directamente esta conjetura. Antígenos específicos de VHC y tanto cadenas positivas como negativas de RNA de VHC han sido identificados dentro de los hepatocitos, lo que indica que la replicación se produce en este tipo de células a través de un intermediario de cadena negativa. Datos adicionales sugieren que el virus también se puede replicar dentro de las células mononucleares periféricas de origen linfocítico o quizá medular. Los modelos matemáticos de la cinética viral sugieren una vida media aproximada de 2.5 horas para los viriones en el torrente sanguíneo y que diariamente se pueden producir hasta 1.0×10^{12} de viriones en un ser humano con infección crónica.

3.1.1.6 Cuasiespecies del virus de la hepatitis C

El elevado nivel de recambio del virión, sumado a la ausencia de corrección por la RNA polimerasa NS5B, produce un acumulación relativamente rápida de mutaciones dentro del genoma viral. Múltiples variantes del VHC pueden ser recuperadas del plasma y del hígado de un individuo infectado en cualquier momento. Por lo tanto, como muchos de los virus RNA, el VHC existe en cada persona infectada como una cuasiespecie, o un “enjambre” de secuencias genéticas diferentes pero estrechamente relacionadas. Por ejemplo, en la sangre de un individuo con un infección reciente, hasta el 85% de los clones de cDNA recuperados de los RNA virales pueden representar variantes genéticas especiales. Durante la replicación del RNA, las mutaciones se producen de forma azarosa a través de todo el genoma. El hecho de que las mutaciones se propaguen o no dentro de la población de cuasiespecies depende de si la sustitución de los nucleótidos afecta la replicación viral mediante la alteración de proteínas esenciales o de estructuras del RNA.

Las respuestas inmunológicas también parecen ser fuerzas selectivas importantes. Por ejemplo, los RNA virales que contienen mutaciones espontáneas dentro del segmento HVR-1 de la proteína E2 pueden verse favorecidas para sobrevivir en el hospedero debido a que reducen la unión de anticuerpos neutralizantes previos contra la envoltura viral. De forma significativa, los pacientes agammaglobulinémicos tienen una evolución más lenta de los cambios de la secuencia de aminoácidos dentro del HVR-1. También existen indicios de que las respuestas de inmunidad celular pueden dirigir la selección de determinadas variantes. De esta manera, las variantes recuperadas de la sangre reflejan el balance entre la producción y las fuerzas selectivas.

Se estima que estas mutaciones se acumulan a una tasa global de 0.9 a 1.92 X 10⁻³ bases sustituidas/sitio/año. La diversidad de un enjambre de cuasiespecies de VHC puede ser descrita tanto respecto a la cantidad de nucleótido diferentes entre las variantes (p. ej., *distancia genética*) como al número de variantes diferentes (p. ej., *complejidad genética*). Parece que la complejidad genética está ligada a la extensión de la enfermedad y a la duración de la infección. Se han descrito diferencias en las cuasiespecies de VHC presentes en la sangre y el hígado, lo que sugiere que las diferencias en el tropismo tisular también pueden influir en la variación genética.²⁹

3.1.1.7 Genotipos del VHC

Existe además de la heterogeneidad entre las secuencias del VHC presentes en un individuo infectado (variación de las cuasiespecies), también hay una heterogeneidad y divergencia genética entre las secuencias del VHC recuperadas de diferentes individuos (variación del genotipo y de la cepa). Al menos seis distintos pero relacionados genotipos de VHC y múltiples subtipos han sido identificados en base a sus relaciones moleculares. En Estados Unidos y el oeste de Europa los genotipos 1a y 1b son los más comunes; en Estados Unidos los aislamientos del genotipo 1a comprenden el 60% y el 1b el 20%, y en el este y sur de Europa, China y Japón el 1b produce la mayoría de las infecciones^{3, 18, 24, 29}. Le siguen en Europa y Estados Unidos los genotipos 2 y 3, los otros genotipos virtualmente nunca son encontrados en estos países, pero son comunes en otras áreas tales como Egipto en el caso del tipo 4, Sur África en

el caso del genotipo 5, y el Sureste de Asia en el caso del genotipo 6.^{18,29} Los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a se encuentran en el 90% de las infecciones de Sudamérica, el genotipo 3 es muy frecuente en América y en Europa.⁴ En Colombia se realizó un estudio en 26 pacientes con hepatitis C crónica y se identificó el genotipo 1a en 11 pacientes y el 1b en 15 pacientes.²⁷ En México el genotipo más común es el 1 y su distribución es la siguiente: en donadores de sangre: 1a (17.3%), 1b (46.9%), 2a/2c (12.3%), 2b(14.8%)y 3a (5.6%). En pacientes con enfermedad hepática: 1a (10.2%), 1b (61.2%), 2a/2c (10.2%), 2b (12.3%) y 3a (4.1%).¹ En pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) el genotipo más común fue el 1b (50%) y luego el 1a y el 2a cada uno con el 17% y finalmente los genotipos 2b y 2c con el 8% cada uno.¹³ En Guatemala no se ha realizado ningún estudio para identificar el genotipo.

El conocimiento del genotipo es importante porque tiene un valor *predictivo* en términos de respuesta a la terapia antiviral, y en muchos casos determina la duración del tratamiento. Las mejores respuestas a la terapia antiviral se han asociado con los genotipos 2 y 3. Ciertamente, las cepas de VHC pueden tener virulencia resaltada, aunque los determinantes moleculares específicos que pueden conferir este fenotipo todavía no han sido identificados. La variabilidad dentro de una región del gen para la proteína 5 no estructural (NS5A, del inglés nonstructural protein 5) parece tener particular importancia determinando la sensibilidad a interferón, como muestran VHC subgenotipo (subtipo) 1b aislados de Japoneses. Sin embargo, en VHC subtipo 1b aislados de Europeos y Americanos no comparten esta propiedad en el mismo grado.^{18,29}

Según la región del genoma evaluada, las secuencias del VHC asignadas a los diferentes genotipos pueden tener menos del 60% de identidad de secuencia de nucleótidos. Los subtipos que por lo general comparten 75 a 85% de la identidad en la secuencia de nucleótidos dentro de la nucleocápside y las regiones E1 y NS5 del genoma. Por el contrario las variantes que existen dentro de las cuasiespecies de una persona por lo general tienen una identidad del 91 a 99% en esas regiones.²⁹

Hay diferentes métodos disponibles para identificar el genotipo de VHC la mayoría de los cuales están basados sobre amplificación con ensayos por PCR.¹⁸

3.1.2 Características clínicas y curso natural de la enfermedad

La infección del VHC es una enfermedad que no es diagnosticada frecuentemente durante la fase aguda de la infección. Las manifestaciones clínicas pueden ocurrir, usualmente dentro de 7 a 8 semanas (rango 2 a 26) después de la exposición al VHC, pero la mayoría de las personas no tienen síntomas o solamente presentan síntomas ligeros tales como fatiga, náusea, artralgias, escalofríos y raramente ictericia. La hepatitis C fulminante ha sido descrita en este período, pero esta complicación es muy rara en países occidentales, sin embargo, la infección por VHC se ha asociado con el 40% de las hepatitis fulminantes no A no B en Japón. En los casos en los cuales los síntomas de una hepatitis aguda han sido documentados, ellos usualmente consisten en ictericia, malestar general y náusea. La infección se transforma en crónica en muchos casos, y esta típicamente caracterizada por un período prolongado en el cual

hay ausencia de síntomas. Un estimado de 74 a 86 de personas tendrá una viremia persistente.^{18, 22, 29}

La historia natural de la infección por VHC ha sido difícil de apreciar, debido al usual comienzo silente de la fase aguda así como la escasez de síntomas durante las etapas tempranas de la infección crónica. Debido a que el intervalo entre la infección y el desarrollo de cirrosis puede exceder los 30 años, pocos estudios prospectivos han sido realizados. La infección aguda conduce a una infección crónica en la mayoría de personas, y un aclaramiento espontáneo de la viremia, una vez que la infección crónica ha sido establecida es raro. Mas frecuentemente la infección crónica puede conducir a algún grado de fibrosis, lo cual podría ser acompañado por síntomas no específicos, tales como fatiga, malestar general, depresión y dolor en el cuadrante superior derecho. Complicaciones severas y la muerte solo ocurren usualmente en personas con cirrosis, la cual es estimada a desarrollarse en el 15 al 20% de los infectados.

Dos estudios en mujeres que recibieron globulina inmune anti-D contaminada por VHC a finales de 1970 mostraron que después de 17 a 20 años, más del 95% de aquellas en quienes se realizó una biopsia hepática, hubo evidencia de inflamación hepática, pero en la mayoría ésta era de leve a moderada. La mitad tuvo fibrosis, solo 2% presentó cirrosis y 3 al 15% fibrosis confluyente precirrotica. Aunque estos hallazgos pueden ser generalmente tranquilizadores para la mayoría de personas infectadas, la alta prevalencia de la enfermedad todavía se traslada en un largo número de personas con secuelas clínicas de la enfermedad.¹⁸ Además estos estudios se concentran sobre la mortalidad y complicaciones serias, pero la infección por VHC puede también tener efectos adversos sobre la calidad de vida aún en la ausencia de una enfermedad severa, debido a que el paciente puede presentar fatiga o cansancio, depresión, y malestar general.^{18, 26}

El marco de tiempo en el cual se desarrollan varios estados de la enfermedad hepática, es altamente variable, con el desarrollo de una enfermedad hepática seria en un tercio de las personas 20 años o menos después de la infección y otro tercio 30 años o más después de la infección no presenta progresión de la enfermedad. Factores que aceleran la progresión clínica incluyen ingestión de alcohol, el cual tiene un pronunciado efecto en el curso de la enfermedad, coinfección con VIH-1 o VHB, sexo masculino y el infectarse a edades mayores. Una vez que la cirrosis se ha establecido, el riesgo de carcinoma hepatocelular es aproximadamente de 1 a 4% por año. El carcinoma hepatocelular puede ocurrir sin cirrosis, sin embargo es raro.

En adición a la enfermedad hepática, son importantes las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC. La mayoría de estos síndromes están asociados con estados autoinmunes o linfoproliferativos, y podrían estar asociados al VHC que es capaz de replicarse en células linfoides. Crioglobulinas pueden encontrarse en más de la mitad de personas con infección por VHC, y los crioprecipitados usualmente contiene largos recuentos de antígenos y anticuerpos de VHC. Solo una pequeña fracción de las personas afectadas (10 a 15%) tiene una enfermedad sintomática. Estos síntomas son relacionados con vasculitis y consisten en debilidad, artralgias y púrpura. La mayor parte de casos severos están asociados con glomerulonefritis membranoproliferativa y la participación de los nervios y el cerebro. El VHC es la causa principal de la crioglobulinemia esencial mixta (crioglobulinemia tipo II), ya que arriba del 90% de personas afectadas tienen viremia por VHC. Desde que las pruebas con falsos

negativos, para anticuerpos de VHC, son comunes en estas personas, un ensayo que mide RNA del VHC debería ser usado para el diagnóstico. Una alta incidencia de linfoma No Hodgkin ha sido observada en la infección por VHC, ya sea con o sin crioglobulinemia mixta. Esta correlación no se ha observado en todas las áreas geográficas; no se sabe si esta diferencia es debida a factores virales o del hospedero. Otras enfermedades, incluyendo liquen plano, Síndrome Sicca y porfiria cutánea tarda, han sido asociadas a infección por VHC. Sin embargo, un claro rol fisiopatológico del VHC ha sido difícil de establecer.

Otros síndromes clínicamente importantes incluyen coinfecciones con otros virus, especialmente VIH-1 y otros virus de la hepatitis. En un gran cohorte europeo, el 33% de los pacientes positivos para HIV-1 estaban coinfectados con el VHC, y este porcentaje sube al 75% cuando el análisis fue limitado a pacientes que se sabe que utilizan drogas intravenosas. Con las mejores opciones de tratamiento para personas con VIH-1, pacientes quienes han sido coinfectados con VHC y VIH-1 se han convertido en un grupo especialmente importante, ya que el curso la infección por VHC se ha visto acelerado por la coinfección por VIH-1. Después de 15 años, el riesgo de cirrosis en estos pacientes es del 25%, comparado con el 6.5% en aquellos infectados solamente con VHC. En los pacientes coinfectados con el VHB y el VHC también se ve acelerado el curso de la enfermedad.

La sobre infección con el virus de hepatitis A (VHA) en personas que han sido infectadas previamente con el VHC puede resultar en una hepatitis severa aguda o aún en una hepatitis fulminante. La vacunación de pacientes con VHC, contra VHA parece ser segura y efectiva. La vacunación es recomendada en estos pacientes, así como en otros pacientes con enfermedad hepática crónica, aunque esta afirmación no obtiene un beneficio costo-efectivo en áreas con baja incidencia de infección por VHA.

La presencia de linfocitos dentro del parénquima hepático ha sido interpretada como evidencia de daño inmune mediado (**immune-mediated damage**). Estudios recientes de infección por VHC en chimpancés y humanos, sin embargo, sugieren el control inmune mediado (**immune-mediated control**) de VHC puede ser posible. El aclaramiento viral esta asociado con el desarrollo y persistencia de una fuerte, respuesta específica hacia el virus por los linfocitos T citotóxicos, y células T ayudadoras. La respuesta de las células T ayudadoras parece ser crítica, desde que la pérdida de estas células ha sido ligada a la reemergencia de la viremia. El hallazgo de la diversidad viral es reducido en personas en quienes la infección es aclarada y también consiste con la ocurrencia de grandes controles inmunes mediados del virus. La relativa respuesta débil de los linfocitos T citotóxicos en personas con infección por VHC crónica parece ser insuficiente para contener la viremia y la evolución genética del virus, pero suficiente para causar daño colateral a través de la elaboración de citoquinas inflamatorias en el hígado. La presencia de la inmunidad inefectiva en personas con infección crónica por VHC también se sugiere que es debido a una sobre infección con otros genotipos y, en modelos animales, por reinfección o recambio con cepas cercanas relacionadas.

3.1.3 Pruebas diagnósticas

3.1.3.1 Detección de la infección

Las pruebas diagnósticas para la infección por VHC están divididas en pruebas serológicas para anticuerpos y pruebas moleculares para partículas virales. Las pruebas de tamizaje basadas en la detección de anticuerpos han reducido marcadamente el riesgo de la infección relacionada con transfusiones sanguíneas, y una vez que las personas seroconvierten, ellas usualmente permanecen positivas para anticuerpos para VHC. Sin embargo, datos recientes indican que el nivel de anticuerpos para VHC disminuye gradualmente en el tiempo en pocos pacientes en quienes la infección se resuelve espontáneamente. En un cohorte, con fuente común bien documentada y conocido tiempo de infección, pruebas de anticuerpos par VHC se transformaron en negativas después de 18 a 20 años en 18 de 43 pacientes con aclaración espontánea de la viremia. Este hallazgo también sugiere que la verdadera incidencia de la infección aguda por VHC con aclaramiento espontáneo también ha sido desestimado, ya que no todas las personas infectadas tienen evidencia serológica persistente de la infección.

La prueba de tamizaje serológica primaria para la infección del VHC es el inmunoensayo enzimático, para el cual hay tres versiones consecutivas con un resultante incremento progresivo en la sensibilidad. Los inmunoensayos enzimáticos primarios y secundarios usados recientemente contienen la proteína del núcleo (en inglés core) así como las proteínas no estructurales 3 y 4 (el ensayo de tercera generación también contiene la proteína no estructural 5) y puede detectar anticuerpos dentro de 4 a 10 semanas después de la infección. En poblaciones de bajo riesgo, la prueba falla en solo 0.5 a 1% de los casos. La prueba puede ser falsamente positiva, especialmente en personas sin factores de riesgo y sin signos de enfermedad hepática, tales como donadores de sangre y personal de salud, además en estas personas se deberían usar otras pruebas para confirmar la infección. También, pruebas con falsos negativos pueden ocurrir en personas con compromiso inmune, tales como infección por VIH-1, pacientes con insuficiencia renal, y aquellos con infección por VHC asociado a crioglobulinemia esencial mixta.

El ensayo inmunoblot recombinante usa antígenos similares a aquellos para el inmunoensayo enzimático pero en un formato inmunoblot, para que las respuestas a las proteínas individuales puedan ser identificadas. Un ensayo positivo esta definido por la detección de anticuerpos contra un antígeno simple. El uso de un ensayo inmunoblot recombinante para confirmar resultados es recomendado solo en ambientes de bajo riesgo, tales como bancos de sangre. Sin embargo, con la disponibilidad de inmunoensayos enzimáticos y ensayos de detección de ácido ribonucleico (RNA, del inglés ribonucleic acid) mejorados, la prueba inmunoblot recombinante para confirmación puede ser menos necesaria.

