

**HOSPITAL MILITAR CENTRAL  
UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C EN EL  
HOSPITAL MILITAR CENTRAL EN EL PERIODO DE ENERO DE 2009 A  
DICIEMBRE DE 2011**

**CAROLINA I. SANCHEZ MARRUGO  
RESIDENTE PRIMER AÑO  
GASTROENTEROLOGIA**

**CRISTIAN F. FLOREZ SARMIENTO  
RESIDENTE SEGUNDO AÑO  
GASTROENTEROLOGIA**

**Asesor temático:  
JORGE ELIAS SALEJ  
GASTROENTEROLOGO**

**Código del proyecto: 2012 - 023**

**BOGOTA D.C.  
COLOMBIA  
2012**

## **INFORMACIÓN DE LOS AUTORES:**

- Carolina Isabel Sánchez Marrugo  
Residente de Gastroenterología 1° año  
[marruguito@hotmail.com](mailto:marruguito@hotmail.com)  
Teléfono: 312 271 0863
  
- Cristian Fabián Flórez Sarmiento  
Residente de Gastroenterología 2° año  
[cristianfflorez@hotmail.com](mailto:cristianfflorez@hotmail.com)  
Teléfono: 318 801 0138

## 2. TABLA DE CONTENIDO

2. Listado de tablas y gráficos .....	3
3. Resumen .....	6
4. Marco teórico .....	8
4.1 Generalidades .....	8
4.2 Epidemiología .....	9
4.3 Fisiopatología .....	12
4.3.1 Modo de Trasmisión.....	12
4.3.2 Patogénesis.....	14
4.3.3 Patología.....	14
4.3.3.1 Hepatitis aguda.....	15
4.3.3.2 hepatitis crónica.....	16
4.4 Manifestaciones Clínicas.....	16
4.4.1 Hepatitis C aguda.....	16
4.4.2 Hepatitis C crónica.....	19
4.5 Manifestaciones extrahepáticas.....	20
4.6 Herramientas diagnosticas, de evaluación de la severidad de la enfermedad y monitoria.....	21
4.6.1 Herramientas Viroológicas.....	21
4.6.2 Ensayos serológicos.....	22
4.6.2.1 Test de acido nucleico para HCV.....	23
4.6.2.2 Cuantificación HCV-ARN.....	23
4.7 Genotipificación HCV.....	24
4.8 Implicaciones para el diagnóstico y tratamiento.....	25
4.8.1 Diagnóstico de hepatitis C aguda.....	25
4.8.2 Diagnóstico de hepatitis C crónica.....	26
4.8.3 El diagnóstico en el manejo de la terapia.....	26
4.9 Evaluación de la severidad de la enfermedad hepática.....	26

4.10	Genética del huésped.....	27
4.11	Tratamiento.....	27
5.	Identificación del problema .....	30
6.	Justificación .....	31
7.	Objetivos.....	32
7.1	General.....	32
7.2	Específicos.....	32
8.	Metodología.....	33
A.	Tipo de diseño general del estudio .....	33
B.	Lugar donde se realizó la investigación .....	33
C.	Población blanco.....	33
D.	Población accesible .....	33
E.	Población elegible.....	33
F.	Selección de la muestra.....	33
G.	Criterios.....	34
H.	Definición de variables.....	34
I.	Medición de instrumentos.....	35
J.	Métodos de recolección de la información.....	35
K.	Procedimientos para la recolección.....	35
9.	Plan de Análisis .....	36
A.	Métodos y modelos de análisis de datos según tipo de variables	36
B.	Programas a utilizar para análisis de datos.....	36
10.	Resultados.....	37
11.	Conclusiones.....	44
12.	Cronograma.....	45
13.	Presupuesto.....	46
14.	Aspectos Éticos.....	47
15.	Bibliografía.....	48
16.	Trayectoria de los investigadores... ..	55
17.	Anexos.....	58

## 2. LISTADO DE TABLAS Y GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1.	12
Tabla 2.	20
Tabla 3.	37
Tabla 4.	37
Tabla 5.	38
Tabla 6.	39
Tabla 7.	40
Tabla 8.	41

### 3. RESUMEN

**Objetivos:** Describir características epidemiológicas y clínicas de la Hepatitis C crónica en la población del Hospital Militar en un periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011

**Lugar:** Hospital Militar Central

**Población:** todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hepatitis C en el Hospital Militar Central

**Diseño:** estudio descriptivo retrospectivo – serie de casos.

**Métodos:** Para valorar la frecuencia de esta patología, se va hacer una revisión de 109 historias clínicas, las cuales se tomará del registro individual de procedimientos de historias clínicas del Hospital Militar Centra, donde se quiere encontrar pacientes que cumplan con criterios para infección por virus de Hepatitis C.

**Plan de análisis:** Se evaluarán variables continuas como fecha de procedimiento, edad del paciente en el momento del diagnóstico, número de Identificación, fecha probable del diagnóstico, fecha probable de exposición a riesgos, carga viral y variables cualitativas nominales como género, factores de riesgo, genotipificación, manifestaciones extra –hepáticas, esquema de tratamiento, efectos adversos del tratamiento, pacientes Naive, pacientes con tratamiento previo, abandono de tratamiento, las cuales nos permitirán desarrollar los objetivos del trabajo.

**Resultados:** Del grupo de pacientes tratados, 11 completaron el esquema planteado, de los cuales, hubo un no respondedor y un recaedor, alcanzando en 9 respuesta viral sostenida (RVS) (50%),  $p: 0.004$ . En este grupo solo 2 pacientes (11% del total) fueron respondedores rápidos, los cuales recibieron esquema con interferon alfa 2b - ribavirina 800 por solo 24 semanas manteniendo RVS (100%). 7 pacientes (38.8% del total) alcanzaron respuesta lenta con RVS en el 100%. 4 manejados con interferon alfa 2A ribavirina 1000 y 3 con interferon alfa 2b - ribavirina 800.

**Conclusiones:** Se encontró que la causa más frecuente de transmisión de Hepatitis C fue transfusión de hemoderivados, predominando en el género femenino, sin embargo, se encontró que la respuesta viral sostenida, que es uno de los End Points en el manejo farmacológico, en nuestro trabajo alcanzamos un

66,6%, estando por encima de muchas cohortes publicadas con terapia dual. Este estudio serviría para continuar la vigilancia de los pacientes con Hepatitis C que no obtuvieron respuesta al manejo con terapia dual y que en el momento se encuentran con terapia triple dado el advenimiento de nuevas terapias para dicha enfermedad.

## 4. MARCO TEORICO

### 4.1 GENERALIDADES

El virus de la Hepatitis C (HCV) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica afectando 170 millones de personas en el mundo (3%) de la población mundial y aproximadamente 2,7 millones de norteamericanos; la cirrosis puede presentarse en el 20% de estos pacientes. Existen 6 genotipos del virus de la Hepatitis C (HCV); de estos, el tipo 1 es el más común en Estados Unidos y es también el genotipo más difícil para el cual alcanzar una respuesta virológica sostenida (RVS) a la terapia antiviral estándar.<sup>1</sup>

Aunque la importancia de la infección en cuanto a morbimortalidad aún presenta puntos oscuros debido a su particular historia natural, está plenamente demostrado que la progresión de la fibrosis hepática en pacientes afectados por la infección crónica por el Virus de la Hepatitis C puede desarrollar Cirrosis Hepática y Hepatocarcinoma.<sup>2</sup>