Las pruebas basadas en la detección molecular de RNA del VHC fueron introducidas hace pocos años. Estas pruebas pueden ser clasificadas como cualitativas y cuantitativas. Dado que el RNA viral es inestable, el procesamiento apropiado de las muestras es crítico para minimizar el riesgo de falsos negativos. Las muestras que son examinadas deberían ser separadas y congeladas dentro de tres horas después de la flebotomía. Las pruebas de RNA de VHC cualitativas están basadas en la técnica PCR y tienen un límite bajo de detección de menos de 100 copias de RNA de HCV por milímetro. Estas son las pruebas de elección para la confirmación de la viremia y evaluación de la respuesta al tratamiento. Una prueba cualitativa de PCR debería ser usada también en pacientes con resultados negativos de inmunoensayos enzimáticos y

en quienes se sospecha infección aguda, pacientes que presentan hepatitis sin una causa no identificable, y en aquellos con razones conocidas para presentar falsos negativos en las pruebas de anticuerpos.

Las cargas virales han mostrado ser relevantes en el resultado de la terapia contra el VHC, pero no para predecir la probabilidad de progresión de la enfermedad. Tres pruebas comerciales están corrientemente disponibles para cuantificar el grado de viremia: una prueba de DNA de cadena ramificada (Quantiplex HCV RNA, versión 2.0, and HCV Superquant). Todos los sistemas proporcionan información fidedigna, pero no los resultados no son comparables fácilmente, dado que los sistemas no son estandarizados y las cargas virales establecidas se expresan de forma diferente. Estas pruebas también tienen diferentes rangos dinámicos: las pruebas basadas en PCR son más sensitivas, y la prueba de DNA de cadena ramificada tiene un alto rango y no requiere dilución para la cuantificación de cargas virales altas. Esta es además aconsejable para usar como sistema de prueba simple para cada paciente al que se le llevará monitoreo longitudinal de carga viral.

Una importante prueba de laboratorio no específica en personas infectadas con VHC es la cuantificación de niveles de Alanina aminotransferasa (ALAT), una forma económica y fácilmente disponible para identificar una enfermedad hepática. Esta es la mejor prueba para monitorizar la eficacia de la terapia en los intervalos entre los exámenes moleculares. Sin embargo, en personas con infección por VHC los niveles de ALAT podrían ser normales o fluctuar, y además, un único valor normal no descarta la infección activa, enfermedad hepática progresiva, o aún cirrosis. De igual forma, la normalización de los niveles ALAT con terapia antiviral no es prueba de éxito en la terapia. Además, los niveles de aminotransferasa pueden permanecer elevados por otras razones aún después del aclaramiento del virus.

3.1.3.2 Evaluación del daño hepático

La evaluación histológica de la biopsia hepática sigue siendo el estándar de oro para determinar la actividad del VHC relacionado con la enfermedad hepática, y las estadificaciones histológicas solo siguen siendo predictores fidedignos del pronóstico y de la probabilidad de progresión de la enfermedad.

Una biopsia puede también ayudar a descartar otra causa concurrente de enfermedad hepática. Además, la biopsia esta generalmente recomendada para la evaluación inicial en personas con infección por VHC crónica. Sin embargo, una biopsia hepática no es considerada obligatoria antes de la iniciación de tratamiento, y algunos recomiendan biopsia solo si el tratamiento no resulta en una remisión sostenida.

18

4.2. TRATAMIENTO

Aun antes de que el VHC fuera identificado como el agente infectivo de las hepatitis no-A y no-B, la terapia con interferón alfa era asociada con la normalización de los niveles de ALAT en algunas personas. En 1989 fueron reportados los primeros casos de tratamiento exitoso con interferón alfa para la infección por VHC, pero las altas tasas de recaídas necesitaron ser tratadas nuevamente, lo cual, casi invariablemente

era un fracaso.^{18, 29} La monoterapia con el interferón alfa era el único medicamento con que se contaba para tratar la infección de VHC, este medicamento estaba asociado con una tasa de respuesta inicial del 40%, sin embargo los porcentajes de RVS eran menos de la mitad de esta tasa (15-20%).^{4, 18, 29} A pesar de que el VHC fue identificado por primera vez a finales de la década de los 80, las investigaciones por encontrar un mejor tratamiento han sido constantes y el tratamiento que actualmente ha mostrado mejores resultados es el peginterferón alfa-2a combinado con ribavirina.²⁸

Debido a la rápida y compleja evolución que ha experimentado el tratamiento para la infección por VHC, se dará inicio en este capítulo con una introducción básica de los medicamentos que actualmente son utilizados en el tratamiento para la infección de VHC y luego se describirán los criterios para iniciar tratamiento y los diferentes esquemas utilizados.

4.2.1. Interferón

4.2.1.1. Propiedades químicas y actividad antiviral

En 1957 se descubrió que células expuestas a virus inactivos producen al menos un factor soluble que puede “interferir” con la replicación viral si se aplica a las células recién infectadas. El factor se denominó interferón. Desde entonces se demostró que los interferones consisten en una extensa familia de proteínas de secreción que no sólo comparten actividad antiviral, sino también poseen la capacidad para inhibir la proliferación de células en vertebrados y para modular respuestas inmunitarias. Los interferones no ejercen sus efectos antivirales actuando sobre partículas virales, sino que lo hacen induciendo un estado antiviral dentro de la célula huésped que la hace inhóspita para la replicación viral. Esto, así como los efectos antiproliferativos e inmunomoduladores de los interferones, refleja su capacidad para regular la expresión de genes específicos y la actividad metabólica de sus células blanco.

Los interferones con potencial antiviral relativamente alta se denominan *interferones antivirales* o *interferones tipo I*. No se les encuentra normalmente en tejidos o suero, pero se pueden sintetizar y liberar muy rápidamente en la mayoría de los tipos celulares como respuesta a infecciones causadas por virus, bacterias o protozoos, o bien, al exponerse a ciertas citocinas. Estos interferones también se pueden producir artificialmente al tratar las células con moléculas de RNA de doble cadena, las cuales intentan simular los genomas de ciertos virus RNA.

4.2.1.2. Tipos de interferón

Existen tres formas principales de interferón tipo I: Interferón alfa (IFN α), interferón beta (IFN β) e interferón omega (IFN ω). El IFN α es el interferón principal producido por los leucocitos y consiste en al menos 14 glucoproteínas codificadas por una familia de genes relacionados entre sí. Las secuencias de aminoácidos de la variedad de proteínas IFN α son idénticas en casi 73%. Los fibroblastos y otras células no leucocitarias expresan principalmente IFN β , una proteína que solo es idéntica al IFN α en 30% de su secuencia. Pequeñas cantidades del IFN β también se expresan en los

leucocitos. El IFN ω se codifica únicamente en un gen funcional, parecido al gen codificador del IFN γ y se expresa primordialmente en leucocitos.²³

4.2.1.3. Interferones Pegilados ó Peginterferones

Se considera que las tasas tan bajas de *respuesta virológica* que se han observado en los pacientes tratados con interferón, se deben a que las tres dosis subcutáneas semanales, resultan insuficientes para eliminar el VHC, debido a que se mantienen concentraciones subinhibitorias durante gran parte del intervalo posológico con el consiguiente riesgo de replicación viral. Por esta razón, y con el objeto de aumentar el tiempo de permanencia del interferón alfa, se ha utilizado la pegilación, del interferón para un mejor “aprovechamiento” del fármaco. El interferón pegilado consiste en la unión de un *polietilenglicol* (PEG) a una molécula del interferón (IFN) utilizando un proceso químico que recibe el nombre de *pegilación*. Un PEG está formado por varias unidades de óxido de etileno (etilenglicol); $H(OCH_2CH_2)_nOH$ que puede unirse de forma simple o lineal, un único PEG, en un único punto o enlace, o de forma compuesta, varios PEG, en uno o en distintos puntos de forma simple o ramificada. Entre las diferencias que experimenta una molécula pegilada con referencia a la no pegilada pueden destacarse la siguientes: menor susceptibilidad a la degradación enzimática, mayor estabilidad física y térmica, aumento de la solubilidad en el agua, reducción del aclaramiento plasmático con el correspondiente aumento de la semivida de eliminación, reducción de la inmunogenicidad y de la antigenicidad y mejoría del perfil de toxicidad. La unión de la molécula con el PEG, que se realiza mediante enlaces resistentes, lo que implica que sea el pegilado el que se absorbe, se distribuye, se fija al receptor y, por último, se elimina.

Las características farmacológicas de un pegilado dependen del tamaño y del peso molecular del polietilenglicol utilizado. Entre ellos destaca la reducción del aclaramiento, conseguida a través de reducción del filtrado glomerular, resistencia a la proteólisis y a la fagocitosis. Además, en ocasiones la pegilación puede reducir la distribución y la velocidad de absorción. Esto en conjunto aumenta la biodisponibilidad. Un elevado tamaño del pegilado dificulta su acceso a los capilares presentes en el lugar de administración, de este modo el peginterferón alfa-2a (40 kDa) presenta una t_{max} de 78-80 horas, mientras que el de 12 kDa (peginterferón alfa 2b), posee un t_{max} de 21-44 horas. Los pegilados tienen una velocidad de absorción mucho menor que la de los interferones no pegilados; y esta lentitud condiciona que las concentraciones plasmáticas máximas sean menores, lo que tendrá como consecuencia favorable la reducción de la intensidad y de los efectos adversos concentración-dependientes. Además, se mantienen las concentraciones plasmáticas del fármaco a lo largo del tiempo, con independencia de la velocidad de eliminación.

La C_{max} de los interferones pegilados depende de la dosis administrada. Una dosis única de 180 μg de peginterferón-alfa 2a por vía subcutánea, produce C_{max} de 14-15 ng/ml. Si la administración continúa en dosis múltiple la C_{max} supera los 25 ng/ml. El peginterferón-alfa 2b alcanza una C_{max} que se sitúa en 554 (CV:38) pg/ml y 785 (CV:47) pg/ml con dosis de 1 y 1.5 $\mu g/kg$, respectivamente. Probablemente de estas diferencias se derivan las que existen en el régimen posológico de los pegilados. El pegilado de 40 kDa se administra a dosis fija (180 μg) no ajustada al peso, mientras que la dosis del peginterferón alfa 2b (12 kDa), se ajusta al peso del paciente a 1.5 $\mu g/kg$.

Aunque esta situación dificulta las comparaciones, considerando las dosis señaladas un paciente de 60 kg sería tratado con una dosis de 180 µg de peginterferón-alfa 2a y con 90 µg de peginterferón-alfa 2b. Con estas dosis sería lógico esperar que la C_{max} del interferón-alfa 2b fuera de al menos la mitad que del peginterferón-alfa 2a, sin embargo es aproximadamente 20 veces inferior. Debido a la C_{max} de peginterferón alfa-2b tan reducida, la variabilidad que muestra este parámetro, y el prolongado intervalo de administración previsto son tres de las causas que explican la necesidad de ajustar al peso su posología para reducir el riesgo de que algunos pacientes presenten concentraciones excesivamente pequeñas.

La distribución de los pegilados es distinta a la de las moléculas originales, en lo que influye nuevamente el tamaño del PEG utilizado. Los pegilados de tamaño pequeño circulan libremente en el plasma y difunden libremente al espacio extracelular mientras que los de gran tamaño difunden con mayor lentitud por los capilares. Utilizando la dosis y la C_{max} se puede estimar que el volumen de distribución del pegilado de mayor tamaño presenta un valor aproximado de 0.18 l/kg, inferior al interferón pegilado-alfa 2b: 1.1 l/kg. En el riñón, hígado, bazo, sangre y lugar de administración es donde se encuentran distribuidos los niveles más altos de los peginterferones. El aclaramiento de los pegilados es muy inferior al que presentan las formas originales y además, el peginterferón alfa-2a presenta un aclaramiento muy inferior, 1.1 ml/minuto, que el del pegilado-alfa 2b; 22 ml/min. Esta diferencia explica a su vez la que existe en la semivida de eliminación: 70 ± 45 horas peginterferón-alfa 2a frente a 28.2 (CV: 27) horas del peginterferón-alfa 2b. La dificultad de las moléculas pegiladas para ser eliminadas por filtración glomerular, condicionan su eliminación por metabolismo, aunque con algunas diferencias. En el metabolismo de los interferones pegilados la participación del sistema microsomal es reducida y, en el caso del peginterferón-alfa 2a se ha comprobado que no afecta al enlace entre el PEG y el interferón. Este pegilado se elimina por metabolismo mientras que el otro podría sufrir cierto grado de eliminación renal. Desde los 25 ng/ml descritos como C_{max} alcanzada con la dosis convencional múltiple de peginterferón-alfa 2a y considerando que su semivida de eliminación es de 80 horas, se puede concluir que siete días después de la administración de la dosis la concentración plasmática sigue siendo elevada. De hecho se ha demostrado que la administración de una dosis semanal convencional genera concentraciones mínimas, previas a la dosis siguiente, superiores a los 15 ng/ml. Por consiguiente, el peginterferón-alfa 2b presenta un aclaramiento mayor.

En pacientes con insuficiencia renal el peginterferón-alfa 2a no experimenta cambios en su farmacocinética mientras que el peginterferón-alfa 2b presenta aumento de la C_{max} , del ABC y de la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia renal, por ello este fármaco está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. ³

4.2.1.4. Mecanismo de acción

Todos los interferones tipo I se unen a un receptor único de multicadenas, el cual se expresa en casi todos los tipos celulares y se relaciona estructuralmente con el receptor para interleucina 10 (IL-10). La unión entre el IFN tipo I y su receptor conlleva a la expresión aumentada de al menos 30 proteínas clase I del MHC (del inglés Major Histocompatibility Complex), que a su vez facilitan en la célula infectada la

presentación de antígenos virales para que finalmente sean destruidos por los linfocitos T citotóxicos (CTL). Otras proteínas inducibles por los IFN incluyen la Proteína Cinasa dependiente de RNA ó PKR (del inglés, *RNA dependent protein kinase*) y la 2'-5' oligoadenilato (2-5A) sintetasa, las cuales requieren la presencia de RNA de doble cadena para ejercer su actividad. Cuando se activa, la PKR fosforila un componente de la maquinaria traduccional celular llamado factor 2 de iniciación eucariótica o EIF2 (del inglés *eukaryotic initiation factor 2*), inhibiendo así la síntesis de proteínas. La 2-5a sintetasa produce cadenas cortas de residuos adenilato unidas por enlaces 2'-5' fosfodiéster; tales cadenas se unen y activan una endoribonucleasa celular que degrada específicamente RNA de cadena única. Estas enzimas, junto con otras proteínas inducibles por IFN, se combinan para conferir una defensa intracelular potente aunque relativamente inespecífica contra los virus.

Además de inhibir la replicación viral, los IFN tipo I son capaces de modular funciones celulares específicas; pueden detener el crecimiento de muchos tipos celulares en cultivo, incluyendo líneas celulares transformadas. Los IFN tipo I también pueden inhibir o promover la diferenciación celular, dependiendo del tipo celular, del momento del desarrollo y de la dosificación del tratamiento.¹⁵

4.2.1.5. Efectos adversos

En general, la incidencia y el tipo de los efectos secundarios del peginterferón alfa más ribavirina son similares a aquellos para interferón y ribavirina. Aproximadamente el 75% de pacientes tratados reportan 1 o más de los siguientes efectos secundarios sistémicos:

1. Aquellos típicamente asociados con interferón alfa, tales como neutropenia, trombocitopenia, depresión, hipotiroidismo e hipertiroidismo, irritabilidad, problemas de memoria y concentración, desordenes visuales, fatiga, dolor muscular, cefaleas, náuseas y vómitos, irritación de piel, fiebre, pérdida de peso, insomnio, hipoacusia, tinnitus, fibrosis intersticial y adelgazamiento del cabello. Los síntomas “parecidos a la gripe” y la depresión parece que ocurren mucho menos con peginterferón-alfa 2a más ribavirina que con interferón-alfa 2a más ribavirina.

2. Aquellos típicamente asociados con ribavirina (ver adelante).

Muertes reportadas en asociación con el uso de interferón alfa y ribavirina incluye suicidio, infarto al miocardio, sepsis y ECV.

El factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF, del inglés *granulocyte colony-stimulating factor*), ha sido usado para contrarrestar los efectos adversos del interferón. Sin embargo, no hay suficientes datos que recomienden el uso de rutina como medio de evitar o mejorar las reducciones del peginterferón o la ribavirina.

Los efectos adversos tienden a ser más severos en las primeras semanas de tratamiento y a menudo pueden ser manejados con analgésicos, tales como acetaminofen (< 2.0 gramos/día) u otros AINES; los antidepresivos tales como los

inhibidores de la recaptación de serotonina y ocasionalmente factores de crecimiento.¹²
28

4.2.2. Ribavirina

4.2.2.1. Propiedades químicas y actividad antiviral

La ribavirina (1-β-D ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo del nucleósido purínico con una base modificada y D-ribosa como azúcar.

La ribavirina inhibe la replicación de diversos virus de RNA y DNA que incluyen ortomixovirus, paramixovirus, arenavirus, bunyavirus, flavivirus, herpes virus, adenovirus, poxvirus y retrovirus. In vitro las concentraciones inhibitoras varían de 3 a 10 µg/ml en los virus de influenza, parainfluenza y sincitial respiratorio (VSR). Concentraciones semejantes pueden bloquear de manera reversible la síntesis de macromoléculas y la proliferación de células sanas y suprimir las respuestas de linfocitos y alterar los perfiles de citosina in vitro.