El VHC pertenece a la familia *Flaviridae*, compuesta por tres (3) géneros diferentes; los pestivirus (virus de la diarrea bovina), los flavivirus (dengue y fiebre amarilla) y los hepacivirus, cuyo único miembro es el virus de la Hepatitis C. El VHC es un virus cuyo genoma está compuesto por una única cadena de ARN y a pesar de que su estructura no se conoce totalmente, tiene un tamaño de 30 a 60nm de diámetro. Una de las características más importantes y con más implicaciones en la patogenia de la Hepatitis C es la heterogeneidad genética del VHC, la cual se ha descrito bajo dos (2) conceptos: los genotipos y las cuasiespecies. El genotipo hace referencia a la heterogeneidad genética existente entre los diferentes VHC en áreas geográficas diversas y refleja acumulación de mutaciones durante un largo periodo de evolución de estos virus. En cambio las cuasi especies son la heterogeneidad genética expresada en cada individuo, quien presenta múltiples cepas muy similares, pero con algunas diferencias en la secuencia nucleotídica. Los análisis genéticos del VHC han demostrado la existencia de 6 genotipos diferentes. A su vez dentro de cada genotipo existen subgrupos con pequeñas diferencias entre sí,

conocidos como subtipos a los que se les asigna una letra (a, b, c, etcétera).<sup>3</sup>

Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo, pero existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica. Los genotipos 1a y 1b son los causantes del 40% de todas las infecciones en los Estados Unidos y del 80% de las infecciones en Colombia.<sup>4</sup>

Los viriones de HCV tienen una envoltura esférica que contiene tetrámeros (o dímeros de heterodímeros) de glicoproteínas de HCV E1 y E2. Dentro de los viriones se encuentra una estructura esférica que representa la Nucleocápside (core) que esconde el genoma viral.<sup>5</sup>

El genoma del VHC consta de una molécula de ARN de una sola cadena con polaridad positiva. De manera similar a otros virus de ARN de cadena positiva, el ARN genómico del virus de la Hepatitis C sirve como ARN mensajero (mRNA) para la traducción de las proteínas virales. La molécula linear contiene un armazón único de lectura abierta (ORF) codificado por un precursor poliproteínico de aproximadamente 3000 residuos de aminoácidos flanqueados por 2 regiones regulatorias no trasladadas.<sup>5</sup>

#### **4.2 EPIDEMIOLOGIA:**

Antes de 1990 las principales vías de infección eran, la transfusión sanguínea, procedimientos de uso de inyecciones no seguros y uso de drogas endovenosas, en los países industrializados se considera que el 70% de los casos son secundarios a estas vías de transmisión, el tamizaje de los productos sanguíneos para virus de la hepatitis C por medio de inmunoensayos enzimáticos y en un número de países Europeos como pruebas de ácidos nucleicos ha erradicado virtualmente la Hepatitis C transmitida por transfusiones. Actualmente los nuevos casos de infecciones por virus de la Hepatitis C son debidas a uso de drogas nasales y endovenosas y en menor grado a la realización de procedimientos médicos o quirúrgicos no seguros. La transmisión parenteral por medio de tatuajes o acupuntura con materiales no seguros está también implicada en transmisiones ocasionales. El riesgo de transmisión perinatal y heterosexual es bajo, mientras que datos recientes indican

que la actividad homosexual promiscua en hombres está relacionada con la infección por virus de la hepatitis C.<sup>11</sup>

Wasley y Alter del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC) al analizar la relación entre la prevalencia de la infección por Hepatitis C y el patrón de transmisión de esta entidad, propusieron tres (3) perfiles de transmisión del VHC.<sup>6</sup>

1. Prevalencia Baja (<1% - Estados Unidos de América, Australia): la prevalencia es mayor en adultos (30-49 años) quienes adquieren la infección en años recientes (10 – 30 años). El CDC estimó que en E.E.U.U la incidencia de Hepatitis C fue baja antes de 1965, se incrementó en la década de los ochenta y permaneció alta hasta 1989, declinando posteriormente en más del 80%.
2. Prevalencia Intermedia (1% - 5%- Japón, Italia, Brasil): la prevalencia es menor en niños y jóvenes adultos, pero se incrementa rápidamente en personas de edad avanzada. Este patrón es consistente con mayor riesgo de infección hace ya más de 30 años.
3. Prevalencia alta (>5% - Egipto): La prevalencia de la infección se incrementa rápidamente con la edad, observándose tasas altas de infección en todos los grupos de edad.

De acuerdo con la prevalencia, el CDC sugirió una ruta de transmisión.<sup>2</sup>

1. En países con baja prevalencia, en donde la mayoría de las infecciones son adquiridas en adultos jóvenes, los drogadictos endovenosos son la ruta predominante de transmisión. Después de 5 años de exposición, el 90% de los individuos adquieren la infección por VHC. Otro patrón de transmisión es el sexual, aunque dada su baja eficacia de transmisión, es probable que sea una pequeña proporción de casos. La transmisión nosocomial es importantes en grupos de pacientes muy selectos como los pacientes en hemodiálisis.

2. En países con prevalencia intermedia, los procedimientos relacionados con el cuidado de la salud, relacionados con el cuidado de la salud, realizados por profesionales de la salud y no profesionales son la principal ruta de transmisión. Se incluye no sólo las transfusiones, sino práctica de inyecciones no seguras: uso de jeringas de vidrio contaminadas y re-utilizables o la acupuntura.
  
3. En países de alta prevalencia los procedimientos relacionados con el cuidado de la salud como la utilización de jeringas de vidrio reutilizables constituyen la principal ruta de transmisión. En Egipto se considera que existe una alta prevalencia por la utilización de material contaminado durante las campañas masivas para tratar la esquistosomiasis. Se han sugerido como otras causas la utilización de equipos de procedimientos médicos y dentales inadecuadamente desinfectados. La transmisión perinatal mantiene también la alta prevalencia.

La seroprevalencia mundial de infección por HCV basada en la existencia de anticuerpos contra HCV (antiHCV) se calcula en un 3%, en la actualidad hay alrededor de 85 a 170 millones de personas infectadas a nivel mundial,<sup>8</sup> de los cuales de 3 a 4 millones de estas se encuentran en los Estados Unidos, con una prevalencia de anticuerpos contra HCV de alrededor 1,8% en la población general y del 0.6% en donantes de sangre voluntarios, con una prevalencia mayor en personas entre 30-49 años, mayor en hombres que en mujeres (2.5 y 1.2% respectivamente), de igual forma se observa mayor prevalencia en afroamericanos que en blancos.

La estimación de la prevalencia de la infección se deriva de estudios en donantes sanos, subestimando la prevalencia en la población general a causa de que los donantes son una población altamente seleccionada y no representativa de la población general. En Colombia la prevalencia de la infección en donantes es de 0,97% (1992), en grupos de riesgo hemodializados es de 42% a 68%, en hemofílicos de 65 a 35% y en politransfundidos 13%.<sup>7</sup>

La prevalencia de infección crónica por VHC es aproximadamente 1,3% en la población general de Estados Unidos y 5-10% en veteranos usuarios de los servicios médicos del Departamento de asuntos de veteranos.<sup>12,13</sup>

El genotipo 1 (1a y 1b) es el genotipo mas prevalente en el mundo, con una mayor prevalencia de 1a en Estados unidos y 1b en Europa, el genotipo 3a es el de más alta prevalencia entre usuarios de drogas endovenosas y Europeos.<sup>9</sup> Este grupo está actualmente incrementando su incidencia por genotipo 4, el genotipo 2 es encontrado en carcelarios en la región mediterránea, el genotipo 5 y 6 se presentan raramente.<sup>10</sup>

**TABLA 1. Genotipos del VCH y su distribución geográfica**

<b>GENOTIPO</b>	<b>PREDOMINANCIA GEOGRAFICA</b>
1 <sup>a</sup>	ESTADOS UNIDOS Y PAISES DESARROLLADOS
1 <sup>b</sup>	ESTADOS UNIDOS, JAPON Y EUROPA
2	LA MAYORIA DE LOS PAISES DESARROLLADOS, NO MUY COMUN
3	INCREMENTANDO EN PREVALENCIA EN PERSONAS QUE UTILIZAN DROGAS VIA IV
4	CONFINADO AL MEDIO ORIENTE Y NORTE DE AFRICA
5	SURAFRICA

### **4.3 FISIOPATOLOGIA**

#### **4.3.1 MODO DE TRANSMISION**

La forma más eficiente de transmisión es la exposición parenteral al virus de la Hepatitis C. La mayoría de los pacientes infectados con HCV en Europa y en los Estados Unidos adquirieron la enfermedad a través del uso de drogas intravenosas o transfusiones sanguíneas, lo cual ha sido raro desde que inició el tamizaje para suplementos sanguíneos para HCV. En los donantes de sangre se han identificado las siguientes posibles rutas de infección (en orden descendente de riesgo de transmisión):<sup>5</sup>

- Uso de drogas inyectadas.
- Transfusión sanguínea.
- Sexo con un consumidor de drogas intravenosas.
- Haber estado en prisión por más de tres días.
- Escarificación religiosa.
- Haber sido atacado o golpeado con un objeto sangrante.
- Orejas o partes del cuerpo perforadas.
- Inyección de Inmunoglobulina.

Sin embargo con mucha frecuencia en los pacientes con diagnóstico reciente de infección por HCV no es posible identificar un factor de riesgo claro.

Los factores que podrían incrementar el riesgo de infección por HCV incluyen un gran número de compañeros sexuales, antecedentes personales de enfermedades de transmisión sexual y el no uso de condón. No es claro si la infección por VIH subyacente incrementa el riesgo de transmisión heterosexual por HCV a un compañero no infectado. La seroprevalencia de HCV en hombres que tienen sexo con hombres varía de 4 a 8%, la cual es más alta que la prevalencia de HCV reportada para las poblaciones generales europeas.<sup>5</sup>

El riesgo de transmisión perinatal de HCV en madres HCV-ARN positivas es de 5% o menos. No se ha demostrado que la operación cesárea reduzca la transmisión. No hay evidencia de que la lactancia materna constituya un factor de riesgo.

Los factores de riesgo de hemodiálisis incluyen las transfusiones de sangre, la duración de la hemodiálisis, la prevalencia de infección por HCV en la unidad de diálisis y el tipo de diálisis. El riesgo es mayor con hemodiálisis intrahospitalaria que con diálisis peritoneal.

Los equipos médicos contaminados, rituales tradicionales de medicina, tatuajes y perforaciones en el cuerpo se consideran rutas raras de transmisión de esta infección.

Existe algún riesgo de transmisión de HCV para trabajadores de la salud después de punciones accidentales con agujas o exposición a otros objetos filudos.

#### **4.3.2 PATOGENESIS**

VHC es probablemente el virus con mayor diversidad antigénica que infecta a los seres humanos pero la mayoría de la evidencia clínica subraya a los factores del hospedero como determinantes importantes de la recuperación de la infección. Por ejemplo, hay diferencias en la persistencia viral en la fuente común de brotes en los cuales un gran número de personas fueron infectadas accidentalmente con el mismo inóculo de VHC.<sup>30</sup> Además, las tasas de persistencia varían de acuerdo a la raza, edad, estado inmunológico y en mucha menor proporción al genotipo del VHC.<sup>26,28</sup> Se han descrito diferencias en la recuperación de la infección por VHC en pacientes con ciertos tipos de Antígeno Humano de Histocompatibilidad (HLA) y polimorfismos en varios genes de respuesta inmunológica.<sup>50, 51, 52, 53, 54, 55</sup>

Aunque son difíciles de confirmar en humanos, los datos recientes subrayan la importancia de la respuesta inmune innata en reconocer la infección por VHC y responder apropiadamente por medio de respuestas adaptativas estimulantes y realizar sus propias acciones efectoras. El VHC podría contener las respuestas inmunes a través de múltiples mecanismos incluyendo efectos sobre las células NK y NKT<sup>56, 57</sup> y células dendríticas.<sup>58,59</sup> Además, existe evidencia de que la expresión de la proteasa del VHC puede interferir con varias rutas en la respuesta inmune innata a la infección viral.<sup>60</sup> Estos datos sugieren en conjunto que la persistencia se presenta cuando las respuestas inmunes innatas son suficientemente deterioradas para disminuir sus efectos antivirales directos y se pierde la fuerza de las respuestas adaptativas.

#### **4.3.3 PATOLOGIA**

Las alteraciones morfológicas de la hepatitis viral aguda y crónica son comunes a todos los virus hepatotropos e incluso pueden encontrarse en las reacciones farmacológicas. La mayoría de los virus no producen cambios citopáticos específicos.<sup>67</sup>

**4.3.3.1 Hepatitis Aguda:** En la hepatitis aguda, la lesión hepatocitaria adopta la forma de tumefacción difusa (degeneración balonizante) por lo que los citoplasmas parecen vacíos y contienen sólo briznas salpicadas de restos citoplasmáticos. Un hallazgo inconstante es la colestasis, con tapones biliares en los canalículos y pigmentación parda de los hepatocitos. La esteatosis es rara, salvo en las hepatitis por virus C. Se pueden identificar dos patrones de necrosis hepatocitaria. El primero se caracteriza por la rotura de las membranas celulares y la consiguiente citólisis. Parece como si las células hepáticas se hubiesen “caído” con colapso de la trama de reticulina en las áreas de pérdida celular. Los grupos de macrófagos encargados de retirar los restos señalan los focos de necrosis. El segundo patrón de muerte celular, la apoptosis, es más evidente. Los hepatocitos apoptóticos aparecen retraídos e intensamente eosinofílicos, con fragmentación del núcleo; en la vecindad inmediata de estas células pueden encontrarse aún linfocitos T efectores. Las células apoptóticas también son fagocitadas por los macrófagos en cuestión de horas, de ahí la dificultad para encontrarlas, incluso aunque exista una clara lesión hepatocitaria. En los casos graves, la necrosis confluyente de los hepatocitos causa una necrosis en puentes, que conectan unos espacios porta con otro, unen las venas centrolobulillares entre sí o se extienden entre los espacios porta y las regiones centrales de lobulillos adyacentes, lo que indica que la lesión es una forma más grave de hepatitis aguda. La tumefacción y la regeneración hepatocitarias comprimen a los sinusoides y la disposición más o menos radial del parénquima desaparece.<sup>67</sup>

La inflamación es una característica típica y habitualmente importante de la hepatitis aguda. Las células de Kupfer sufren hipetrofia e hiperplasia y, a menudo, se hallan llenas de lipofucsina, un pigmento que procede de la fagocitosis de los restos hepatocitarios. Los espacios porta están ocupados por una mezcla de células inflamatorias.

El infiltrado inflamatorio puede esparcirse hacia el parénquima adyacente provocando la necrosis de los hepatocitos periportales: esta “hepatitis de interfaz” se encuentra tanto en la hepatitis aguda como en la crónica. Los epitelios de los

conductos biliares pueden aparecer reactivos e incluso proliferar formando estructuras ductales mal definidas, sobre todo en la hepatitis por el virus C.<sup>67</sup>

**4.3.3.2 Hepatitis Crónica:** sus manifestaciones histológicas pueden ser sumamente leves o muy intensas. En todas las formas de Hepatitis Crónica puede producirse una necrosis hepatocitaria lenta que afecte a cualquier zona del lobulillo. En los casos más leves, la inflamación se limita a los espacios porta y está compuesta por linfocitos, macrófagos, algunas células plasmáticas y raros neutrófilos y eosinófilos. En la infección por el VHC suelen aparecer agregados linfocitarios en los espacios porta. En general, la arquitectura hepática está bien conservada. La hepatitis de interfaz continuada y la necrosis en puentes anuncian una lesión hepática progresiva. La clave de la lesión hepática irreversible es el depósito de tejido fibroso. Al principio, sólo los espacios porta muestran un aumento fibroso pero, con el tiempo, se desarrolla una fibrosis periportal a la que sigue la unión de los tabiques fibrosos de los distintos lobulillos (fibrosis en puentes).<sup>67</sup>

La pérdida continua de hepatocitos y la acumulación de tejido fibroso producen la cirrosis, con formación de tabiques fibrosos y de nódulos de hepatocitos regenerativos. Este patrón de cirrosis se caracteriza por nódulos de tamaño irregular separados por cicatrices variables, aunque anchas en su mayor parte. En algunos casos, principalmente en autopsias es imposible determinar la causa de estas grandes cicatrices (“cirrosis criptogenética”).<sup>67</sup>

## **4.4 MANIFESTACIONES CLINICAS**

### **4.4.1 HEPATITIS C AGUDA:**

La infección aguda por el virus de la hepatitis C (HCV) es asintomática en el 50-90% de los casos. La falla o el fracaso para erradicar espontáneamente la infección se presenta en el 50-90% de los casos, de acuerdo a la ruta de transmisión, la presencia o no de hepatitis sintomática y la edad a la cual se presenta la infección.