4.2.2.2. Mecanismo de Acción y resistencia

No se han definido con exactitud los mecanismos antivirales de la ribavirina, pero dependen de una alteración de los fondos comunes de nucleótidos celulares y de inhibición de la síntesis de RNA mensajero viral. Las enzimas de la célula hospedera media la fosforilación intracelular hasta la forma de derivados monofosfato, difosfato y trifosfato. En las células sanas y en las infectadas por VSR, el derivado predominante (más de 80%) es del trifosfato que tiene una vida media intracelular menor de 2 horas.

El monofosfato de ribavirina bloquea en forma competitiva a la deshidrogenasa de inosina-5'-fosfato celular e interfiere en la síntesis de guanosintrifosfato (GTP), y con ello la síntesis de ácidos nucleicos, en términos generales. El ribavirintrifosfato también divide en forma competitiva a la cubierta 5' de RNAm viral que depende de GTP y, de manera específica, la actividad de la transcriptasa del virus de la influenza. La ribavirina actúa en múltiples sitios y algunos de ellos (por ejemplo, la inhibición de la síntesis de GTP) pueden potenciar a otros (por ejemplo el bloqueo de las enzimas que dependen de GTP).

No se ha corroborado la aparición de resistencia viral a la ribavirina, aunque es posible que surjan células que no lo fosforilen hasta las formas activas en aislados clínicos.

4.2.2.3. Absorción, distribución y eliminación

La ribavirina es captada de manera activa por transportadores de nucleósido gastrointestinales, ubicados en la parte proximal del intestino delgado y la biodisponibilidad por vía oral promedia alrededor del 50%. Hay acumulación extensa en el plasma y se alcanza estado estable en aproximadamente cuatro semanas. Los alimentos aumentan de manera considerable las concentraciones plasmáticas, de manera que tal vez sea prudente la ingestión con ellos. Después de dosis por vía oral únicas o

múltiples de 600 y 1,200 mg, las concentraciones plasmáticas máximas son de 0.8 y 3.7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

El volumen de distribución aparente es grande (aproximadamente 10 L/kg) debido a captación de ribavirina hacia las células. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La vida media plasmática promedia 30 a 40 horas después de una dosis única, pero aumenta a casi 200 a 300 horas a estado estable. El trifosfato de ribavirina se concentra en los eritrocitos, en los cuales las cifras disminuyen de manera gradual, con una $t_{1/2}$ de alrededor de 40 días. Las principales vías de eliminación de la ribavirina y sus metabolitos son el metabolismo hepático y la excreción renal. La primera de tales opciones comprende la desribosilación e hidrólisis para producir triazol carboxamida. La depuración de ribavirina disminuye tres veces en personas con insuficiencia renal avanzada (CL_{cr} de 10 a 30 ml/minuto); el fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con depuración de creatinina de menos de 50 ml/minuto.¹⁵

4.2.2.4. Efectos Adversos

La ribavirina por vía sistémica causa anemia reversible relacionada con la dosis debido a hemólisis extravascular y supresión de la médula ósea. Ocurren aumentos relacionados de los recuentos de reticulocitos y de las concentraciones séricas de bilirrubina, hierro y ácido úrico. Las cifras altas de trifosfato de ribavirina pueden causar daño oxidativo de membranas, lo que da pie a eritrofagocitosis por el sistema reticuloendotelial. Alrededor del 20% de los pacientes con hepatitis C crónica que reciben tratamiento combinado con interferón y ribavirina suspende en etapas tempranas la terapéutica debido a efectos secundarios. Además de la toxicidad por interferón la ribavirina oral aumenta el riesgo de fatiga, tos, exantema, prurito, náuseas, insomnio, disnea, depresión y, en particular, anemia hemolítica y gota. Alrededor del 8% de los pacientes requiere disminución de la dosis de ribavirina debido a anemia. La eritropoyetina se ha utilizado para contrarrestar la anemia.

Los estudios preclínicos indican que es teratógena, embriotóxica, oncógena y posiblemente gonadotóxica. Para prevenir posibles efectos teratógenos, después del cese del tratamiento a largo plazo se requieren hasta seis meses para eliminarla. La ribavirina pertenece a la categoría X durante el embarazo según la clasificación emitida por la FDA. Es imperativo que las personas que reciben la droga utilicen estrictamente un método anticonceptivo durante el tratamiento y seis meses después.

La ribavirina inhibe la fosforilación y la actividad antiviral de inhibidores de la transcriptasa inversa del VIH de nucleósidos de pirimidina, como zidovudina, zalcitabina y estavudina, clínicamente no se han reportado interacciones importantes. Además, inhibe la deshidrogenasa de inosina-5'-fosfato, un efecto que potencia la actividad de inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos de purina (por ejemplo didanosina) aumentando su toxicidad. Desde que la sintomática y aún fatal hiperlactatemia ha sido reportada en algunas personas coinfectadas con VIH/VHC que tomaban ribavirina y didanosina (ddI), los fabricantes no recomiendan el uso de ribavirina en personas que toman ddI si hay opciones terapéuticas equivalentes.^{15, 28}

4.2.3. Tratamiento de la infección por VHC

En la actualidad hay varios esquemas de tratamiento aprobados por la FDA (tabla 1). Hay dos productos pegilados aprobados para su uso en Estados Unidos, el peginterferón-alfa 2b con un peso molecular de 12 kDa y el peginterferón-alfa 2a de 40 kDa²⁸ El peginterferón-alfa 2a viene en viales de 180 µg (solución para inyección), y el peginterferón-alfa 2b en viales de 50 µg (polvo para inyección). La ribavirina se presenta en capsulas de 200 mg.

Tabla 1. Medicamentos usados en el Tratamiento de Hepatitis C Crónica

Fármaco genérico	Dosis recomendada
Regimenes de Peginterferón combinado con Ribavirina	
Peginterferón-alfa 2a	180 µg S.C. c/semana sin importar el peso
Peginterferón-alfa 2b	1.5 µg/kg S.C. c/semana
Ribavirina	800-1200 mg PO diarios (dividido en 2 dosis), dependiendo del peso y genotipo
Regimenes utilizados en ciertas circunstancias Clínicas	
Peginterferón-alfa 2a como monoterapia	180 µg S.C. c/semana sin importar el peso
Peginterferón-alfa 2b como monoterapia	1.0 µg/kg S.C. c/semana
Interferón alfa-2b + ribavirina	Interferón alfa-2b S.C. 3 mU t.i.s.; Ribavirina 1000 mg/día PO ≤ 75 kg o 1200 mg/día si ≥ 75 kg (dividido en 2 dosis)
Interferón	
Alfa 2a	3 mU S.C. t.i.s.
Alfa 2b	3 mU S.C. t.i.s.
Consensus	9 µg S.C. t.i.s.; 15 mg t.i.s en No respondedores

Abreviaturas: µg, microgramos; S.C., subcutánea; PO, por vía oral; mU millones de unidades; t.i.s., tres veces por semana; mg, miligramos.

Fuente: Strader B S. et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. 2004

4.2.3.1. Selección de pacientes

En principio, todos los pacientes con infección crónica de hepatitis C son candidatos para terapia antiviral. Sin embargo los riesgos y beneficios del tratamiento deben ser evaluados individualmente, particularmente por el curso natural lento de la infección. Solo un subgrupo de personas tendría una clara indicación para recibir tratamiento. Este es el caso de los pacientes con niveles detectables de RNA de VHC que han mantenido niveles persistentemente elevados de alanina aminotransferasa (ALAT) y fibrosis en una biopsia hepática, necrosis ó al menos una inflamación moderada. Estas personas tienen un elevado riesgo de presentar una progresión de la enfermedad y el tratamiento es fuertemente recomendado en la ausencia de contraindicaciones. Las personas con niveles elevados de ALAT y solo mínimos o

medios cambios inflamatorios o necróticos pueden también ser tratados. Sin embargo el riesgo de una progresión de la enfermedad hepática es bajo en este grupo, y el seguimiento por cuantificaciones de ALAT y una biopsia de tres a cinco años es considerado una razonable alternativa.

Personas con niveles persistentemente normales de ALAT y sin evidencia de necrosis ni cambios inflamatorios o solo mínimos cambios tienen un excelente pronóstico sin terapia. De hecho, algunas personas elevan los niveles de ALAT después del tratamiento con interferón alfa. En la ausencia de otras indicaciones, tales como manifestaciones extrahepáticas, las personas en esta categoría son consideradas mejores para el tratamiento solo en el contexto de pruebas clínicas controladas. Recientemente ha sido reportada disminución de la calidad de vida de pacientes con niveles detectables de RNA de VHC, aún en ausencia de enfermedad hepática, y en mejoría de los síntomas después de la erradicación del virus.

En personas con cirrosis compensada es menos probable que tengan RVS a la monoterapia, pero algunos estudios sugieren que, aun sin la erradicación de VHC, los pacientes tratados, pueden tener un menor riesgo de progresión a enfermedad hepática descompensada y carcinoma hepatocelular. Las altas tasas de efectos secundarios, especialmente neutropenia y trombocitopenia, en este subgrupo, hace mandatorios los cuidados por monitorización. Personas con cirrosis descompensada es improbable que tengan una respuesta y su condición puede aún empeorar con la terapia. Estas personas no deberían ser tratadas con interferón solo o en combinación con ribavirina fuera de pruebas controladas en centros especializados.¹⁸

La selección de pacientes para el tratamiento requiere una valoración precisa del riesgo y beneficio de la terapia. Existe una determinación complicada, por exclusión de personas con condiciones que podrían incrementar el riesgo y disminuir el beneficio. La aplicación de estos principios individuales podría ser tentadora, y la fuerza relativa de las recomendaciones de tratamiento variar por consiguiente. Esta variabilidad se muestra en las tablas 2, 3 y 4.²⁸

Tabla 2. Características de Personas para Quienes la Terapia es Ampliamente Aceptada

Al menos 18 años de edad
Valores anormales de ALAT
Biopsia hepática que muestre hepatitis crónica con fibrosis significativa
Enfermedad hepática compensada (bilirrubina total en suero < 1.5 g/dL; INR < 1.5; albumina > 3.4 g/dL; Recuento de plaquetas > 75,000 K/mm ³ ; y que no halla evidencia de encefalopatía hepática o ascitis.
Índices hematológicos y bioquímicos aceptables (hemoglobina > 13 g/dL para hombres y 12 g/dL para mujeres; recuento de neutrofilos > 1.5 k/mm ³ ; creatinina < 1.5 mg/dL)
Infección por VHC tratada anteriormente
Historia de depresión, pero con la condición bien controlada
Disposición a ser tratado y estar conforme a los requerimientos del tratamiento

Abreviaturas: INR, del inglés International Normalized Ratio.

NOTA: Todos los pacientes tienen niveles detectables de RNA de VHC.

Fuente: Strader B S. et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. 2004

Tabla 3. Características de las Personas en Quienes la Terapia Debería ser Individualizada

Niveles de ALAT persistentemente normales
Falla terapéutica previa (pacientes que no responden o que han recaído) consistente en interferón como monoterapia o en combinación con ribavirina o peginterferón como monoterapia.
Usuarios de drogas ilícitas o alcohol pero dispuestos a participar en un programa de abuso de sustancias o en un programa de soporte para alcohólicos.
Biopsia hepática que no evidencia fibrosis o solo fibrosis leve.
Hepatitis C aguda
Personas infectadas con VIH
Pacientes menores de 18 años
Enfermedad Renal Crónica (en hemodiálisis o no)
Cirrosis descompensada
Receptor de trasplante hepático

NOTA: Todos los pacientes tienen niveles detectables de RNA de VHC.

Fuente: Strader B S. et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. 2004

Tabla 4. Características de Personas en Quienes la terapia esta Actualmente Contraindicada

Enfermedad depresiva incontrolada, mayor
Receptor de trasplante de riñón, corazón o pulmón
Hepatitis autoinmune u otra condición conocida que pueda ser exacerbada por el interferón o la ribavirina
Hipertiroidismo sin tratamiento
Embarazo o no estar dispuesto a cumplir con una anticoncepción adecuada
Enfermedad actual severa, tales como hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria significativa, diabetes pobremente controlada, enfermedad pulmonar obstructiva.
Menor de 3 años de edad
Hipersensibilidad conocida a drogas usadas para el tratamiento de hepatitis C

NOTA: Todos los pacientes tienen niveles detectables de RNA de VHC.

Fuente: Strader B S. et al. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. 2004

4.2.3.2. Pacientes con hepatitis C Aguda

La infección aguda es raramente diagnosticada, por lo que los datos sobre el tratamiento en fase aguda son muy escasos. Algunos pacientes con sintomatología aguda de infección por VHC tienen altas tasas de aclaración espontánea, al contrario de los pacientes asintomáticos. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento temprano, aún con interferón solo, tiene una alta tasa de efectividad. Debido a esto, la terapia temprana podría ser aconsejable, pero el régimen terapéutico óptimo y el mejor punto de intervención no han sido definidos. Los autores de un estudio realizado en Alemania recomiendan que en los pacientes sintomáticos con hepatitis C aguda debe esperarse por los menos 3 meses la aclaración espontánea del virus, mientras que los pacientes con hepatitis C asintomáticos, el tratamiento debe de empezarse lo antes

posible. Aún no se ha definido la duración del tratamiento ni el régimen terapéutico a utilizar, ya que el interferón como monoterapia a mostrado altas tasas de RVS, sin embargo, se recomienda el uso peginterferón porque su administración es más cómoda para el paciente, durante un período de 6 meses.^{18,28}

Otra pregunta sin responder es si se el tratamiento profiláctico después de una exposición, por ejemplo por punción con aguja, es benéfico, como en el caso de la infección por VIH-1. Recientemente, un régimen no profiláctico ha mostrado ser efectivo y eficiente, y solo se recomienda la monitorización de los pacientes.¹⁸

4.2.3.3. Pacientes con Enfermedad Renal

Las personas con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) tienen un mayor riesgo de adquirir hepatitis C, debido a la exposición de equipo de hemodiálisis contaminado, transfusiones de sangre, y más raro aún a través de un transplante renal. Estudios de centros de diálisis en diferentes partes del mundo reportan una prevalencia de hepatitis C de entre 5% a 50%. En pacientes que se encuentran en programa de diálisis, existe un modesto incremento en el riesgo de muerte. Existe una serie de circunstancias en las cuales se debe considerar el tratamiento para la hepatitis C, estas son: 1) Personas con glomerulonefritis inducida por VHC, que no se encuentran en plan de diálisis (mayormente aquellos que tienen asociada crioglobulinemia); 2) Personas en hemodiálisis infectadas con VHC; 3) personas con leves grados de enfermedad renal quienes desarrollaron infección por VHC y 4) personas que fueron infectadas durante o después de un transplante renal.

Aunque el tratamiento de personas con crioglobulinemia relacionada a glomerulonefritis proporciona un mejoramiento en la enfermedad renal (definido por disminución en los niveles de crioglobulina, factor reumatoide y creatinina), las recaídas son comunes, aún con el uso de terapia combinada. Incluso hay reportes de empeoramiento de la crioglobulinemia y de la enfermedad renal por el tratamiento con interferón. Se han aprobado terapias que incluyen corticosteroides, ciclofosfamida, plasmaféresis y el uso de anticuerpos monoclonales para células B (rituximab).

La decisión de tratar pacientes que se encuentran en plan de hemodiálisis es complicada, debido a la preocupación del mayor riesgo de realizar una biopsia hepática para definir la necesidad de la terapia, y de incrementar la toxicidad del medicamento debido a los problemas del aclaramiento renal. Los objetivos de los pacientes en diálisis y de los pacientes con grados menores de daño renal son reducir la progresión de la enfermedad hepática y aclarar la infección por VHC en aquellos que podrían necesitar más adelante un transplante renal.

La ribavirina esta *contraindicada* en los pacientes con IRC debido a que la droga no es removida durante la diálisis convencional y su acumulación causa anemia hemolítica dosis-dependiente. Si se decide iniciar tratamiento, se recomienda que este sea con interferón alfa como monoterapia, ya que se han reportado tasas de RVS de 14% hasta de 71%, sin embargo el tratamiento se ha asociado con altas tasas de efectos adversos serios en el 26% de los pacientes tratados en quienes se recomienda disminuir la dosis o el retiro completo del medicamento. Se sabe que los peginterferones son más efectivos en las personas sin daño renal, pero los estudios en pacientes con IRC aún se

están llevando a cabo. La dosis recomendable para las personas en diálisis es de 135 µg subcutáneos cada semana; esta presentación solamente esta disponible en peginterferón alfa 2a.