La infección aguda puede identificarse 7-10 días después de la exposición inicial por medio de la detección de RNA HCV sérico que es el primer marcador clínico de la infección.<sup>14, 15, 16, 17 y 18</sup>

Semanas después las enzimas séricas hepáticas tales como ALT y AST se elevan y frecuentemente alcanzan un pico 10 veces más alto que el límite superior normal (por ejemplo sobre 400UI/Lt).<sup>14, 19, 20</sup> Estas enzimas no se elevan durante la primera semana o cuando el HCV-RNA puede ser detectado en sangre y posteriormente en algunas ocasiones se incrementan lentamente varias semanas antes de que el pico sea notado. El periodo de incubación (tiempo desde la exposición hasta la aparición de la ictericia) es aproximadamente de 7 semanas y tan solo el 20% de los pacientes con Hepatitis C aguda desarrollan síntomas.<sup>18, 20, 21</sup>

La Hepatitis fulminante relacionada con HCV es rara en los Estados Unidos.<sup>22</sup>

El desarrollo de anticuerpos específicos HCV es un fenómeno tardío con un promedio de 50 días para producirse la seroconversión.<sup>19</sup> Así, el test HCV-RNA es la mejor manera de detectar la infección aguda por HCV.<sup>24</sup>

El VHC es responsable de alrededor del 20% de los casos de Hepatitis aguda. El cuadro clínico se presenta después de un periodo de incubación que varía de acuerdo con el agente, generalmente en el caso de la Hepatitis C este es de 15 hasta 160 días (en promedio 7 semanas). Después de una exposición inicial el virus del RNA del VHC puede ser detectado en sangre entre la primera y tercera semanas y está presente al inicio de los síntomas. Los anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C son detectados por inmunoensayos enzimáticos solo en el 50 a 70% de los pacientes al inicio de los síntomas, incrementándose a más del 90% después de los 3 meses. Los síntomas prodrómicos de la Hepatitis viral son inespecíficos (fatiga, náuseas, fotofobia, malestar, pérdida de peso, mialgias, artralgias). Puede existir hepatomegalia dolorosa. El cambio de color en la orina, así como un color más oscuro y la disminución de la coloración de las heces puede ser notados de 1 a 5 días antes del inicio de la ictericia clínica. En un 1/litro en el 20% de los casos y generalmente mantienen un patrón fluctuante durante los primeros meses. La

recuperación completa tanto clínica como bioquímica se espera que ocurra de 3 a 4 meses después del inicio de la ictericia en el 75% de los casos no complicados de Hepatitis C, en el resto la recuperación bioquímica puede ser aún más tardada. 10-20% puede aparecer esplenomegalia y adenopatías cervicales. Los valores séricos de aminotransferasas pueden exceder 1000 unidades La duración de la fase postictérica es variable pero varía de 10-12 semanas. Sin embargo, la infección aguda rara vez se observa en la práctica clínica porque la gran mayoría de los individuos no experimentan síntomas clínicos. En el 25% de los casos el paciente puede cursar con ictericia, en estos pacientes los valores máximos de bilirrubinas séricas no suelen ser mayores de 12mg/dl y las elevaciones suelen desaparecer en forma típica en un mes el 10 y el 20% pueden presentar síntomas inespecíficos como fatiga, náuseas, vómitos indistinguibles de los síntomas de otros tipos de hepatitis virales agudas.

#### **a) FACTORES CORRELACIONADOS CON PERSISTENCIA**

Existe alguna evidencia de que se presenta recuperación espontánea con mayor frecuencia en personas infectadas con el genotipo 2 y 3 de HCV. Factores del huésped incluyendo edad, raza y estado inmune determinan la recuperación viral.<sup>4, 5, 6, 7, 8 y 29</sup> Estas diferencias son aparentes cuando se contrastan con tasas de alta persistencia (aproximadamente 85%) reportadas de estudios de Hepatitis C asociada a transfusiones que incluyeron un gran número de pacientes de 50 años y mayores<sup>21, 22</sup> con estudios subsecuentes que evidenciaron resolución en el 45% de niños y mujeres jóvenes infectadas.<sup>30, 31</sup> Así la edad joven al momento de adquirir la infección, el género femenino, raza caucásica y función inmune intacta son determinantes importantes de recuperación de la infección aguda por HCV. Los siguientes factores del huésped se asocian con persistencia de la infección por el virus de la Hepatitis C (HVC):

- Edad avanzada al momento de adquirir la infección.
- Género masculino
- Raza africano-americana
- Estado inmunosupresor

- Subtipos y polimorfismos específicos de HLA
- Respuesta inmune innata no específica

#### **4.4.2 HEPATITIS C CRONICA:**

La infección crónica por HCV se define como la persistencia de HCV-RNA en suero por  $\geq 6$  meses aunque con frecuencia es posible predecir la infección persistente más tempranamente. En los primeros meses el nivel sérico de RNA-HCV de muchas personas alcanza un nivel estable entre 4 y 6 Log<sub>10</sub> y permanece constante en las décadas siguientes, mientras que los niveles séricos de ALT típicamente fluctúan.<sup>24, 32, 33</sup>

Debido a que la infección no es frecuentemente reconocida en la fase aguda, en la práctica, la mayoría de personas con anticuerpos anti HCV y HCV-RNA séricos se asume que tienen hepatitis C crónica.<sup>23</sup>

En general el curso de la Hepatitis C crónica se desarrolla durante décadas, tiempo durante el cual la infección por HCV no produce síntomas que puedan ser claramente relacionados con la enfermedad. Algunos índices de calidad de vida podrían estar reducidos en pacientes infectados con HCV, aún en ausencia de cirrosis y ellos mejoran con la terapia exitosa.<sup>34, 35</sup>

No está claro si debido a la infección se presenta un impacto psicológico derivado del conocimiento de la existencia de la enfermedad crónica o la depresión subyacente puede estar relacionada con el consumo de drogas ilícitas. Estos tipos de síntomas son tan comunes que rara vez suscitan la sospecha de infección por HCV.

La Insuficiencia Hepática o la Enfermedad Hepática en estadio terminal pueden ser aparentes en una minoría de pacientes con Hepatitis C crónica. La expresión de la enfermedad hepática en estadio terminal puede incluir manifestaciones como ascitis, várices esofágicas sangrantes y encefalopatía hepática o alteraciones de laboratorio como TP prolongado, disminución en el recuento de plaquetas,

disminución de albúmina sérica, elevación de Bilirrubina y creatinina séricas (asociado a insuficiencia renal).