4.3. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

4.3.1. Definición

El éxito de las terapias para la infección de VHC puede ser cuantificado en términos de respuesta bioquímica (normalización de los niveles de ALAT), respuesta virológica (niveles indetectables de RNA viral) o por respuesta histológica, haciendo una toma de biopsia antes y después del tratamiento.¹⁸

Se dice que hay Respuesta Virológica (RV) al tratamiento en pacientes con hepatitis C cuando existe ausencia detectable de RNA del VHC en suero por una prueba con una sensibilidad de al menos 100 copias (50UI) por mL. La prueba se puede realizar durante el tratamiento, al final del tratamiento y 6 meses después de terminado el tratamiento, esto es: Respuesta virológica temprana (RVT), respuesta virológica al final del tratamiento (RVFT) y respuesta virológica sostenida (RVS). La RVS se realiza debido a que las respuestas a la terapia no se han logrado mantener después de concluido el esquema de tratamiento^{18,19}

4.3.2. Eficacia y predictores de respuesta

La probabilidad de lograr una RVS se puede pronosticar por una serie de factores basales antes de iniciar el tratamiento, entre estos se encuentran factores del hospedero (sexo, peso, edad y superficie corporal), factores virales (genotipo, nivel de RNA viral) y factores de enfermedades relacionadas (presencia o ausencia de fibrosis o cirrosis hepática, niveles de ALAT). También cuando ya se ha iniciado el tratamiento, hay factores que están asociados a la probabilidad de presentar una RVS, estos son la respuesta virológica temprana (RVT), y la adherencia[□] al tratamiento. En un estudio, la capacidad de adherirse al régimen tomando al menos el 80% de los dos agentes terapéuticos indicados en por lo menos el 80% de tiempo de duración del tratamiento fue asociado a altas tasas de RVS. Durante el tratamiento, el factor más importante como predictor de una RVS es el presentar una RVT, sin embargo, en todos los estudios prospectivos que evalúan el tratamiento, el pronosticador más fuerte de respuesta virológica es el **genotipo** del VHC.^{19,28}

4.3.3. Respuesta virológica al tratamiento

Hasta hace poco tiempo, la monoterapia con el interferón alfa era el único medicamento con que se contaba para tratar la infección de VHC, este estaba asociado con una tasa de respuesta inicial del 40%, sin embargo los porcentajes de RVS eran

[□] **Adherencia:** Cumplimiento del medicamento o los medicamentos en al menos el 80% de la dosis indicada en al menos el 80% del tiempo establecido para la duración del tratamiento.

menos de la mitad de esta tasa (15-20%). Se demostró que la combinación de interferón y ribavirina incrementó el porcentaje de RVS de 16% al 40%.^{18, 21, 26}

Un estudio comparó la eficacia y seguridad de interferón alfa-2b solo o en combinación con ribavirina como tratamiento inicial en pacientes con hepatitis C crónica y se demostró que la tasa de RVS fue de 31% a las 24 semanas de tratamiento y de 38% a las 48 semanas de tratamiento en los pacientes que recibieron la terapia combinada y en los pacientes que recibieron el interferón solo fue de 6% a las 24 semanas de tratamiento y de 13% a las 48 semanas de tratamiento; con lo que se concluyó que en pacientes con hepatitis C crónica, la terapia inicial con interferón y ribavirina fue más efectiva que el tratamiento con interferón solo.²¹

Otro estudio comparó el efecto del interferón como monoterapia y el interferón en combinación con ribavirina en el tratamiento de pacientes con hepatitis C crónica que ya habían sido tratados con interferón alfa y que recayeron. Se observó una RVFT del 82% en pacientes tratados con el tratamiento combinado y de 47% en pacientes tratados solo con interferón. La RVS fue de 49% en la terapia combinada y del 5% en el grupo de pacientes tratados solo con interferón. Este estudio concluyó que pacientes con hepatitis C crónica que recayeron después del tratamiento con interferón, la terapia con interferón y ribavirina tuvo tasas más altas de RVS, respuesta bioquímica, y respuesta histológica que el tratamiento con interferón solo.⁷

Se han realizado varios estudios que comparan los efectos del interferón sin modificar y el peginterferón en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Un estudio que comparó los efectos clínicos de un régimen de peginterferón alfa-2a contra un régimen de interferón alfa-2a en el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis C crónica demostró que los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a tuvieron una RV más alta que los tratados con interferón alfa-2a a la semana 48 (69% versus 28%) y a la semana 72 (39% versus 19%) y concluye que pacientes con un régimen de peginterferón alfa-2a administrado una vez a la semana es más efectivo que un régimen de interferón alfa-2a administrado tres veces a la semana.³³ Un estudio similar se realizó en pacientes que además de hepatitis C crónica, también presentaban cirrosis o fibrosis confluyente, en el estudio se evaluó la eficacia y seguridad del uso de peginterferón, se observó que el RNA del VHC fue indetectable en la semana 72 en el 8%, 15% y 30% de los pacientes tratados con interferón alfa-2a, 90 µg y 180 µg de peginterferón alfa-2a, respectivamente. En los tres tratamientos hubo una tolerancia similar y se concluye que pacientes con hepatitis C y cirrosis o fibrosis confluyente, 180 µg de peginterferón alfa-2a administrado una vez semanalmente es significativamente más efectivo que 3 millones de unidades de interferón alfa-2a administrado tres veces semanalmente.¹⁴

Ya se ha observado que el tratamiento con peginterferón alfa-2a produce respuestas virológicas significativamente más altas que el tratamiento con interferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica; un estudio comparó la eficacia y seguridad de peginterferón alfa-2a más ribavirina, interferón alfa-2b más ribavirina y peginterferón alfa-2a solo en el tratamiento inicial de pacientes con hepatitis C crónica. Se logró determinar que una proporción significativamente más alta de pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a más ribavirina tuvieron una RVS, comparados con los pacientes que recibieron interferón alfa-2b más ribavirina (56% versus 44%) o peginterferón alfa-2a solo (56% versus 29%). La proporción en pacientes con VHC genotipo 1 que tuvieron una RVS fue de 46%, 36% y 21% respectivamente para los tres

regímenes. Y aquellos que presentaron niveles más altos de RNA de VHC la proporción de respuesta virológica fue de 41%, 33% y 13% respectivamente.¹¹

Pacientes coinfectados con VHC y VIH-1 están en riesgo de incrementar el riesgo de progresión de la enfermedad. Debido al mejoramiento en la supervivencia asociada a la terapia antirretroviral específica para VIH-1, hay un incremento en la necesidad de dirigir el tratamiento de la infección de VHC en este grupo. Igual que los pacientes infectados solo con VHC, los coinfectados con VHC y VIH-1 tienen pobres tasas de respuesta a la monoterapia con interferón alfa.

La terapia antirretroviral altamente activa, (HAART, del inglés Highly active antiretroviral therapy), debe ser iniciada con precaución en pacientes coinfectados con VHC y VIH-1, debido a que la reconstitución inmune asociada al tratamiento para la infección de VIH-1 puede exacerbar la hepatitis.

La hepatotoxicidad también es un problema mayor en algunos de las personas que utilizan drogas el régimen de HAART, y el efecto puede ser aún más pronunciado en personas con infección de VHC concurrente. Además, puede ser prudente iniciar la terapia para VHC antes que la terapia antirretroviral altamente activa sea iniciada en pacientes en quienes el tratamiento para infección por VIH-1 puede ser temporalmente aplazado.¹⁸

En los pacientes coinfectados con VIH/VHC, el tratamiento para la infección de VHC ha sido asociado con una alta tasa de intolerancia y baja tasa de respuesta. En un estudio se comparó a peginterferón más ribavirina y al interferón más ribavirina en el tratamiento de hepatitis C crónica en personas coinfectados con VIH. El tratamiento con peginterferón y ribavirina fue asociado con una tasa significativamente más alta de RVS (27%) que aquellos tratados con interferón más ribavirina (12%). En el grupo que se administró peginterferón más ribavirina, solo el 14% de sujetos con infección por VHC genotipo 1 tuvo una RVS, comparado con 73% de los sujetos con una infección de VHC con un genotipo diferente a 1. Se concluye que en personas infectadas con VIH, la combinación de peginterferón y ribavirina es superior a la combinación de interferón y ribavirina en el tratamiento de hepatitis C crónica. Este régimen puede proporcionar beneficios clínicos aún en ausencia de aclaramiento viral.^{2,6}

Otro estudio similar mostró que los pacientes tratados con peginterferón alfa-2a más ribavirina (primer esquema) tuvieron una tasa de RVS de 40% frente a 12% en los tratados con interferón alfa-2a más ribavirina (segundo esquema) y del 20% en los tratados con peginterferón alfa-2a más placebo (tercer esquema). En pacientes con VHC genotipo 1 la RVS fue de 29% para el primer esquema, 7% para el segundo y 14% para el tercero. Para el genotipo 2 o 3 las tasas de RVS fueron de 62%, 20% y 36% respectivamente.³⁰

4.4 TRANSPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático es la única opción disponible para pacientes con cirrosis descompensada relacionada con VHC y esta también indicado para algunos pacientes con etapas tempranas de carcinoma hepatocelular. La reinfección del tejido transplantado con VHC es casi inevitable, y la mayoría de pacientes tendrán signos

histológicos de hepatitis y aún de cirrosis. A pesar de estas desventajas, las tasas de 1 a 5 años de supervivencia en personas infectadas con VHC quienes han sido sometidos a transplante de hígado, no difieren significativamente de aquellos pacientes con otras indicaciones comunes de transplante hepático. Las nuevas terapias son necesarias para mejorar los resultados a largo plazo del transplante hepático, ya sea para prevenir la infección del transplante hepático o para tratarlo efectivamente.¹⁸

4.5 INDICE DE MASA CORPORAL

La obesidad suele medirse utilizando el Índice de masa corporal (IMC), que es igual al peso de una persona dividido por su estatura al cuadrado. Un IMC de 19 a 24.9 se considera normal, de 25 a 29.9 refleja sobrepeso solamente, y por encima de 30 es obesidad. Si la cifra es inferior a 19 se considera delgadez.

Tabla 5. Categorías de estado nutricional según el Índice de masa corporal

Clasificación	I.M.C. (Kg/m²)
Rango Normal	19 - 24.9
Sobrepeso	25 - 29.9
Obesidad grado I	30 - 34.9
Obesidad grado II	35 - 39.9
Obesidad grado III	=/>40

Fuente: Eberwine Donna. Globesidad: una epidemia en apogeo. 2002

Una falla del IMC es que no distingue entre exceso de grasa y músculo. Los fisicoculturistas, por ejemplo, tienen IMC relativamente altos aun cuando su proporción de grasa corporal sea normal. Por otra parte, algunos grupos de población tienen más o menos grasa corporal para un IMC dado. Los aborígenes australianos y muchos asiáticos tienden a tener grasa corporal sobre los límites saludables, a pesar de tener un IMC normal; mientras que los polinesios tienen menos grasa corporal que otras poblaciones para un valor igual del IMC. A pesar de esto, el IMC en general se correlaciona con medidas más directas de la grasa corporal y sirve para predecir con mucha exactitud varios problemas de salud relacionados con la obesidad.⁹

5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- 1.1. Describir las características relacionadas con una Respuesta Viroológica Sostenida en la población con hepatitis C que inició tratamiento con interferón pegilado en el Hospital de Infectología del IGSS.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir:

- 5.2.1 las características del hospedero relacionadas con la respuesta viral al tratamiento.
- 5.2.2 los indicadores bioquímicos relacionados con la respuesta viral al tratamiento.
- 5.2.3 las enfermedades concomitantes relacionadas con la respuesta viral al tratamiento.

Cuantificar

- 5.2.4 el porcentaje de pacientes que finalizó el tratamiento.
- 5.2.5 el porcentaje de pacientes que obtuvo una respuesta virológica al final del tratamiento.
- 5.2.6 el porcentaje de pacientes que tuvo adherencia al tratamiento.
- 5.2.7 el porcentaje de pacientes que abandonó el tratamiento.
- 5.2.8 Identificar las causas de abandono de tratamiento con interferón pegilado.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo

6.2 UNIDAD DE ANÁLISIS

Pacientes con infección de VHC que iniciaron tratamiento con peginterferón alfa-2a o alfa-2b en cualquier fecha entre mayo del 2003 a julio del 2004.

POBLACIÓN

La población la comprenderán los 25 pacientes que iniciaron tratamiento en las fechas comprendidas entre mayo del 2003 y julio del 2004 y que además cumplan los criterios de inclusión.

6.4 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

6.4.1 Variables de Señalización (características sociodemográficas)

- Edad*
- Sexo*
- Estado Civil
- Lugar de nacimiento
- Lugar de residencia
- Escolaridad

6.4.2 Características del hospedero relacionadas con una RVS.

- Peso
- Superficie Corporal
- Índice de Masa Corporal

6.4.3 Indicadores bioquímicos relacionados con una RVS

- Nivel basal de alanina aminotransferasa (ALAT)
- Carga viral basal del virus de hepatitis C

6.4.4 Enfermedades Concomitantes relacionadas con una RVS

- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Insuficiencia Renal Crónica (IRC)
- Diabetes Mellitus tipo I ó II

6.4.5 Adherencia al tratamiento

6.4.6 Abandono de tratamiento

6.4.7 Respuesta virológica al final del tratamiento (RVFT)

6.4.8 Causas de Abandono

La edad y sexo también pertenecen a la variable “Características del hospedero relacionadas con una RVS”.

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR DE LA MEDICIÓN	MEDICIÓN DE LA VARIABLE	INSTRUMENTO A UTILIZAR
Datos socio-demográficos	Edad, sexo, estado civil procedencia y residencia del paciente que lo caracterizan e identifican como perteneciente a un grupo específico de la población	<p>Edad: Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento</p> <p>Sexo: Condición biológica que distingue al hombre de la mujer</p> <p>Estado Civil: Condición de la persona en cuanto a sus derechos y obligaciones en su relación de pareja</p> <p>Procedencia: Lugar de nacimiento, en cualquier departamento del país.</p> <p>Residencia: Lugar de residencia, en cualquier departamento del país o fuera de éste.</p> <p>Escolaridad: Nivel o grado de educación que logró completar.</p>	<p>Razón</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p>	<p>Edad en años</p> <p>Masculino ó femenino</p> <p>Casado, soltero, viudo, unido, divorciado o separado</p> <p>Nombre de cualquiera de los 22 departamentos de Guatemala ó nombre de cualquier país del mundo.</p> <p>Nombre de cualquiera de los 22 departamentos de Guatemala</p> <p>Ninguno, primaria, básicos, diversificado, universitario</p>	Revisión de expediente clínico y entrevista clínica	Boleta de recolección de datos

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR DE LA MEDICIÓN	MEDICIÓN DE LA VARIABLE	INSTRUMENTO A UTILIZAR
Características del hospedero	Edad, sexo, peso, índice de masa corporal y superficie corporal del paciente relacionadas a la respuesta virológica.	<p>Edad: Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento</p> <p>Sexo: Condición biológica que distingue al hombre de la mujer</p> <p>Peso: fuerza gravitacional ejercida sobre un cuerpo, expresada en kilogramos</p> <p>Índice de Masa Corporal: Resultado de dividir el peso de una persona entre la estatura elevada al cuadrado</p>	<p>Razón</p> <p>Nominal</p> <p>Razón</p> <p>Nominal</p>	<p>Número de años</p> <p>Masculino o femenino</p> <p>Cantidad de kilogramos (kg) del paciente medidos antes del inicio del tratamiento</p> <p>Mayor o igual a 25 kg/m² ó menor de 25 kg/m²</p>	Revisión del expediente clínico y entrevistas clínica	Boleta de recolección de datos
Indicadores Bioquímicos	Niveles de Alanina aminotransferasa y carga viral de VHC antes del inicio del tratamiento con interferón pegilado	<p>ALAT: Enzima que cataliza la transferencia de grupos amino de alanina a alfa cetoglutarato, presente en citoplasma de células hepáticas</p> <p>Carga viral de VHC: prueba de laboratorio que mide en suero el nivel de RNA de VHC.</p>	<p>Razón</p> <p>Razón</p>	<p>Valores en suero expresados en unidades/litro (U/L)</p> <p>Valores en suero expresados en copias/mililitro (CP/ml)</p>	Informes de laboratorio	Boleta de recolección de datos

VARIABLE	DEFINICIÓN DE VARIABLE	OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR DE LA MEDICIÓN	MEDICIÓN DE LA VARIABLE	INSTRUMENTO A UTILIZAR
Enfermedades concomitantes	Serie de signos y síntomas que definen un estado morbosos, y que según la bibliografía se han relacionada con una pobre respuesta virológica.	<p>VIH: Prueba de Western blot en suero positiva para virus de inmunodeficiencia humana adquirida</p> <p>Insuficiencia Renal Crónica: Paciente con diagnóstico establecido por médico (s) tratante (s).</p> <p>Diabetes Mellitus I y II: Paciente con diagnóstico establecido por médico (s) tratante (s).</p>	<p>Nominal</p> <p>Nominal</p> <p>Nominal</p>	<p>SI-NO</p> <p>SI-NO</p> <p>SI-NO</p>	Revisión del expediente clínico	Boleta de recolección de datos
Adherencia al tratamiento	Dosis de medicamento (s) ingeridos y/o recibidos para cumplir el esquema de tratamiento indicado	Cumplimiento del esquema de tratamiento por lo menos con el 80% del medicamento(s) en el 80% del tiempo establecido.	Nominal	SI-NO	Revisión de expediente clínico	Boleta de recolección de datos.
Abandono de tratamiento	Incumplimiento del esquema de tratamiento por parte del paciente	Paciente que no asiste a su cita por mas de 3 meses después de la ultima entrevista médica	Nominal	SI-NO	Revisión de expediente clínico	Boleta de recolección de datos
Respuesta virológica al final del tratamiento	Ausencia detectable de RNA de VHC en suero usando una prueba sensitiva de al menos 30 CP/mL al finalizar el tratamiento	Detección sérica de RNA viral por medio de métodos de laboratorio (PCR-RT) (nivel de detección mínimo de 30 CP/ml)	Nominal	SI-NO	Informe de laboratorio	Boleta de recolección de datos
VARIABLE	DEFINICIÓN DE	OPERACIONALIZACIÓN	TIPO DE	INDICADOR	MEDICIÓN	INSTRUMENTO

	VARIABLE	DE LA VARIABLE	VARIABLE	DE LA MEDICIÓN	DE LA VARIABLE	A UTILIZAR
Causas de abandono	Fallecimiento, síntomas anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, relacionados con la interrupción definitiva del tratamiento con interferón pegilado	Fallecimiento: Muerte del paciente una vez iniciado el tratamiento con peginterferón.	Nominal	SI-NO	Revisión de expediente clínico e informes de laboratorio	Boleta de recolección de datos
		Síntomas: Serie de síntomas referidos por el paciente que a su juicio le obligara a suspender el tratamiento.	Nominal	SI-NO		
		Anemia: Hemoglobina por debajo de 11 g/dL, que obligue al médico tratante a suspender el tratamiento.	Nominal	SI-NO		
		Leucopenia: Menos de 5000 glóbulos blancos/mililitro que obligue al médico tratante a suspender el tratamiento	Nominal	SI-NO		
		Neutropenia: Menos de 1,200 neutrófilos/mililitro que obligue al médico tratante a suspender el tratamiento	Nominal	SI-NO		
		Trombocitopenia: Menos de 150,000 plaquetas/mililitro que obligue al médico tratante a suspender el tratamiento	Nominal	SI-NO		

6.5 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS

6.5.1 Método

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Infectología del IGSS. El hospital se encuentra ubicado en la Ciudad Capital de Guatemala, Finca la Verbena zona 7 y pertenece al departamento de Medicina Interna del Hospital de Enfermedad Común del IGSS. El hospital es un centro de referencia nacional (para el IGSS), ya que a él acuden todos los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedades infectocontagiosas del país, con el fin de recibir tratamiento especializado por médicos especialistas en infectología.