#### 4.5 MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS:

Los pacientes con infección crónica por HCV están a riesgo de presentar un gran número de manifestaciones extrahepáticas. Más del 40-76% de los pacientes infectados con HCV desarrollan al menos una de estas durante el curso de la enfermedad. Las manifestaciones extrahepáticas son con frecuencia el primer y único signo clínico de infección por Hepatitis C crónica. La evidencia de infección por HCV debe ser siempre buscado en casos de fatiga crónica no explicada por otra causa y/o trastornos reumatológicos, hematológicos, endocrinos o dermatológicos. La patogénesis de las manifestaciones extrahepáticas no está completamente comprendida, aunque la mayoría de estudios sugieren que los principales factores patogénicos son la crioglobulinemia mixta, linfotropismo particular del virus, mímica molecular del virus y el fenómeno autoinmune no crioglobulinémico.<sup>5</sup>

**TABLA 2. Manifestaciones Extrahepáticas relacionadas con HCV**

<b>ORGANOS/SISTEMAS</b>	<b>MANIFESTACIONES</b>
<b>TRASTORNOS ENDOCRINOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiroidopatías autoinmunes, principalmente Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>• Resistencia a la insulina/Diabetes Mellitus</li> <li>• Insuficiencia de Hormona de Crecimiento (GH)</li> </ul>
<b>TRASTORNOS REUMATOLOGICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioglobulinemia mixta</li> <li>• Vasculitis crioglobulinémica</li> <li>• Neuropatía Periférica</li> <li>• Glomerulonefritis membranoproliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis membranosa</li> <li>• Artralgias reumatoideas/oligo-poliartritis</li> <li>• Factor Reumatoideo positivo</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome Sicca</li> </ul>
<b>TRASTORNOS HEMATOLOGICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos linfoproliferativos/Linfomas No Hodking</li> <li>• Púrpura trombocitopénica Inmune</li> <li>• Gammapatías monoclonales</li> <li>• Anemia Hemolítica Autoinmune</li> </ul>
<b>TRASTORNOS DERMATOLOGICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Púrpura palpable</li> <li>• Porfiria cutánea tarda</li> <li>• Liquen plano</li> <li>• Prúrito</li> </ul>
<b>MISCELANEOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga Crónica</li> <li>• Alteración cognitiva subclínica</li> <li>• Desaceleración psicomotora</li> <li>• Síntomas de depresión</li> <li>• Miopatía</li> <li>• Cardiomiopatía/miocarditis</li> <li>• Fibrosis pulmonar idiopática</li> </ul>

Tomado de Mauss S, Berg T, Rocks Troh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Short Guide to Hepatitis C, 2011. P.79

#### **4.6 HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS, DE EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD Y MONITORIA**

##### **4.6.1 HERRAMIENTAS VIROLOGICAS**

La infección por Hepatitis C se diagnostica con frecuencia de manera accidental y existe un gran subdiagnóstico.<sup>5</sup> El diagnóstico de Hepatitis C está indicado en todos los pacientes que presenten niveles elevados de aminotransferasas, con enfermedad hepática crónica de etiología desconocida y con factores de riesgo aumentados de transmisión del VHC.<sup>5</sup> El diagnóstico de la infección crónica por HCV se basa en la presencia tanto de Anticuerpos anti-HCV detectados por inmunoensayos enzimáticos y RNA-HCV detectado por ensayos moleculares.<sup>36</sup> El test RNA-HCV es esencial para el manejo de la terapia HCV. Los ensayos más recientes se basan en el uso de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR). Estos pueden detectar cantidades diminutas de RNA-HCV (menores de 10UI/ml) y cuantificar de forma precisa los niveles de RNA-HCV por encima de

aproximadamente  $10^7$  UI/ml. Su rango dinámico de cuantificación cubre adecuadamente las necesidades clínicas para el diagnóstico y monitoría. Cuando se hallen disponibles nuevas drogas tales como los antivirales de acción directa, los niveles de alta sensibilidad serán de mayor importancia para la caracterización de respuestas virológicas y para las decisiones de tratamiento y serán necesarias para redefinir qué tan bajo rango de resultados de RNA-HCV pueden ser reportados.<sup>36</sup>

El genotipo y el subtipo de HCV pueden ser determinados por varios métodos incluyendo análisis de secuencia directa, hibridación reversa y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en tiempo real genotipo específico. Los ensayos comerciales disponibles identifican de forma precisa los 6 genotipos HCV. Sin embargo, los ensayos dirigidos a la región 5' no codificante del genoma del HCV fallan para diferenciar los subtipos HCV 1a y 1b en una sustancial proporción de pacientes.<sup>36</sup>

#### **4.6.2 ENSAYOS SEROLOGICOS:**

Los inmunoensayos asociados a enzima de segunda generación (EIAs) permiten detectar anticuerpos anti-HCV específicos 10 semanas después de la infección. Se ha introducido recientemente una tercera generación de ensayos inmunoenzimáticos ligados a enzimas para acortar o estrechar la ventana diagnóstica desde la transmisión viral a los resultados serológicos positivos. Estos inmunoensayos ligados a enzimas de tercera generación incluyen un antígeno de la región NS5 y/o la sustitución de un epítotope NS3 altamente inmunogénico permitiendo la detección de anticuerpos anti-HCV aproximadamente 4 a 6 semanas después de la infección con una sensibilidad de más de 99%. La medición de anticuerpos anti-HCV IgM puede estrechar la ventana diagnóstica únicamente en una minoría de pacientes y no puede discriminar entre hepatitis C aguda y crónica.<sup>5</sup>

Los resultados falsos positivos son más frecuentes en pacientes con factores reumáticos y en poblaciones con baja prevalencia de hepatitis C, por ejemplo en donantes de sangre u órganos.<sup>5</sup>

Títulos de anticuerpos anti-HCV falsos negativos pueden presentarse en pacientes en hemodiálisis o pacientes severamente inmunocomprometidos o con neoplasias hematológicas.

Se ha aprobado también un ensayo de antígeno HCV core cuantitativo. Este ensayo incluye 5 anticuerpos diferentes, es altamente específico (99,8%) y tiene sensibilidad equivalente para la determinación de Hepatitis C crónica como la medición de HCV ARN. La sensibilidad del ensayo de antígeno Core es más baja en comparación con la alta sensibilidad de los ensayos ARn HCV. Aún no se han presentado datos del uso potencial del ensayo de antígeno core en lugar de test de HCV ARN para el manejo de la terapia antiviral.<sup>5</sup>

#### **4.6.2.1 Test de Acido Nucleico para HCV:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció el estándar internacional de HCV-ARN basado en unidades internacionales (UI) el cual es usado en todos los tests de HCV-ARN aplicado clínicamente. Actualmente hay varios ensayos de HCV-ARN que están disponibles comercialmente.<sup>5</sup>

1. **Los tests cualitativos HCV-ARN:** incluyen el RT-PCR cualitativo del cual el amplicor HCV 2,0 (Roche Molecular Systems U.S.A) es un sistema **RT-PCR** aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para pruebas cualitativas de HCV-ARN que permite la detección de concentraciones de HCV-ARN por debajo de 50UI/ml de todos los genotipos de HCV.
2. Detección HCV-ARN basado en forma cualitativa (TMA) amplificación mediada por transcripción: tiene una sensibilidad muy alta (límite inferior de detección 5-10UI/ml). Tiene mayor sensibilidad que los ensayos de detección cualitativa de HCV-ARN basados en **RT-PCR**.

#### **4.6.2.2 CUANTIFICACION HCV-ARN:**

1. Técnicas de amplificación de blanco (PCR competitiva y en tiempo real).
2. Técnicas de amplificación de señal (ensayo de DNA de una sola cadena (bDNA)). Existen varios sistemas estandarizados aprobados por FDA que

están comercialmente disponibles. El Cobas Amplicor™ HCV monitor (Roche Diagnostics) está basado en una técnica de PCR competitiva, mientras que el ensayo HCV-ARN Versant™ (Siemens Medical Solutions Diagnostics) está basado en una técnica bDNA. Los dos (2) tienen límites más bajos restringidos de detección (500-615UI/ml). Más recientemente el ensayo Cobas Taq Man y el Abbott Real Time™ test HCV, los dos (2) basados en tecnología de PCR en tiempo real han sido introducidos y ahora reemplazan a los métodos cualitativos y cuantitativos.

Todos los ensayos de HCV-ARN disponibles comercialmente están calibrados al estándar de la Organización Mundial de la Salud (OMS) basado en HCV genotipo 1. Se ha demostrado que los resultados pueden variar significativamente entre ensayos con diferentes genotipos de HCV a pesar de la estandarización.<sup>5</sup>

El ensayo Cobas TaqMan (Roche Diagnostics) realiza detección altamente sensible (límite de detección aproximadamente 10UI/ml) y detección lineal cuantitativa de HCV-ARN (35 a 107UI/ml) viable con alta especificidad y excelente desempeño en un sistema de automatización completa.