El Hospital de Infectología del IGSS inició a tratar pacientes con interferón pegilado en el mes de mayo del 2003; el tratamiento tiene una duración de un año aproximadamente (48 semanas), debido a esto, se tomó la población de pacientes que inició tratamiento en el período comprendido entre mayo del 2003 a julio del 2004 ya que los pacientes que iniciaron tratamiento en julio del 2004 lo finalizaron en julio del 2005.

Después de identificar a todos los pacientes con hepatitis C que iniciaron tratamiento con interferón pegilado en el periodo ya descrito, se procedió a recolectar los datos en el instrumento creado para tal efecto (boleta de recolección de datos) y posteriormente se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) de cada paciente, utilizando la fórmula $IMC = \text{Peso en kilogramos} / \text{estatura en metros elevada al cuadrado}$. El peso y la talla utilizados fueron los obtenidos antes de iniciar el tratamiento. Se realizó una recolección de datos en 5 expedientes clínicos para validar el instrumento de recolección de datos y realizar correcciones pertinentes. El tiempo utilizado para realizar la recolección de datos fue de 1 mes.

Se creó una base de datos en el programa de computación Epi-Info 2002 versión 3.3.2 del CDC. Se ingresaron los datos recolectados y se hizo un *análisis descriptivo univariado*, utilizando frecuencia, razones, porcentajes y medidas de tendencia central.

El análisis de los datos se realizó en base al tipo de variable (escala de medición) y a los objetivos del estudio. Se calculó la frecuencia de las siguientes variables: Sexo, Estado civil, Escolaridad, Lugar de procedencia, Lugar de Residencia, esquema de tratamiento utilizado, Enfermedades concomitantes, Índice de Masa Corporal, adherencia al tratamiento, causas de no adherencia al tratamiento, Respuesta virológica al tratamiento y los efectos secundarios. Además, se realizó una división por grupos de edades para poder evaluar la frecuencia por grupos.

Se calculó la Razón de la variable Sexo. En las variables Enfermedades concomitantes, adherencia al tratamiento, abandono de tratamiento y respuesta al tratamiento se calcularon porcentajes. Las medidas de tendencia central (media, moda, mediana y cuartiles) se calcularon en las variables de Razón (edad, alanina aminotransferasa y carga viral).

6.6 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio tiene valor social y científico, ya que se describe los resultados de un tratamiento de alto costo económico lo cual permite aumentar el conocimiento de un medicamento aplicado a nuestra población. No se realizó ningún tipo de gasto para el paciente ni para la Universidad de San Carlos de Guatemala, debido a que el IGSS da seguimiento a los pacientes con Hepatitis C, les proporciona el medicamento y realiza las pruebas de laboratorio para su monitorización.

La investigación se realizó utilizando el método científico y los datos fueron procesados a través de métodos estadísticos aprobados, tomando en cuenta la escasez de recursos con los que se cuenta para realizar dicha investigación.

La selección de los sujetos para iniciar tratamiento la realizaron especialistas en Infectología; la población de esta investigación solamente incluye a pacientes que ya habían iniciado tratamiento, por lo que no se puso en riesgo adicional al paciente. Se tomó a la población completa que inició tratamiento en el período comprendido entre mayo del 2003 a julio del 2004.

La población en estudio no fue expuesta a ningún riesgo, ya que el investigador no realizó ningún procedimiento que pusiera en peligro la vida del paciente, además los pacientes tuvieron evaluaciones periódicas por médicos especialistas. No hay maleficencia en el estudio y por el contrario se consiguieron beneficios al obtener los resultados finales de la investigación.

La evaluación de la investigación fue independiente ya que la evaluación final de la investigación la realizó Unidad de Tesis de la USAC; Los recursos económicos para realizar la investigación fueron proporcionados por el investigador y no hubo dependencia de ningún tipo con ninguna organización.

Se les informó a los pacientes el propósito de la investigación, los beneficios potenciales de la investigación y no se les cohesionó para participar en la misma, con esto se respetó la autonomía de los sujetos, además se les permitió salirse de la investigación cuando así lo solicitaran. Se les proporcionó información acerca de los resultados del estudio y se protegió su privacidad y confidencialidad.

6.7 ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

6.7.1 Alcances

- Es un estudio realizado por primera vez en Guatemala.
- Aportará información al médico para valorar la aplicación de un medicamento de alto costo.
- Proporcionará información sobre las causas de incumplimiento del tratamiento con lo que podrá mejorarse el manejo del paciente con hepatitis C en Guatemala.

6.7.2 Limitaciones

- No se localizó a los pacientes que abandonaron el tratamiento, por lo que no se logró determinar cuales fueron los efectos adversos que los obligaran a suspender el tratamiento.
- Las cargas virales no se realizaron exactamente después de finalizado el tratamiento.

6.8 PLAN DE ANÁLISIS, USO DE PROGRAMAS Y TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.

Se realizó la recolección de datos en el instrumento creado para tal efecto (ver anexo 2), posteriormente se creó una base de datos en el programa de computación Epi-Info 2002 versión 3.3.2 del CDC. Después de ingresados los datos a la base, se realizó análisis estadístico *descriptivo univariado*, utilizando frecuencias, razones, porcentajes, y medidas de tendencia central. El análisis de los datos se realizó en base al tipo de variable (escala de medición) y a los objetivos del estudio. Se calculó la frecuencia de las siguientes variables: Características sociodemográficas (Sexo, Estado civil, Escolaridad, Lugar de procedencia y Lugar de Residencia), Características del Hospedero relacionadas con una RVS (grupos de edad, sexo e Índice de Masa corporal) Enfermedades concomitantes (Virus de Inmunodeficiencia Humana e Insuficiencia Renal Crónica), Adherencia al tratamiento, Causas de no adherencia al tratamiento, Respuesta virológica al tratamiento y Efectos secundarios.

Se calculó la Razón de la variable Sexo, para poder determinar que cantidad de hombres había por cada mujer, debido a que el sexo es una característica del hospedero que influye en la obtención de una RVS. En las variables Enfermedades concomitantes, Adherencia al tratamiento, abandono de tratamiento y Respuesta Virológica al tratamiento se calcularon porcentajes. Las medidas de tendencia central (media, moda, mediana y cuartiles) se calcularon en las variables de Razón (edad, peso, alanina aminotransferasa y carga viral).

Después realizar el análisis de los datos en el programa Epi-Info 2002 se realizaron de forma pertinente cuadros y/o gráficas de los datos obtenidos para una mejor interpretación.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

El estudio se realizó en el Hospital de Infectología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se incluye a la población con hepatitis C que inició tratamiento con interferón pegilado en el período comprendido entre mayo del 2003 a julio del 2004. Se detectó a 27 pacientes, de los cuales se excluyó a 2 por presentar coinfección con virus de hepatitis B, quedando una población a estudio de 25 pacientes. La población tenía una edad media de 43 años (rango de 27 a 68 años), el 68% pertenecía al sexo masculino, el 72% de la población era casada, el 44% tenía un grado de escolaridad de nivel primario, el 52% provenía de la Ciudad Capital y el 80% vivía en la Ciudad Capital. El 28% (7 pacientes) padecía Insuficiencia Renal Crónica, 24% estaba coinfectada con Virus de Inmunodeficiencia Humana y un paciente (4%) padecía ambas enfermedades concomitantes.

Cinco pacientes fallecieron recién iniciado el tratamiento debido a enfermedad avanzada (cirrosis, carcinoma celular, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida ó Insuficiencia Renal Crónica) quedando solamente 20, en los que se evaluó Abandono, Adherencia y Respuesta Viroológica al tratamiento. Estas dos últimas variables se tomaron en cuenta para análisis únicamente en el 68% de la población inicial (17 pacientes), debido a que esta fue la que finalizó el tratamiento.

Se observó que el 82% (14 pacientes) *de la población que finalizó el tratamiento* fue adherente al mismo y el 76% (13 pacientes) logró una Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento (RVFT).

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN QUE INICIÓ
TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

CARACTERÍSTICAS	F	%
Sexo		
Masculino	17	68
Femenino	8	32
Estado Civil		
Casado	18	72
Soltero	4	16
Unido	2	8
Viudo	1	4
Escolaridad		
Ninguna	2	8
Primaria	11	44
Básicos	0	0
Diversificado	8	32
Universitaria	4	16
Lugar de Procedencia		
Baja Verapaz	1	4
Belice	1	4
Ciudad Capital	13	52
Izabal	1	4
Jutiapa	2	8
Petén	1	4
Quetzaltenango	2	8
Quiché	1	4
San Marcos	1	4
Santa Rosa	2	8
Lugar de Residencia		
Baja Verapaz	1	4
Guatemala	20	80
Jutiapa	1	4
Quiché	1	4
San Marcos	1	4
Santa Rosa	1	4

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

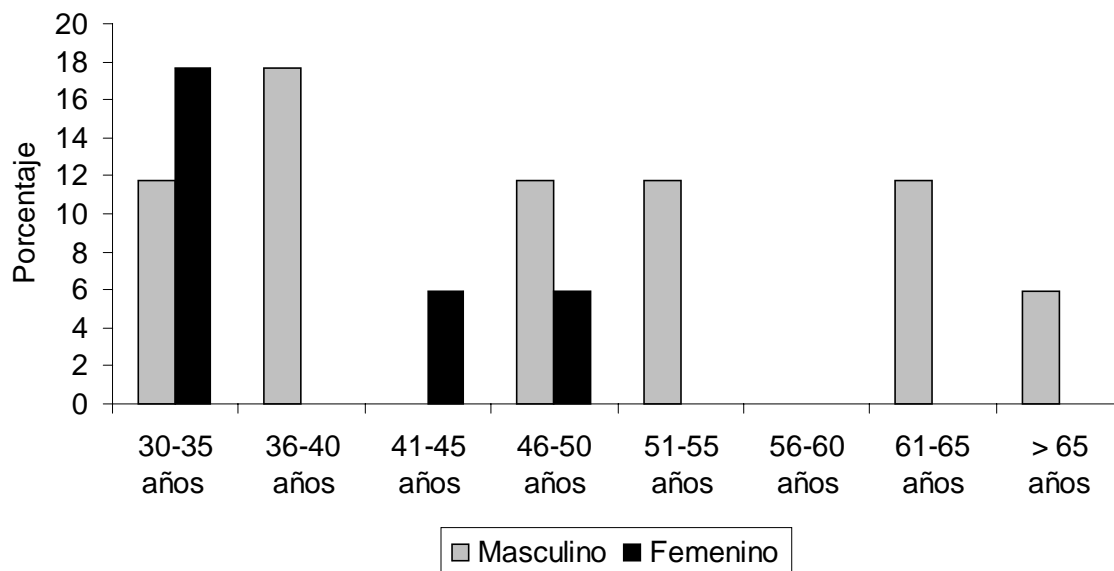
TABLA 2
GRUPO DE EDAD Y SEXO DE LA POBLACIÓN QUE INICIÓ TRATAMIENTO

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

Edad	Masculino		Femenino		Total	
	F	%	F	%	F	%
30-35 años	2	11.76	3	17.65	5	29.41
36-40 años	3	17.65	0	0.00	3	17.65
41-45 años	0	0.00	1	5.88	1	5.88
46-50 años	2	11.76	1	5.88	3	17.65
51-55 años	2	11.76	0	0.00	2	11.76
56-60 años	0	0.00	0	0.00	0	0.00
61-65 años	2	11.76	0	0.00	2	11.76
> 65 años	1	5.88	0	0.00	1	5.88
Total	12	70.59	5	29.41	17	100.00

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 1
GRUPO DE EDAD Y SEXO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 3

ESQUEMA DE TRATAMIENTO UTILIZADO EN LA POBLACIÓN QUE INICIÓ
TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

Esquema de tratamiento*	F	%
Peginterferón (monoterapia)	7	28
Peginterferón + Ribavirina (terapia combinada)	18	72

* El 80% de los pacientes utilizó peginterferón alfa 2a y el 20% peginterferón alfa 2b.

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

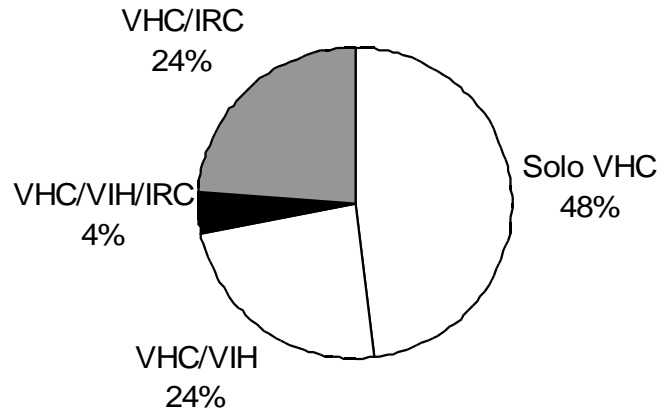
TABLA 4
SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN QUE INICIÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

Enfermedades Concomitantes	Población que inició tratamiento		Población Que falleció		Población que abandonó tratamiento		Población que finalizó tratamiento	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Ninguna	12	48	1	4	1	4	10	40
Virus de Inmunodeficiencia Humana	6	24	2	8	1	4	3	12
Virus de Inmunodeficiencia Humana + Insuficiencia Renal Crónica	1	4	1	4	0	0	0	0
Insuficiencia Renal Crónica	6	24	1	4	1	4	4	16
Total	25	100	5	20	3	12	17	68

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

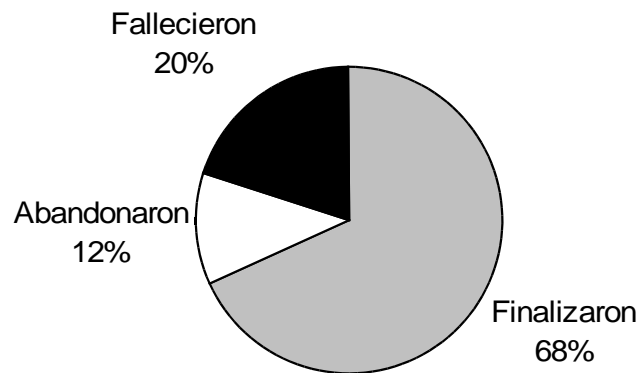
GRÁFICA 2

ENFERMEDADES CONCOMITANTES EN LA POBLACIÓN ESTUDIADA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 3
SEGUIMIENTO DE LA POBLACIÓN QUE INICIÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

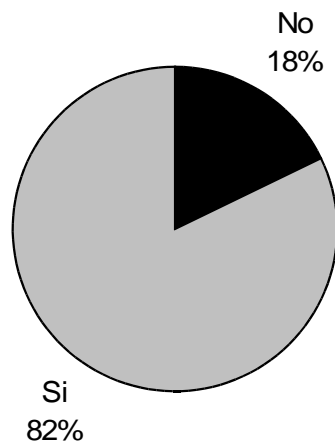
TABLA 5

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA POBLACIÓN QUE FINALIZÓ
TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	Frecuencia	%
No	3	18
Si	14	82
Total	17	100

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 4
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO DE LA POBLACIÓN QUE FINALIZÓ
TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 6
CAUSAS DE NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

CAUSAS DE NO ADHERENCIA	Frecuencia	%
No recibió Peginterferón [≈]	1	33.3
No recibió Ribavirina [≈]	1	33.3
Indicación médica [°]	1	33.3
Total	3	100

[≈]Desabastecimiento en farmacia

[°]Leucopenia, neutropenia y anemia

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

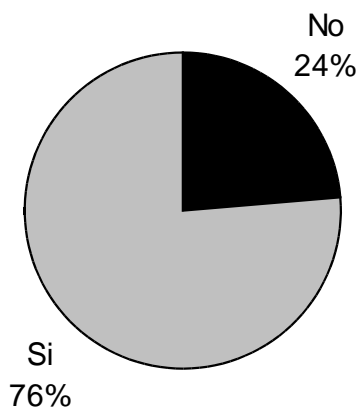
TABLA 7
RESPUESTA VIROLÓGICA DE LA POBLACIÓN QUE FINALIZÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

Grupo de pacientes	SI		NO	
	F	%	F	%
Solo Hepatitis C	8	80	2	20
Hepatitis C + Virus de Inmunodeficiencia Humana	2	67	1	33
Hepatitis C + Insuficiencia Renal Crónica	3	75	1	25
Total	13	76	4	24

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 5

RESPUESTA VIROLÓGICA DE LA POBLACIÓN QUE FINALIZÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 8
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES BASALES VRS. FINALES DE ALANINA
AMINOTRANSFERASA DE LOS PACIENTES QUE FINALIZARON TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

Sexo	Niveles de Alanina Aminotransferasa*							
	Antes del tratamiento				Después del tratamiento			
	< 100 U/L		> 100 U/L		< 100 U/L		> 100 U/L	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Masculino	5	42	7	58	12	100	0	0
Femenino	3	60	2	40	5	100	0	0
Total	8	47	9	53	17	100	0	0

* El nivel normal de alanina aminotransferasa es de 0 a 66 Unidades/Litro (U/L)

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 9

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES BASALES VRS. FINALES DE CARGA VIRAL
DE LOS PACIENTES QUE FINALIZARON TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

*CP/ml: copias/mililitro.