El test **Abbott Real Time™** HCV provee un menor límite de detección de 12UI/ml, una especificidad de más de 99,5% y un rango de amplificación lineal de 12 a 10000000UI/ml independientemente del genotipo de HCV.<sup>5</sup>

#### **4.7 GENOTIPIFICACION HCV:**

HCV es un virus heterogéneo con una gran secuencia genómica y una enorme variabilidad que es debida a su rápido ciclo de replicación produciendo  $10^{12}$  viriones en un día y a la baja fidelidad de la polimerasa HCV-ARN. Se han caracterizado seis (6) genotipos (1-6), múltiples subtipos (a, b, c,...) y recientemente un séptimo genotipo. Dentro de un subtipo existen numerosas cuasiespecies y podrían emerger otras tantas durante el tratamiento con antivirales específicos. Debido a que las dosis del tratamiento recomendado actualmente y las dosis de ribavirina dependen del genotipo de HCV, la

genotipificación de HCV es mandatorio en todos los pacientes en consideración a la terapia antiviral. La genotipificación puede hacerse tanto por análisis de secuencia directa como por hibridación reversa.<sup>5</sup>

El sistema Versant™ HCV Genotipo 2.0 (Siemens Medical Solutions Diagnostics) es apropiado para identificar los genotipos 1-6 y más de 15 diferentes subtipos y es el ensayo actualmente preferido para la genotipificación de HCV.<sup>5</sup>

**a) Ensayo TruGene Secuencia Directa:** determina el genotipo y el subtipo HCV por análisis directo de la secuencia de nucleótidos de la región 5'UTR. Con este ensayo es muy raro que ocurra una genotipificación incorrecta. Sin embargo, la precisión de la subtipificación es pobre.<sup>5</sup>

El ensayo actual Abbott Real Time™ HCV Genotipo II está basado en la tecnología de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en tiempo real, la cual consume menos tiempo que la secuencia directa.<sup>5</sup> Los datos preliminares revelan una concordancia de 96% al nivel de genotipo y una concordancia de 93% en el nivel de subtipo del genotipo 1 cuando se comparó con la secuenciación directa de las regiones NS5B y 5'UTR.<sup>5</sup>

## **4.8 IMPLICACIONES PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO:**

### **4.8.1 DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C AGUDA:**

Cuando se sospecha Hepatitis C aguda, se debe determinar la presencia de anticuerpos anti-HCV y HCV-ARN. Para la detección de HCV-ARN se requieren técnicas cualitativas sensibles con un límite de detección de 50UI/ml o menos, por ejemplo TMA, RT-PCR cualitativo o los sistemas recientemente desarrollados de PCR en tiempo real. HCV-ARN podría fluctuar durante Hepatitis C aguda, por lo cual es necesario un segundo test de HCV-ARN varias semanas después en todos los pacientes con resultado negativo con sospecha de Hepatitis C aguda. Cuando se detecta HCV-ARN en pacientes seronegativos, es muy probable el diagnóstico

de Hepatitis C aguda. Cuando los pacientes son positivos tanto para anticuerpos anti-HCV y HCV-ARN es difícil discriminar entre Hepatitis C aguda y Hepatitis C crónica agudamente exacerbada. La detección de anti-HCV IgM no será suficiente porque su presencia es común en las 2 situaciones.<sup>5</sup>

#### **4.8.2 DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C CRONICA:**

La Hepatitis C crónica se debe considerar en todos los pacientes con signos clínicos, morfológicos o biológicos de enfermedad hepática crónica. Cuando se sospecha Hepatitis C crónica se justifica el tamizaje para anticuerpos HCV por EIAs de segunda o tercera generación porque su sensibilidad es mayor al 99%. Cuando se detectan anticuerpos anti-HCV se debe determinar la presencia de HCV-ARN para diferenciar entre Hepatitis C crónica e infección por HCV resuelta.<sup>5</sup>

#### **4.8.3 EL DIAGNOSTICO EN EL MANEJO DE LA TERAPIA:**

La subtipificación exacta de HCV podría incrementar la importancia para el uso futuro de agentes antivirales de acción directa porque algunos subtipos de HCV se comportan de manera diferente en relación a la actividad antiviral y el desarrollo de resistencia. Las bajas concentraciones de HCV-ARN (menores de 600000 a 800000UI/ml) basales son un predictor positivo de una respuesta virológica sostenida (SVR).<sup>5</sup> La evaluación de la cinética viral durante el tratamiento es importante para predecir el resultado de la terapia antiviral y determinar las duraciones de tratamiento individualizadas.<sup>5</sup>

Debido a la variabilidad intra e interensayos se recomienda utilizar siempre el mismo ensayo en un mismo paciente antes, durante y después del tratamiento y para repetir las mediciones de HCV-ARN basales en los casos con concentraciones de HCV-ARN entre 400000-1000000 UI/ml.<sup>5</sup>

#### **4.9 EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD HEPATICA:**

La evaluación de la severidad de la fibrosis hepática es importante en la toma de decisiones en relación al tratamiento y pronóstico de la Hepatitis C crónica. La biopsia hepática es el método de referencia para evaluar el grado de inflamación y

el estadio de la fibrosis. En años recientes se han desarrollado y evaluado métodos no invasivos alternativos en pacientes con infección crónica por HCV. Estos incluyen marcadores serológicos y elastografía transitoria. Su desempeño usados ya sea solos o en conjunto han sido reportados comparables a la biopsia hepática. Los métodos no invasivos identifican de manera precisa a los pacientes con fibrosis leve o cirrosis y son menos útiles para discriminar la fibrosis moderada y severa.<sup>36</sup>

#### **4.10 GENETICA DEL HUESPED:**

Varios estudios independientes de amplia asociación con el genoma han demostrado que los polimorfismos del huésped localizados por encima del gen IL28B (Interferón (INF) lambda 3) están asociados con respuesta virológica sostenida al tratamiento con INF- $\alpha$  pegilado en combinación con ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1.<sup>61, 62, 63, 64</sup> Estos polimorfismos están también asociados con depuración espontánea de la infección aguda por HCV, principalmente en pacientes asintomáticos. La distribución de los polimorfismos IL28B varía entre diferentes poblaciones mundiales y ayuda a explicar la heterogeneidad en la respuesta a los tratamientos basados en INF en diferentes grupos raciales o étnicos. La determinación de los polimorfismos de IL28B podría ser útil para identificar la probabilidad de respuesta del paciente al tratamiento con INF- $\alpha$  pegilado y ribavirina, sin embargo, el valor predictivo es bajo principalmente en pacientes con infección por VHC genotipos 2 y 3.<sup>65, 66</sup> Otras variantes genéticas podrían también tener correlación con la progresión de la enfermedad en respuesta al tratamiento.<sup>36</sup>

#### **4.11 TRATAMIENTO**

El principal objetivo de la terapia de HCV es curar la infección, la cual resulta en eliminar el HCV circulante detectable después de la terminación del tratamiento. La respuesta virológica sostenida (SVR) es definida como el nivel de ARN-HCV indetectable (<50UI/ml) 24 semanas después de retirar el tratamiento. La SVR está generalmente asociada con resolución de la enfermedad hepática en pacientes

sin cirrosis. Los pacientes con cirrosis permanecen a riesgo de complicaciones mortales, particularmente la Hepatitis C crónica (HCC) puede ocurrir aún después de que la infección viral ha sido erradicada. La combinación de INF- $\alpha$  pegilado y ribavirina es el estándar de tratamiento aprobado y bien aceptado de hepatitis C crónica.<sup>37, 38, 39, 40 y 41</sup> En pacientes con infección por HCV genotipo 1 las tasas de SVR después de la terapia estándar son del orden de 40% en Norte América y 50% en Europa occidental en la mayoría de ensayos. Las tasas de SVR son considerablemente mayores en pacientes infectados con HCV genotipos 2, 3, 5 y 6 (en el orden de 80%) y son más altas para el genotipo 2 que para los genotipos 3,5 y 6. Los resultados de la terapia para el genotipo 4 se aproximan a los resultados de la terapia para el genotipo 1 y son ligeramente mejores en pacientes infectados por HCV genotipo 4.<sup>42</sup>

Dos moléculas de IFN- $\alpha$  pegilado pueden usarse en combinación con ribavirina, INF $\alpha$  2a pegilado y el INF $\alpha$  2b pegilado. La farmacocinética de estos compuestos difiere. Un ensayo a gran escala post aprobación en Estados Unidos comparando varios esquemas de administración de INF- $\alpha$  2a pegilado e INF- $\alpha$  2b pegilado con ribavirina en pacientes infectados con HCV genotipo 1 no encontró diferencia significativa en las estrategias evaluadas.<sup>43</sup> En contraste, dos (2) ensayos italianos en pacientes infectados con HCV genotipos 1, 2, 3 y 4 mostró algún beneficio principalmente en pacientes con genotipo 1 en favor de INF- $\alpha$  2a en combinación con ribavirina.<sup>44, 45</sup> Aunque la eficacia es aún debatida, actualmente no hay evidencia concluyente de que el INF- $\alpha$  pegilado debe ser preferido a la otra terapia de primera línea.