SEXO	Antes del tratamiento*				Después del tratamiento			
	< 2,000,000 CP/ml		> 2,000,000 CP/ml		< 2,000,000 CP/ml		Indetectables	
	F	%	F	%	F	%	F	%
Masculino	8	80	2	20	3	25	9	75
Femenino	4	80	1	20	1	25	4	75
Total	12	80	3	20	4	24	13	76

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 10
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN QUE NO LOGRÓ UNA RESPUESTA
VIROLÓGICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

	Edad (años)	IMC (Kg/m ²)	Sexo	ALAT basal (U/L)*	Carga viral Basal (CP/ml)*	Adherencia al tratamiento	IRC	VIH
Individuo 2	53	<25	M	280	1,512,000	Si	No	No
Individuo 3	50	<25	M	79	504,000	No	No	No
Individuo 6	39	>25	M	180	1,161,000	Si	Si	No
Individuo 7	32	>25	F	94	1,757,700	Si	No	Si

*U/L: unidades/litro

*CP/ml: copias/mililitro

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 11
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN QUE LOGRÓ UNA RESPUESTA
VIROLÓGICA AL FINAL DEL TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005

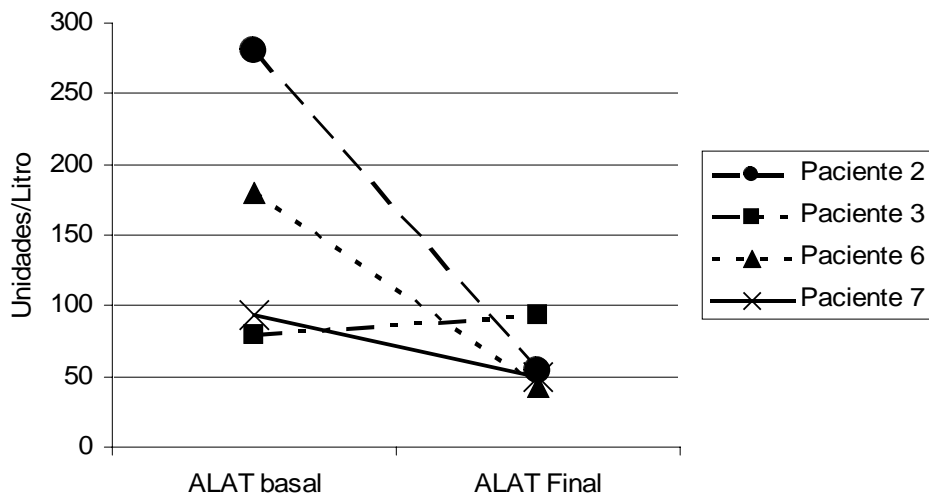
	Edad (años)	IMC (Kg/m ²)	Sexo	ALAT basal (U/L)*	Carga viral Basal (CP/ml)*	Adherencia al tratamiento	IRC	VIH
Individuo 1	53	>25	M	168	4995000	Si	No	No
Individuo 4	46	>25	M	238	126000	Si	No	No
Individuo 5	39	>25	M	83	-- --	Si	No	No
Individuo 8	68	<25	M	85	1879200	Si	Si	No
Individuo 9	35	>25	F	92	1379700	Si	Si	No
Individuo 10	62	>25	M	109	2325	No	No	No
Individuo 11	61	>25	M	61	2421900	No	No	No
Individuo 12	38	>25	M	52	615600	Si	Si	No
Individuo 13	35	<25	M	121	-- --	Si	No	Si
Individuo 14	32	>25	M	265	400000	Si	No	Si
Individuo 15	46	<25	F	28	399000	Si	No	No
Individuo 16	43	<25	F	447	1080000	Si	No	No
Individuo 17	33	>25	F	116	2697300	Si	No	No

*U/L: unidades/litro

♦CP/ml: copias/mililitro

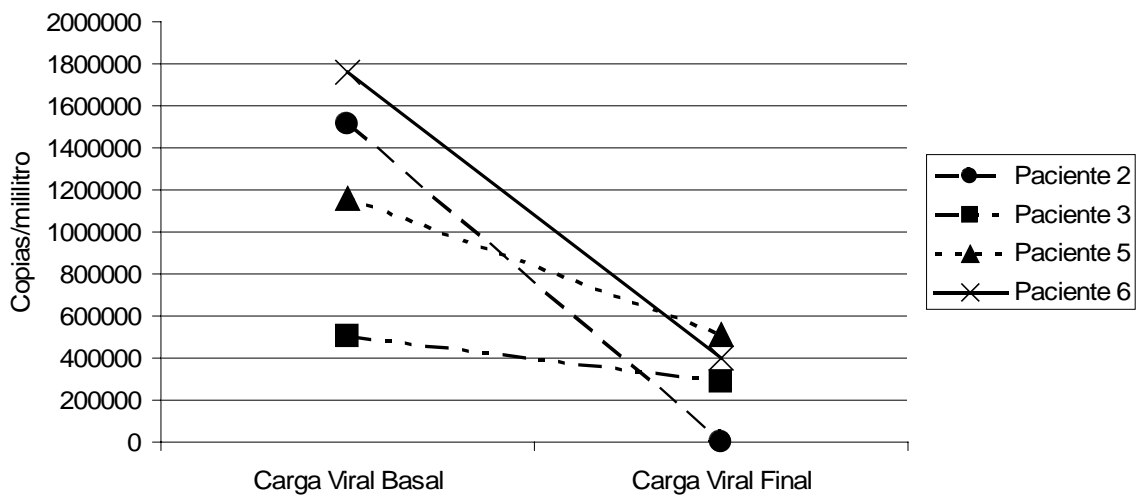
FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 6
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES BASALES VRS. FINALES DE ALAT EN
LOS PACIENTES QUE NO LOGRARON UNA RESPUESTA VIROLÓGICA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

GRÁFICA 7
COMPARACIÓN DE LOS NIVELES BASALES VRS. FINALES DE CARGA VIRAL
EN LOS PACIENTES QUE NO LOGRARON UNA RESPUESTA VIROLÓGICA
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA, IGSS
AGOSTO DE 2005



FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 12
EFFECTOS SECUNDARIOS REFERIDOS EN LA POBLACION ESTUDIADA
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA IGSS
AGOSTO DE 2005

EFFECTOS SECUNDARIOS	F	%
Fatiga	12	71
Anorexia	11	65
Artralgias	11	65
Fiebre	11	65
Prurito	11	65
Mialgias	10	59
Nausea	10	59
Cefalea	9	53
Dorsalgia	9	53
Escalofríos	9	53
Irritabilidad	9	53
Alopecia	8	47
Depresión	8	47
Mareos	8	47
Diarrea	6	35
Dolor abdominal	6	35
Reacción en el sitio de la inyección	6	35
Insomnio	4	24
Vómitos	4	24
Dificultad de Concentración	2	12
Ideas de Suicidio	2	12

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

TABLA 13
PRINCIPALES EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA
VIROLOGICA DE LA POBLACION QUE FINALIZÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA IGSS

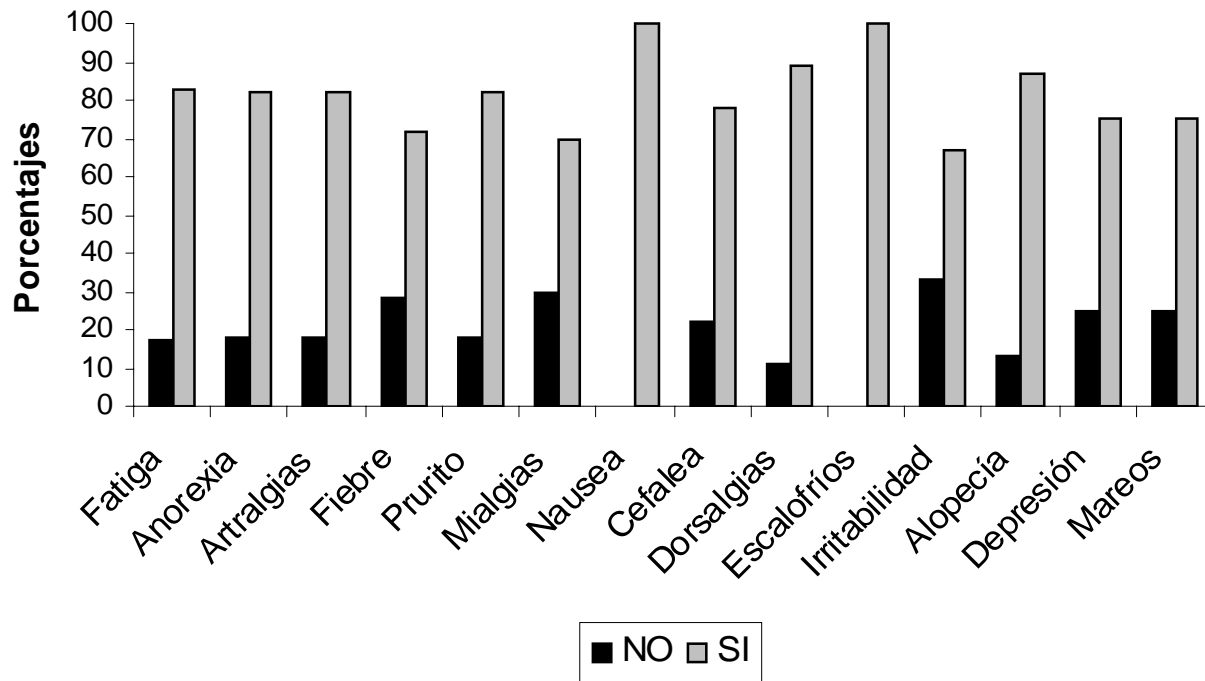
AGOSTO DE 2005

Efectos Secundarios	RESPUESTA VIROLÓGICA			
	NO		SI	
	F	%	F	%
Fatiga	2	17	10	83
Anorexia	2	18	9	82
Artralgias	2	18	9	82
Fiebre	3	28	8	72
Prurito	2	18	9	82
Mialgias	3	30	7	70
Nausea	0	0	10	100
Cefalea	2	22	7	78
Dorsalgias	1	11	8	89
Escalofríos	0	0	9	100
Irritabilidad	3	33	6	67
Alopecia	1	13	7	87
Depresión	2	25	6	75
Mareos	2	25	6	75

Fuente: Boleta de recolección de datos.

GRÁFICA 8

PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS A LA RESPUESTA
VIROLÓGICA DE LA POBLACIÓN QUE FINALIZÓ TRATAMIENTO
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA IGSS
AGOSTO DE 2005



Fuente: Boleta de recolección de datos.

8. ANÁLISIS, DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

1 Características Sociodemográficas

El 68% de la población que inició tratamiento pertenecía al sexo masculino y el 32% al sexo femenino, con una razón de 2.1 hombres por cada mujer. La distribución de esta población puede deberse a que el Instituto Guatemalteco Seguridad Social tiene afiliados a un mayor número de personas del sexo masculino, ya que las empresas afiliadas al Seguro Social en su mayoría contratan a personal masculino. Es importante mencionar

que se ha descrito al sexo femenino como una característica del hospedero asociada a la probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida, sin embargo también se sabe que un peso menor de 75 kilogramos igualmente ha sido asociado, y no se sabe con exactitud si es el sexo femenino o el menor peso de este género quien realmente explique las tasas más altas de RVS.^{18, 27}

Los grupos de edad muestran que la población con hepatitis C que inició tratamiento fue relativamente joven. La edad se analiza más detenidamente en el apartado de “características relacionadas a un RVS”.

El 80% de la población vivía con una pareja sexual (72% casados y 8% unidos) y el resto vivían solos (16% solteros y 4% viudos). El hecho de vivir con una pareja sexual no asegura que esta población solamente mantiene una vida sexual con su pareja, y el vivir solo, tampoco asegura que los pacientes no sean sexualmente activos. No se ha relacionado al “Estado Civil” con la Respuesta Viroológica, sin embargo, debe considerarse que si la pareja sexual también esta infectada con Virus de Hepatitis C, hay una probabilidad de reinfección en el paciente que ya ha obtenido una Respuesta Viroológica, por lo que debe considerarse realizar pruebas para detectar el virus en las parejas sexuales de estos pacientes y evaluar inicio de tratamiento.

El 44% de la población que inició tratamiento tenía un grado de escolaridad de nivel primario y el 8% no tenía ninguna preparación académica, esto indica que más de la mitad de la población tenía un bajo nivel de escolaridad, sin embargo, es interesante mencionar que el 48% de la población tenía un grado de preparación académica de nivel diversificado y universitario (peritos, economistas, ingenieros y enfermeros graduados). Se sabe que hay una mayor probabilidad de que el paciente con menor educación tenga también un menor nivel económico y esto puede influir en la adherencia al tratamiento, puesto que los pacientes con un nivel económico bajo, posiblemente no cuenten con los medios necesarios para un adecuado transporte y almacenamiento del peginterferón y la menor educación puede predisponer a que el paciente no entienda las indicaciones del tratamiento (aunque no necesariamente).

El 80% de la población vivía en la Ciudad Capital, sin embargo, solo el 52% había nacido en este departamento; es decir que un 28% de la población que había nacido en un lugar diferente al departamento de Guatemala había emigrado hacia este, posiblemente debido al mayor número de fuentes de trabajo que ofrece la Ciudad Capital.

2 Esquema de Tratamiento

El 72% (18 pacientes) de la población inició tratamiento combinado con peginterferón más ribavirina y un 28% (7 pacientes) utilizó peginterferón como monoterapia. La razón de esto es que el 28% de la población que inició tratamiento sufría de Insuficiencia Renal Crónica, y este grupo de pacientes tiene contraindicado el uso de ribavirina, ya que esta se excreta por vía renal, la cual se ve disminuida en los pacientes con insuficiencia renal avanzada, haciendo que sus efectos secundarios sean más tóxicos. Un

estudio en el cual se administraron dosis bajas de ribavirina se observó anemia hemolítica severa. Es importante mencionar el esquema de tratamiento utilizado, ya que varios estudios reportan que las tasas de Respuesta Viroológica Sostenida disminuyen de 56% al usar terapia combinada a 29% cuando se usa el tratamiento con peginterferón como monoterapia, sin embargo estos estudios se han realizado en pacientes sin enfermedad renal.^{10, 13, 27, 32}

3 Enfermedades Concomitantes

Dentro de la población que inició tratamiento, se encontró que 6 pacientes (24%) padecían de Insuficiencia Renal Crónica, 24% tenía coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana, y un 4% (1 paciente) sufría de Insuficiencia Renal Crónica más coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana; todos los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica estaban en plan de hemodiálisis y todos los pacientes coinfectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana tenían tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa (HAART, del inglés Highly active antiretroviral therapy) y profilaxis para enfermedades oportunistas.

Estas enfermedades están relacionadas con una menor probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida, y como podemos observar, más de la mitad de la población que inició tratamiento padecía alguna enfermedad concomitante, esto podría disminuir considerablemente el porcentaje de pacientes que obtengan una Respuesta Viroológica Sostenida.^{6, 17, 27}

4 Seguimiento del tratamiento

El 20% (5 pacientes) de la población inicial falleció recién iniciado el tratamiento debido a enfermedad avanzada (cirrosis, carcinoma celular, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida ó Insuficiencia Renal Crónica), además, el 12% (3 pacientes) abandonó tratamiento debido a efectos secundarios, finalizando solamente el 68% (17 pacientes) de la población inicial. Es importante mencionar que las causas de fallecimiento no se debieron al uso de peginterferón, ya que estos eran pacientes crónicamente enfermos, que padecían otra enfermedad adicional a la hepatitis C.

5 Características relacionadas con una Respuesta Viroológica Sostenida

Existe una serie de factores relacionados con la probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida, entre estos factores se encuentran características del hospedero y del propio virus. Se observa que la población que inició tratamiento tenía una edad media de 45 años (rango de 35 a 53 años), no había mujeres mayores de 50 años de edad, siendo este grupo de edad (mayores de 50 años) exclusivo del sexo masculino. Es importante mencionar la edad, debido a que la literatura actual reporta que una de las características del hospedero relacionadas con una Respuesta Viroológica Sostenida es la edad menor de 40 años cuando se inicia el tratamiento. Como se menciona anteriormente,

el peso menor de 75 kilogramos se ha asociado a una mayor probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida, sin embargo, en nuestra población, un peso de 70 a 75 kilogramos podría representar un sobrepeso, debido a que la estatura media de la población que finalizó tratamiento es menor a la estatura media de norteamericanos o europeos, el mismo fenómeno se da en la superficie corporal, por lo que en este estudio se utilizó el Índice de Masa Corporal (IMC) para valorar el estado nutricional del paciente, debido a que este relaciona el peso y la talla. El 53% de la población tuvo un IMC mayor de 25, es decir que estaban en un estado nutricional de *sobrepeso u obesidad*, esta es una característica de la población que disminuye la probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida.

La mediana de Alanina aminotransferasa es de 109 Unidades/Litro (rango de 83-180 Unidades/Litro), es decir, que según la mediana, la población presentó 2 veces el valor normal de Alanina aminotransferasa antes de iniciar el tratamiento. Sabemos que ha mayor nivel basal de Alanina aminotransferasa hay una menor probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica, el 42% de la población de sexo masculino que finalizó tratamiento presentó antes del tratamiento niveles de alanina aminotransferasa menores de 100 unidades/Litro y el 58% presentó niveles por arriba de 100 unidades/Litro. El 60% de la población de sexo femenino presentó niveles basales de alanina aminotransferasa menores de 100 unidades/litro y el 40% presentó niveles por arriba de 100 unidades/Litro. Se puede observar que la población femenina presenta niveles menores de alanina aminotransferasa antes del tratamiento en comparación con la población masculina.

La mediana de la carga viral basal fue de 1,161,000 copias/mililitro (\approx 430,000 Unidades Internacionales/Litro), y sabemos que una carga viral menor de 2,000,000 de copias/mililitro (\approx 800,000 Unidades Internacionales/Litro) es un indicador bioquímico que se ha asociado a una mejor probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida.^{18, 27, 28} El 80% de la población que finalizó el tratamiento presentó cargas virales menores a 2,000,000 de copias/mililitro (tanto el sexo masculino como el femenino).

6 Adherencia al tratamiento

Un paciente es adherente al tratamiento cuando hay un cumplimiento del esquema de tratamiento por lo menos con el 80% del medicamento(s) en el 80% del tiempo establecido.¹⁸ La Adherencia al tratamiento se evaluó solamente en la población que finalizó el mismo. El 82% (14 pacientes) de la población fue adherente al tratamiento y las causas de No Adherencia al tratamiento se debió a que dos pacientes no recibieron el medicamento por un período mayor de 2 meses (ribavirina en 1 caso y peginterferón 1 caso) debido a desabastecimiento en farmacia. El otro paciente no tuvo adherencia al tratamiento debido a que presentó anemia, leucopenia y neutropenia, por lo que los médicos tratantes decidieron suspender el tratamiento en dos ocasiones, recibiendo únicamente 10 meses de tratamiento irregular (menos de 40 dosis de peginterferón). Es importante recalcar que los 3 pacientes que no fueron adherentes al tratamiento fue debido a causas ajenas a ellos, es decir, que a pesar de los efectos secundarios del medicamento, el paciente cumplió con las citas programadas y con el esquema de tratamiento.

7 Respuesta al tratamiento

El 76% (13 pacientes) de la población que finalizó el tratamiento logró una Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento (RVFT), lo cual es satisfactorio.

La coinfección de virus de hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana se ha relacionado con altas tasas de intolerancia y baja Respuesta Viroológica al tratamiento. Este no es el único problema en esta población, ya que la terapia antirretroviral produce hepatotoxicidad, la cual se ve incrementada en pacientes con hepatitis C. Las tasas de Respuesta Viroológica Sostenida van desde del 27% al 73% dependiendo del genotipo del virus de Hepatitis C y la carga viral basal del hospedero.^{6, 17, 27, 29} El 67% (2 pacientes) de coinfectados con virus de hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana logró una RVFT y un 33% no lo hizo, sin embargo se sabe que aún en ausencia de un aclaramiento viral, la terapia combinada puede proporcionar beneficios clínicos, lo cual fue confirmado en este caso particularmente, ya que además de la mejoría clínica referida por el paciente, también hubo una respuesta bioquímica y una respuesta virológica parcial (ver paciente 4 en las gráficas 6 y 7).

Hay pocos estudios que incluyan a pacientes con Insuficiencia Renal Crónica que utilicen el peginterferón como tratamiento, ya que actualmente el tratamiento recomendado es el interferón convencional.²⁷ Solamente un 25% (paciente 3) de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica no logró una RVFT. Este paciente tenía otros factores que pudieron contribuir a que no obtuviera una RVFT al tratamiento (ver más adelante).

En una comparación de niveles de Alanina aminotransferasa antes y después del tratamiento, y se encontró que la mediana de Alanina aminotransferasa basal fue de 109 Unidades/Litro (rango 83-180) y la mediana final fue de 50 Unidades/Litro (rango 42-60), esto demuestra que hubo una Respuesta Bioquímica en la población que finalizó el tratamiento.

8 Características de los pacientes no respondedores al tratamiento

La mediana de la carga viral basal fue de 888,300 copias/mililitro (rango de 560,250 – 1,336,500) y la carga viral al final del tratamiento fue de 147,300 copias/mililitro (rango de 2,014 a 400,950) en el grupo de pacientes que no logró una Respuesta Viroológica. Es importante mencionar que a pesar de no existir un aclaramiento viral, si hubo una respuesta virológica parcial, adicional a la mejoría clínica referida por los pacientes.

El 24% (4 pacientes) de la población que finalizó el tratamiento no logró una Respuesta Viroológica. En la tabla 12 se describen las características del hospedero, los indicadores bioquímicos y las enfermedades concomitantes de esta población con la finalidad de mostrar los factores que pudieron contribuir a que los pacientes no obtuvieran una RV.

El Individuo 1 es un paciente masculino de 53 años con un Índice de Masa Corporal (IMC) menor de 25 kg/m², un nivel basal de Alanina aminotransferasa de 280 Unidades/Litro, una carga viral basal de 1,512,000 Copias/mililitro, con adherencia al

tratamiento y ninguna enfermedad asociada a la hepatitis C. Por lo tanto, los factores de riesgo que contribuyeron a que el paciente no tuviera una Respuesta Viroológica fueron el sexo masculino, una edad por encima de los 40 años y un nivel basal de Alanina aminotransferasa elevado (más de 4 veces su valor máximo normal).

El Individuo 2 es un paciente masculino de 50 años, con un IMC menor de 25 kg/m², un nivel de basal de Alanina aminotransferasa de 79 Unidades/Litro, una carga viral basal de 504,000 Copias/mililitro, con mala adherencia al tratamiento y ninguna enfermedad asociada a la hepatitis C. En este paciente, el factor más importante que pudo contribuir a no obtener una Respuesta Viroológica fue que no tuvo adherencia al tratamiento, debido a que paso un período mayor de 2 meses sin administrarse el peginterferón, además era de sexo masculino y tenía una edad mayor de 40 años. La razón por la que el paciente no fue adherente al tratamiento fue por desabastecimiento de peginterferón en farmacia.

El Individuo 3 es un paciente masculino de 39 años, con un IMC arriba de 25 kg/m², con un nivel basal de Alanina aminotransferasa de 180 Unidades/Litro, una carga viral basal de 1,161,000 Copias/mililitro, con adherencia al tratamiento, sin coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana pero con Insuficiencia Renal Crónica. En este paciente también se detectó más de un factor que pudo contribuir a la no obtención de una Respuesta Viroológica, ya que por padecer Insuficiencia Renal Crónica no utilizó ribavirina, además, tenía un nivel basal de Alanina aminotransferasa de casi 3 veces su valor máximo normal, IMC > de 25 kg/m², sexo masculino y la misma enfermedad renal.

El Individuo 4 es una paciente femenina de 32 años, con un IMC > 25 kg/m², un nivel basal de Alanina aminotransferasa de 94 Unidades/Litro, una carga viral basal de 1,757,700 Copias/mililitro, con adherencia al tratamiento, sin Insuficiencia Renal Crónica pero coinfectada con Virus Inmunodeficiencia Humana. En esta paciente el principal factor que contribuyó a no lograr una Respuesta Viroológica fue la coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana, además del IMC > de 25 kg/m².

9 Efectos adversos al tratamiento

Es importante mencionar que el 100% de la población mencionó más de 1 efecto secundario al tratamiento y que los pacientes que abandonaron el tratamiento lo hicieron debido a efectos secundarios. El principal efecto secundario referido por los pacientes fue la fatiga, ya que el 71% de la población la reportó, en segundo lugar se encuentran la anorexia, artralgias, fiebre y prurito reportadas por el 65% de la población, en tercer lugar se encuentran las mialgias y náusea (59%), en cuarto lugar la cefalea, dorsalgias, escalofríos e irritabilidad (53%) y en quinto lugar la alopecia, depresión y mareos (47%), el resto de efectos adversos lo padeció el 35% o menos de la población. El intento de suicidio esta reportado como un efecto adverso, sin embargo, en este estudio ninguno de los participantes reportó haber intentado suicidarse aunque 2 pacientes si tuvieron ideas de suicidio.^{11, 27, 28}

Aunque los efectos adversos son una causa importante de abandono o mala adherencia al tratamiento, también se comprobó que la mayoría de pacientes que presentó

efectos adversos fueron los que lograron una respuesta virológica, es decir que los pacientes que presentan los efectos adversos más frecuentes (fatiga, anorexia, artralgias, fiebre, etc.) son los que tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta virológica.

9. CONCLUSIONES

- 9.1. El 68% de la población que finalizó el tratamiento era de sexo masculino y tenía sobrepeso según su índice de masa corporal, además, tenía una mediana de edad de 43 años, todas estas son características del hospedero relacionadas a la probabilidad de no presentar una Respuesta Viroológica Sostenida.
- 9.2. En la población que finalizó el tratamiento se encontró que la mediana de Alanina aminotransferasa basal fue de 109 Unidades/Litro este es un indicador bioquímico que

esta relacionado con una mayor probabilidad de no presentar una Respuesta Viroológica Sostenida, sin embargo, la mediana del nivel basal de RNA de virus de hepatitis C fue de 1,161,000 copias/mililitro y este es un indicador bioquímico que se ha relacionado con una mayor probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida.

- 9.3. Más de la mitad de la población que inició tratamiento con peginterferón padecía alguna enfermedad concomitante. El 24% tuvo coinfección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana y el 28% sufría de Insuficiencia Renal Crónica. Estas enfermedades están relacionadas con una mayor probabilidad de no presentar una Respuesta Viroológica Sostenida.
- 9.4. Solamente el 68% de la población estudiada finalizó el tratamiento, debido a que el 20% falleció y el 12% abandonó antes de finalizar el mismo. La población que falleció lo hizo recién iniciado el tratamiento a causa de enfermedades graves y los pacientes que abandonaron lo hicieron por efectos secundarios al medicamento.
- 9.5. A pesar de las características de la población, el 76% logró una Respuesta Viroológica al Final del tratamiento, y la población que no lo hizo, presentó por lo menos 2 factores de riesgo que contribuyeron a que no se lograra, a pesar esto, lograron una respuesta bioquímica, disminución de su carga viral y una mejoría clínica.
- 9.6. El 82% de la población que finalizó el tratamiento mostró adherencia; los pacientes que no fueron adherentes al tratamiento se debió a causas ajenas a ellos, ya que debido a desabastecimiento en farmacia, a dos pacientes no se les dió medicamento por un período mayor de 2 meses y solamente en un paciente hubo indicación médica de suspender el tratamiento por presentar anemia, leucopenia y neutropenia.
- 9.7. Todos los pacientes que abandonaron tratamiento lo hicieron debido a efectos secundarios referidos por ellos, no obstante, es importante mencionar que el 100% de la población refirió efectos secundarios. Los principales efectos secundarios referidos por la población que finalizó el tratamiento fueron los siguientes: fatiga (71%), anorexia, artralgias, fiebre, prurito (65%), mialgias, náusea (59%), cefalea, dorsalgias, escalofríos, irritabilidad (53%), alopecia, depresión, mareos (47%), diarrea, dolor abdominal, reacción en el sitio de la inyección (35%), insomnio, vómitos (24%), dificultad de concentración e ideas de suicidio (12%).

10. RECOMENDACIONES

- 10.1. Continuar ofreciendo el tratamiento con peginterferón a los pacientes con hepatitis C que cumplan criterios para inicio de tratamiento y asegurar el abastecimiento del medicamento en farmacia debido a la severidad de las complicaciones de la hepatitis C.
- 10.2. Hacer una evaluación completa de todos los factores asociados a la RVS en la población que iniciará tratamiento con peginterferón, con la finalidad de detectar factores modificables que podrían afectar la respuesta al tratamiento y factores virales,

específicamente el genotipo del VHC que dependiendo del genotipo detectado podría reducir la duración del tratamiento de 1 año a 6 meses, y por lo tanto reducir costos.

- 10.3. Al paciente que ingresa a tratamiento con peginterferón se le debe dar seguimiento de los factores asociados a una RVS y se debe llevar un registro de toda la información en una hoja creada para tal efecto.
- 10.4. Brindar mayor información al paciente con hepatitis C sobre los efectos secundarios del medicamento y facilitar un soporte psicológico y grupal con la finalidad de reducir el porcentaje de abandono debido a efectos secundarios.
- 10.5. Asegurar el tratamiento para anemia, neutropenia y trombocitopenia a los pacientes que presenten cualquiera de estos efectos secundarios, con la finalidad de reincorporarlos lo más pronto posible al tratamiento con peginterferón.
- 10.6. Realizar un protocolo para manejo de la hepatitis C en Guatemala. Este protocolo debe ser apegado a la realidad de nuestra población, además, el manejo del paciente debe ser integral y multidisciplinario, es decir, que al paciente con hepatitis C se le debe asegurar un adecuado transporte y almacenamiento del medicamento esto realizado por trabajo social, una adecuada administración del medicamento, realizado por enfermería, evaluación hepática periódica por gastroenterología, manejo de la infección viral por infectología y apoyo psicológico o psiquiátrico si este lo necesitara.
- 10.7. Realizar un estudio prospectivo en los pacientes con hepatitis C que iniciarán tratamiento con peginterferón, con el objetivo de determinar la Respuesta Viroológica Temprana, Respuesta Viroológica al Final del Tratamiento y la Respuesta Viroológica Sostenida, así como identificar los factores asociados a presentar una Respuesta Viroológica Sostenida. Además se debe dar un seguimiento de los pacientes para evaluar a largo plazo el impacto del peginterferón.

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado, Cosme E. et al. Hepatitis B and C virus infections in México: genotypes and geographical distribution in blood donors and patients with liver disease. International Medical Press, Londres. 1998:35-41.
2. Amin, J. et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. HIV Medicine. 2004; (5):174-179
3. Aranza Perea, J R. et al. Características farmacológicas de los interferones pegilados. Rev Soc Valencia Patol Dig. 2002; 21(3):174-178

4. Casanova Retuerto, A. y Casanovas Taltavull, en: Hepatitis por el virus de la hepatitis C. [en línea] disponible en: [http://www.seimc.org/control/revi_Sero/vhc.htm]. 21 de junio de 2005.
5. Chander, G. et al. Treatment of chronic hepatitis C: A Systematic Review. *Hepatology*. 2002; 36(5):S135-S144.
6. Chung, R T. et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004 Jul 29; 351(5):451-459.
7. Davis, G L. et al. Interferon Alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21):1493-1499
8. Division of viral hepatitis, Center for Disease Control and Prevention: hepatitis C. [Power Point] disponible en: [http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep_c/hcv_epi_for_distrib_000925.pdf]. 03 de abril de 2005.
9. Eberwine, Donna. Globesidad: una epidemia en apogeo. [en línea] disponible en: [http://www.paho.org/Spanish/DPI/Numero15_article2_4.htm]. 09 de Septiembre de 2005.
10. Foster, G R. et al. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 825-830.
11. Fried, M W. et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus Infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13):975-982.
12. Fried, M W. et al. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002; 36(5):S237-S244.
13. Gonzáles, L. et al. Hepatitis viral C en pacientes con IRCT. II Genotipos virales. [en línea]. Disponible en: [<http://www.cucs.udg.mx/investigacion/calcohol/genotipos.htm>]. 21 junio 2005.
14. Heathcote, E J. et al. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000 Dec 7; 343(23):1673-1680.
15. Hayden, Frederick G. Antimicrobianos. En : Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. México D. F.: McGraw-Hill Interamericana, 2001. V. 2. (pp 1329-1363).
16. Herrine, S K. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med*. 2002 May; 136(10):747-757.