Existe un gran número de drogas para HCV que están en varios estadios de desarrollo preclínico y clínico.<sup>46</sup> Las nuevas estrategias terapéuticas se dirigen hacia una mayor eficacia, tratamiento acortado, administración más fácil, tolerancia y adherencia del paciente mejoradas. Estudios recientemente reportados para 2 inhibidores de proteasa NS3/4, telaprevir y boceprevir en combinación con INF- $\alpha$  pegilado y ribavirina tanto en pacientes no tratados (naive), como en pacientes no respondedores infectados por HCV genotipo 1.<sup>47, 48, 49, 50</sup> Estas terapias triples fueron aprobadas por la FDA a finales de 2011 y cambiarán radicalmente las

estrategias de tratamiento para pacientes con Hepatitis Crónica debida a HCV genotipo 1 en los países que tendrán acceso a estas terapias. Otras drogas antivirales de acción directa están en estadios tempranos de desarrollo clínico incluyendo inhibidores de proteasa adicionales, análogos nucleósido/nucleótido e inhibidores no-nucleósido de la polimerasa RNA-HCV dependiente de RNA, inhibidores NS5A e inhibidores de cyclofilina. También se están evaluando regímenes con INF con/sin ribavirina.

## **5. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

En nuestra población militar el uso de transfusiones puede ser una estrategia muy frecuente teniendo en cuenta el contexto de nuestro conflicto armado interno. Dado el control sobre hemoderivados no tan riguroso antes de 1992, el contagio de hepatitis por virus C, es identificado como una de las causas más comunes, sin embargo, no se han hecho campañas de detección de esta enfermedad viral, conllevando a que cuando se diagnostica el paciente ya ha tenido múltiples manifestaciones o incluso debutando con complicaciones ya en un punto irreversible, las cuales de haberse detectado a tiempo probablemente se hubiesen podido evitar. En nuestra búsqueda no encontramos información en nuestro medio, teniendo en cuenta la baja incidencia, además de ser una enfermedad crónica lo cual dificulta en muchos casos en seguimiento de los pacientes. Además los tratamientos para esta patología suele ser muy costoso, limitándose la adecuada adherencia a tratamientos, además con los múltiples efectos adversos del tratamiento farmacológico descritos limitan un buen resultado por abandono de estas terapias.

## 6. JUSTIFICACION

La consulta de clínica de hígado del servicio de Gastroenterología en el Hospital Militar Central (H.M.C), es centro de referencia de las FUERZAS MILITARES para el tratamiento de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C (VHC). La Hepatitis C, es una enfermedad infecciosa crónica que constituye un problema de salud pública de gran impacto a nivel mundial cuya prevalencia es aún desconocida en la población atendida en nuestra institución y cuyo diagnóstico se realiza en la inmensa mayoría de casos en pacientes que presentan complicaciones derivadas de la misma, como cirrosis, carcinoma hepático, insuficiencia hepática, muchas de las cuales son prevenibles si la infección es detectada y tratada a tiempo.

La infección por VHC es responsable del 27% de los casos de cirrosis hepática, del 25% de los casos de carcinoma hepatocelular y la primera causa de trasplante hepático a nivel mundial. El diagnóstico temprano y el tratamiento precoz de esta infección disminuyen sustancialmente los costos que impone el proceso crónico de la enfermedad y las complicaciones intra y extrahepáticas de la misma, lo cual es especialmente importante en la población de usuarios atendidos en el Hospital Militar Central, toda vez que se considera que la población de militares tiene un riesgo más alto de adquirir esta infección comparado con la población general, como lo demuestran los estudios realizados en Estados Unidos (E.E.U.U), en donde se ha encontrado un riesgo cinco (5) veces mayor de hepatitis C en veteranos.

En el contexto de nuestra población desconocemos el comportamiento global de prevalencia, momento de diagnóstico, comportamiento clínico, respuesta a tratamientos instaurados y su evolución con sus potenciales complicaciones.

Dado que es una enfermedad crónica que tiene un alto impacto en calidad de vida para el paciente y desenlaces que pueden ser prevenibles con un diagnóstico y tratamiento temprano.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 Objetivo General**

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis C crónica en el Hospital Militar Central de Bogotá entre enero de 2009 y diciembre de 2011

### **7.2 Objetivos específicos:**

1. Establecer características socio-demográficas en los pacientes con infección por virus de hepatitis C con recaída o no respuesta a tratamiento instaurado.
2. Describir los factores de riesgo más frecuentes en pacientes adultos que se diagnosticaron con infección por virus de la hepatitis C (VHC).
3. Describir las complicaciones más frecuentes de la cronicidad de la infección por virus de la Hepatitis C.
4. Establecer el tiempo transcurrido desde el potencial factor de contagio hasta su diagnóstico.
5. Describir los esquemas de manejo instaurados en pacientes con infección por virus de Hepatitis C.
6. Describir la respuesta clínica de los pacientes con Hepatitis C sometidos a tratamiento médico.
7. Describir la respuesta virológica de los pacientes con Hepatitis C.

## 8. METODOLOGIA

### a. Diseño del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo

### b. Lugar donde se realizo la investigación:

Hospital Militar Central – Bogotá D.C.

### c. Población blanco

Todos los pacientes que acudieron a la consulta de clínica de hígado del Hospital Militar Central con presunción de hepatitis C.

### d. Población accesible

Adultos mayores de 18 años con diagnóstico de hepatitis C.

### e. Población elegible

Adultos mayores de 18 años con sospecha de hepatitis C que acudieron a la consulta de clínica de hígado de Enero de 2009 a diciembre del 2011.

### f. Selección de la muestra:

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hepatitis C que cumplían con los criterios de inclusión

g. Criterios

- Exclusión: Pacientes en terapia de reemplazo renal crónico o trasplante renal, mujeres embarazadas.
- Inclusión: Pacientes diagnosticados con hepatitis C, que acudieron a consulta de clínica de hígado entre enero de 2009 y Diciembre de 2011.

h. Definición de las variables

**Cuantitativas continuas:**

- Fecha de procedimiento: Día de realización del procedimiento
- Edad: Edad del paciente en el momento del diagnóstico.
- Número de Identificación: Cédula de ciudadanía
- Fecha probable de diagnóstico: Tiempo en el cual se hizo presunción diagnóstica de hepatitis C
- Fecha probable de exposición a riesgos: Tiempo en el cual se hizo presunción de riesgo
- Carga viral: Número de virus detectado por técnicas de amplificación de PCR, DNA viral

**Cualitativa nominal:**

- Género: Género al cual pertenece cada sujeto de estudio
- Factores de riesgo: Potenciales factores asociados a transmisión de virus de hepatitis C
- Genotipificación: Tipo de familia de virus de hepatitis C que afecta al paciente
- Manifestaciones extra –hepáticas: Patologías descritas asociadas a hepatitis C
- Esquema de tratamiento: medicamentos usados para hepatitis C aprobados en Colombia (Ribavirina, Interferón pegilado).