17. Khalili, M. et al. Hepatitis C in the setting of HIV co-infection. *Microbes and Infection*. 2002; (4):1247-1251.
18. Lauer, G L. and Walker B D. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001 Jul 5; 345(1):41-52.
19. Lindsay, K L. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Nov; 36(5):S114-S119
20. López, Rudy y Castillo, Gustavo. Comunicación personal. Guatemala 16 de mayo del 2005.
21. McHutchison, J G. et al. Interferon Alfa-2b Alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19; 339(21):1485-1492.
22. McHutchison, J G. et al. Handbook of management issues in hepatitis C infection. Londres: Science Press, 2004. (p. 138).
23. Oppenheim Joost, J. y Ruscetti, Francis W. Citocinas. En: *Inmunología básica y clínica*. 10ª ed. México D.F.: Manual Moderno, 1998. (pp.165-192).
24. Parents of Kids with Infectious Diseases. Hepatitis C. [en línea PDF] disponible en: [http://www.pkids.org/Spa_phrhev.pdf]. 21 junio 2005.
25. Roca, B. et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J of Infect*. 2003; (47):117-124
26. Sandoval Ramírez, Quener Moises. Calidad de vida, percepción de riesgo y depresión en pacientes con hepatitis crónica por virus "C". Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 2003. 72p.
27. Santamaría, C. et al. Hallazgos histológicos en infección crónica por el virus de la hepatitis C y su correlación con el genotipo viral, en Cali. [en línea] disponible en: [<http://colombiamedica.univalle.edu.co/VOL29NO1/hepatitisC.html>]. 21 de junio 2005.
28. Strader, B S. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004 Apr; 39(4):1147-1171.
29. Thomas, David L. and Lemon Stanley M. Hepatitis C. En: *Enfermedades Infecciosas Principios y Práctica*. 5ª ed. Buenos Aires: Panamericana, 2000. V. 2. Pag. 2117-2144.

30. Tornani, F J. et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. N Engl J Med. 2004 Jul 29; 351(5):438-450.
31. Vélez Möller, Ana Patricia. Prevalencia de Hepatitis C y factores de riesgo para su transmisión. Tesis (Maestría en Salud Pública) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 2005. 88p.
32. Vicente Batz, Edgar Manolo. Prevalencia de hepatitis C en drogadictos en rehabilitación. Tesis (Médico y Cirujano) Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. 1998. 28p.
33. Zeuzem, S. et al. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med. 2000 Dec 7; 343(23):1666-1672.

12.ANEXOS

INSTRUCTIVO DEL INSTRUMENTO

El instrumento (boleta de recolección de datos) esta diseñado para recolectar datos generales (fecha de nacimiento, número de afiliación y esquema de tratamiento utilizado) y datos sobre las variables a estudiar (variables de señalización, características relacionadas con la probabilidad de presentar una Respuesta Viroológica Sostenida (RVS), adherencia al tratamiento, abandono de tratamiento y respuesta virológica al final del tratamiento). Las abreviaturas utilizadas se describen en el pie de página de la segunda página.

La boleta se divide en 7 apartados y un anexo de boleta, el anexo de boleta servirá para evaluar la adherencia al tratamiento. Los apartados se dividen de la siguiente manera.

I. Datos Generales:

Número de boleta: Se colocará el número de boleta del 1 al 25 correspondiente al orden de recolección de datos.

Fecha de Inicio de tratamiento: Hay dos espacios para colocar el mes (de 01 a 12), dos espacios para colocar el día (de 01 a 31) y cuatro espacios para colocar los cuatro dígitos que representen el año en el que al paciente se le recetó el medicamento.

Fecha de Entrevista: Hay dos espacios para colocar el mes (de 01 a 12), dos espacios para colocar el día (de 01 a 31) y cuatro espacios para colocar los cuatro dígitos que representen el año en el que se realizó la entrevista con el paciente.

Fecha de Nacimiento: Hay dos espacios para colocar el mes (de 01 a 12), dos espacios para colocar el día (de 01 a 31) y cuatro espacios para colocar los cuatro dígitos que representen el año de nacimiento (ejemplo: 1978).

No. de Afiliación: Es el número que el IGSS proporciona a los pacientes en el carné de afiliación para identificar el expediente clínico. Hay 10 espacios para colocar este número. (Ejemplo: 01-47-190862)

Peginterferón utilizado en el tratamiento: Se colocará una “X” en la casilla correspondiente, según el tipo de peginterferón que el paciente utilizó para su tratamiento.

Se utilizó ribavirina en el tratamiento: Se colocará una “X” en la casilla correspondiente, dependiendo si el paciente utilizó tratamiento combinado con ribavirina o no.

II. Datos sociodemográficos (variables de señalización)

Sexo: Se llenará con una “X” la casilla correspondiente (Masculino o femenino) según lo corroborado en el expediente clínico y la entrevista.

Edad: Se colocará el resultado obtenido de restar al año 2005 el año de nacimiento del paciente (ejemplo: 2005 – 1978 = 27) este número representará el número de años del paciente.

Estado Civil: Se llenará con una “X” la casilla correspondiente (casado, unido, viudo, soltero, separado o divorciado) según lo corroborado en el expediente clínico.

Escolaridad: Se llenará con una “X” la casilla correspondiente al grado de escolaridad que tenga el paciente, corroborado en el expediente clínico.

Lugar de Nacimiento: Se escribirá con letra de molde el nombre del departamento de Guatemala en el que el paciente nació y si fuera extranjero, se escribirá el nombre del país en el que el paciente nació.

Lugar de Residencia: Se escribirá con letra de molde el nombre del departamento de Guatemala en el que el paciente reside actualmente.

III. Adherencia y/o abandono del tratamiento

La evaluación de la adherencia y el abandono se realizará en el anexo de boleta, aquí solamente se colocará si hubo adherencia o abandono.

Adherencia al tratamiento: Se colocará una “X” en la casilla correspondiente (No adherencia ó Si adherencia) según lo corroborado en el expediente clínico.

Abandono al tratamiento: Se colocará una “X” en la casilla correspondiente (No abandono, Si abandono) según lo corroborado en el expediente clínico.

IV. Causas de no Adherencia

Se colocará una “X” en la casilla correspondiente (No le dieron peginteferón, no le dieron ribavirina, síntomas, falta a cita o indicación médica), dependiendo de lo corroborado en el expediente clínico o la entrevista.

V. Causas de Abandono

Se colocará una “X” en la casilla correspondiente (Anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, fallecimiento o síntomas), dependiendo de lo corroborado en el expediente clínico o la entrevista.

VI. Características Relacionadas con la RVS

Peso: Se colocará el peso del paciente en kilogramos.

Talla: Se colocará la estatura del paciente en metros.

Padece el paciente alguna de las siguientes enfermedades? Se llenará la casilla correspondiente (VIH, IRC, Diabetes Mellitus tipo I ó II), según lo corroborado en el expediente clínico.

Utiliza el paciente alguno de los siguientes medicamentos? Se llenará la casilla correspondiente (tratamiento para IRC, antirretrovirales, antibióticos, antifúngicos, biguanidas, hipoglicemiantes orales e insulina) según lo corroborado en el expediente clínico.

VII. Respuesta virológica

En este apartado se describirá la respuesta virológica de los pacientes al tratamiento con interferón pegilado. Los datos se obtendrán de los informes de laboratorio reportados en el expediente clínico. Para fines de la investigación de tesis los informes que tendrán valor son el informe **Basal** (antes de iniciar el tratamiento) y el informe reportado 1 año después de la fecha de inicio de tratamiento (o en su defecto, el más próximo a esta fecha). Sin embargo en caso de que hubiera otros informes “adicionales” también se llenará el resultado en el apartado correspondiente y la fecha en la que fue reportado el laboratorio esto servirá para poder evaluar si hubo una *respuesta virológica temprana* o una *respuesta virológica sostenida*. Los resultados del informe de laboratorio se llenarán con números en los espacios asignados para esto, y las dimensionales serán en copias/mililitro (CP/ml). Si el informe de laboratorio reporta una carga viral para VHC indetectable por el método de laboratorio utilizado, se llenará el apartado “**Respuesta virológica**” con una “X” en la casilla “Si”. Si por el contrario la carga viral fuera igual o mayor que la carga viral Basal, deberá llenarse la casilla “No”.

ANEXO DE BOLETA

En este apartado se evaluará por medio del expediente clínico y la entrevista con el paciente la adherencia al tratamiento. Se toma como adherencia al tratamiento cuando el paciente cumple con al menos el 80% del medicamento(s) indicados en por lo menos el 80% del tiempo que dura el tratamiento, Esto es por lo menos 38 dosis de peginterferón y 38 semanas de tratamiento, y en el caso del tratamiento combinado con ribavirina, un número igual o mayor de 270 capsulas tomadas.

Se preguntará lo siguiente:

Cumplió con citas programadas, si la respuesta fuera “No”, deberá colocarse el número de dosis de peginterferón que dejó de administrarse a causa de este motivo. La evaluación de las siguientes preguntas se hace de la misma forma, tanto para peginterferón como para ribavirina (si es tratamiento combinado), se realiza una sumatoria del número de dosis de peginterferón que no se administró, y si esta sumatoria es menor de 38 dosis, se considera “NO ADHERENCIA”. Si paciente recibió tratamiento combinado con ribavirina y la sumatoria de capsulas no tomadas es mayor de 65 (más de 2 meses), se considera “NO ADHERENCIA”.



RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN PEGILADO EN PACIENTES CON HEPATITIS C

Helbert Yubiny Sánchez Aquino

I. DATOS GENERALES			
No. De Boleta: _____	Fecha de Inicio de tratamiento: ___/___/_____ (mm/dd/año)	Fecha de entrevista: ___/___/_____ (mm/dd/año)	
Fecha de Nacimiento: ___/___/_____ (mm/dd/año)	No. De Afiliación: _____		
Peginterferón utilizado en el tratamiento: Alfa 2a <input type="checkbox"/> Alfa 2b <input type="checkbox"/>	Se utilizó ribavirina en el tratamiento: NO: <input type="checkbox"/> SI: <input type="checkbox"/>		
II. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS			
SEXO	EDAD	ESTADO CIVIL	
Masculino: <input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> (años)	Soltero (a): <input type="checkbox"/>	Unido (a): <input type="checkbox"/> Divorciado (a): <input type="checkbox"/>
Femenino: <input type="checkbox"/>		Casado (a): <input type="checkbox"/>	Viudo (a): <input type="checkbox"/> Separado (a): <input type="checkbox"/>
LUGAR DE NACIMIENTO	LUGAR DE RESIDENCIA	ESCOLARIDAD	
<input type="text"/> (departamento o nombre del país si fuera extranjero)	<input type="text"/> (departamento)	Ninguna: <input type="checkbox"/> Primaria: <input type="checkbox"/> Básicos: <input type="checkbox"/> Diversificado: <input type="checkbox"/> Universitaria: <input type="checkbox"/>	
III. ADHERENCIA Y/O ABANDONO DEL TRATAMIENTO (Ver anexo de boleta)			
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO: NO: <input type="checkbox"/> SI: <input type="checkbox"/>		ABANDONO DE TRATAMIENTO: NO: <input type="checkbox"/> SI: <input type="checkbox"/>	
IV. CAUSAS DE NO ADHERENCIA			
No le dieron peginterferón <input type="checkbox"/>	No le dieron ribavirina <input type="checkbox"/>	Síntomas* <input type="checkbox"/>	Falto a cita <input type="checkbox"/>
Indicación Médica <input type="checkbox"/>			
V. CAUSAS DE ABANDONO			
Anemia <input type="checkbox"/>	Leucopenia <input type="checkbox"/>	Neutropenia <input type="checkbox"/>	Trombocitopenia <input type="checkbox"/>

Fallecimiento 5 Síntomas* 6

VI. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA RVS^f

PESO: _____ kilogramos	TALLA: _____ centímetros
Padece el paciente alguna de las siguientes enfermedades: VIH/SIDA: <input type="checkbox"/> IRC: <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus I y II: <input type="checkbox"/>	Utiliza el paciente alguno de los siguientes medicamentos: Antirretrovirales: <input type="checkbox"/> Antibióticos: <input type="checkbox"/> Antifúngicos: <input type="checkbox"/> Hipoglicemiantes orales: <input type="checkbox"/> Biguanidas: <input type="checkbox"/> Tratamiento para IRC*: <input type="checkbox"/> Insulina: <input type="checkbox"/>

VII. RESPUESTA VIROLÓGICA

No. De Control	Fecha	Resultado (CP/ml)	RESPUESTA VIROLÓGICA
Nivel basal de ARN (antes de iniciar el tratamiento)	_/_/_/		(Nivel indetectable de ARN de VHC)
Carga viral 1	_/_/_/		No: <input type="checkbox"/> 1 Si: <input type="checkbox"/> 2
Carga viral 2	_/_/_/		No: <input type="checkbox"/> 1 Si: <input type="checkbox"/> 2
Carga viral 3	_/_/_/		No: <input type="checkbox"/> 1 Si: <input type="checkbox"/> 2
Carga viral 4	_/_/_/		No: <input type="checkbox"/> 1 Si: <input type="checkbox"/> 2
Carga viral 5	_/_/_/		No: <input type="checkbox"/> 1 Si: <input type="checkbox"/> 2

ANEXO DE BOLETA

· Serie de síntomas referidos por el paciente que a su juicio le obligara a suspender el tratamiento.

□ ALAT y el nivel basal de RNA del VHC también son factores relacionados con una RVS; estos datos son recolectados en los apartados “Respuesta Viroológica” y “Efectos secundarios” respectivamente.

□ Se refiere a “tratamiento para IRC” al grupo de medicamentos (eritropoyetina, alfa-calcidol, hierro y antihipertensivos) que los pacientes con IRC utilizan (adicional al programa de diálisis) como parte del tratamiento de la enfermedad.

Abreviaturas utilizadas: RVS: Respuesta Viroológica Sostenida; VIH/SIDA: Virus de Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; IRC: Insuficiencia Renal Crónica; CP/ml: Copias/mililitros; ARN: ácido ribonucleico; Hb: hemoglobina; GB: Glóbulos blancos; NEU: Neutrofilos; PLT: plaquetas; ALAT: Alanina aminotransferasa; g/dL: gramos/decilitro; µL: microlitros; U/L: Unidades/Litro;

EVALUACIÓN DE LA ADHERENCIA Y ABANDONO

Cumplió con citas programadas

Si: No:

Si su respuesta es NO, cuantas dosis de peginterferón dejó de administrarse:

Siempre le dieron el peginterferón en farmacia:

Si: No:

Si su respuesta es NO, cuantas dosis de peginterferón dejó de administrarse

Siempre se administró el vial completo de peginterferón

Si: No:

Si su respuesta es No, cuantas veces dejó de administrarse el vial completo de peginterferón

Siempre le dieron la ribavirina en farmacia*

Si: No:

Si su respuesta es No, cuantas dosis de ribavirina dejó de tomar

En total, cuantas viales completos de peginterferón dejó de administrarse

En total cuantas dosis de ribavirina* dejó de tomarse

Hubo adherencia al tratamiento en éste período.

Si: No:

EFECTOS SECUNDARIOS

1. Referidos por el paciente

Intento de Anorexia Dorsalgias Prurito

suicidio

Insomnio	<input type="checkbox"/>	Nausea	<input type="checkbox"/>	Fiebre	<input type="checkbox"/>	Vómitos	<input type="checkbox"/>
Irritabilidad	<input type="checkbox"/>	Reacción en el sitio de la inyección	<input type="checkbox"/>	Mareos	<input type="checkbox"/>	Dolor Abdominal	<input type="checkbox"/>
Convulsiones	<input type="checkbox"/>	Diarrea	<input type="checkbox"/>	Fatiga	<input type="checkbox"/>	Mialgias	<input type="checkbox"/>
Artralgias	<input type="checkbox"/>	Alopecia	<input type="checkbox"/>	Escalofríos	<input type="checkbox"/>	Cefalea	<input type="checkbox"/>
Dificultad de concentración	<input type="checkbox"/>	Dolor en el sitio de la inyección	<input type="checkbox"/>	Depresión	<input type="checkbox"/>		

2. Resultado de laboratorio

Control No.	Fecha	Hb (g/dL)	GB (10³/μL)	NEU (10³/μL)	PLT (10³/μL)	ALAT (U/L)
Basal	__/__/__					
1	__/__/__					
2	__/__/__					
3	__/__/__					
4	__/__/__					
5	__/__/__					
6	__/__/__					
7	__/__/__					
8	__/__/__					
9	__/__/__					