- Efectos adversos del tratamiento: Manifestaciones clínicas consecuencias de terapia antiviral para virus de hepatitis C
- Pacientes Naive: Hace referencia a pacientes que no han recibido tratamientos previos para virus de hepatitis C
- Pacientes con tratamiento previo: Hace referencia a pacientes que han recibido tratamiento para virus de hepatitis C previamente
- Abandono de tratamiento: Pacientes que por alguna razón abandonaron el tratamiento

i. Medición e instrumentos

Se diseñara un formato de recolección de datos, el cual se diligenciará para la recolección de los datos. (Ver anexo 2)

j. Métodos de la recolección de la información

Se revisaran las historias clínicas en el archivo de estadística, previa autorización de dicho servicio, como la historia clínica electrónica de la población seleccionada, se diligenciará completamente el formato de recolección de datos. (Ver anexo 2)

k. Procedimientos para la recolección

Luego de la aprobación de ética, se revisaran las historias clínicas de la población seleccionada para la toma de datos previa autorización del servicio de estadística.

## **9. PLAN DE ANALISIS**

### **A. Métodos y modelos de análisis de datos según tipo de variables**

Se realizara un análisis estadístico tipo proporción para las variables categóricas y se calculara la media, desviación estándar, mediana y rango para las variables continuas. Para el análisis bivariado se usaran las pruebas de chi cuadrado o Fisher para las variables categóricas y para las continuas las pruebas estadísticas que correspondan de acuerdo a la distribución de los datos. Por último se calculara el riesgo relativo para cada uno de los desenlaces. El valor determinado para significancia estadística de todas las pruebas será de 0.05

### **B. Análisis de datos**

Programas a utilizar para análisis de datos: Stata 11

## 10. RESULTADOS

### DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se describen 19 pacientes con diagnóstico confirmado de Hepatitis C en la institución en el periodo de Enero de 2009 a diciembre de 2011, con genotipo 1b, de los cuales solo 18 fueron candidatos a tratamiento con las terapias disponibles al momento aprobadas por el INVIMA.

El promedio de edad de la población fue 61.26 años (DE 8,349), y hubo un predominio global del género femenino (57.9%).

### *DISTRIBUCIÓN DE GÉNERO*

Los pacientes que encontramos con diagnóstico confirmado de hepatitis C fueron 19, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera 8 hombres y 11 mujeres.

**Tabla 3. DISTRIBUCION DE GÉNERO**

<b>Hombres n (%)</b>	<b>Mujeres n (%)</b>
8 (42.1%)	11 (57.9%)

El promedio general de todo el grupo fue de  $61.26 \pm 8,349$  años, y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

**Tabla 4. PROMEDIO DE EDAD POR GÉNERO**

<b>Género</b>	<b>Promedio Edad</b>
Masculino	$58.5 \pm 3,358$ años
Femenino	$63.27 \pm 4,696$ años
p:0.082	

En los pacientes diagnosticados, no se encontró reporte en las historias clínicas de manifestaciones extrahepáticas. El factor de riesgo más importante documentado fue el soporte transfusional, n12 (63.15%) p: 0.005.

El tiempo transcurrido entre el potencial factor de riesgo al momento del diagnóstico fue de 24.6 años (+/-4.3).

La carga viral promedio de los 19 pacientes al momento del diagnóstico fue de 1.027.064 millones de copias (+/-384.200).

Se considero excluir un paciente el cual presentaba cirrosis hepática descompensada, teniendo en cuenta la poca posibilidad de respuesta a manejo farmacológico en este grupo de pacientes.

Se inicio tratamiento a 18 pacientes, (4 con tratamiento previo y 14 sin tratamiento previo), a los cuales se les planteó realizar carga viral según las guías de manejo a la semana 4, 8, 12, 24, 48 y al 6 mes post tratamiento.

En ningún paciente se cumplió estrictamente este protocolo, teniendo en cuenta en muchos casos la no autorización por parte del hospital de este examen o la falta de adherencia del paciente, sin embargo, se consideró como cargas más relevantes la de inicio, semana 4 y la semana 12 para definir continuidad y respuesta del tratamiento.

En todos se realizó control a la semana 12, al finalizar tratamiento y al 6 mes de haber terminado el esquema planteado.

Encontramos 2 alternativas de tratamiento aprobadas por el INVIMA (interferon alfa 2A + rivabirina) (interferon alfa 2B + rivabirina), los cuales estaban distribuidos de la siguiente manera:

**TABLA 5. DISTRIBUCION DE TRATAMIENTOS**

<b>Tratamientos</b>	<b>M</b>	<b>F</b>	<b>Total</b>
Interferon alfa 2a+ rivabirina	2	4	<b>6</b>

Interferon alfa 2b+ ribavirina	6	6	<b>12</b>
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	

(No hubo una asignación de esquemas de tratamiento aleatoria).

De los 18 pacientes a los cuales se les inicio tratamiento 7 abandonaron el esquema, a diferentes semanas, 4 de ellos por efectos hematológicos (neutropenia y anemia) 1 de estos además con trastorno depresivo mayor.

Los otros 3 por mala adherencia al tratamiento, sin encontrar reporte de efecto adverso. Sin embargo, de estos 7 pacientes, 1 alcanzó respuesta lenta con respuesta viral sostenida.

**TABLA 6. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE ABANDONARON EL TRATAMIENTO**

<b>Esquema</b>	<b>Género</b>	<b>Semana de tto</b>	<b>Causa</b>	<b>Tipo de respuesta</b>
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	35	No adherencia al tto	No resp
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	14	Depresión - Anemia - aplasia medular	N/A
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	16	No adherencia al tto	N/A
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	M	14	No adherencia al tto	N/A

<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	42	Neutropenia severa - anemia	No resp
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	F	46	Neutropenia severa	No resp
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	40	Neutropenia absoluta	Lento + RVS

De este grupo de pacientes tratados, 11 completaron el esquema planteado, de los cuales, hubo un no respondedor y un recaedor, alcanzando en 9 respuesta viral sostenida (RVS) (50%),  $p: 0.004$ . En este grupo solo 2 pacientes (11% del total) fueron respondedores rápidos, los cuales recibieron esquema con interferon alfa 2b - ribavirina 800 por solo 24 semanas manteniendo RVS (100%). 7 pacientes (38.8% del total) alcanzaron respuesta lenta con RVS en el 100%. 4 manejados con interferon alfa 2A ribavirina 1000 y 3 con interferon alfa 2b - ribavirina 800.

**TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE COMPLETARON EL TRATAMIENTO**

<b>Esquema</b>	<b>Género</b>	<b>Duración de tratamiento en semanas</b>	<b>Tipo de respuesta</b>
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	M	72	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	F	52	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	52	No respondedor

<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	24	Respondedor rápido
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	24	Respondedor rápido
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	52	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	F	48	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	52	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	F	48	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2A ribavirina 1000</b>	F	48	Respondedor lento
<b>interferon alfa 2b - ribavirina 800</b>	M	48	Recaedor

**TABLA 8. DESENLACE**

<b>Desenlace</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Respondedores rápidos	2	11%
Respondedores lentos	8	55.6%
No respondedores	5	27.8%
Recaedores	1	5.6%
<b>TOTAL</b>	18	100,00%

La hepatitis C en nuestro medio juega un papel muy importante, impactando en recursos económicos de manera muy significativa, ya que cada tratamiento por paciente cuesta a la fecha en promedio unos 65 millones de pesos, lo cual en

nuestro grupo de pacientes presentado puede significar un costo total de 1.170 millones de pesos aproximadamente.

Se estima hay un gran número de pacientes que recibieron hemoderivados sin los controles requeridos antes de 1992, con potencial contagio del virus de la hepatitis C, los cuales no están diagnosticados, significando un potencial riesgo de complicaciones por esta causa.

Las complicaciones de la hepatitis C, como la cirrosis o hepatocarcinoma, en los pacientes a quienes no se les ha hecho un diagnóstico y tratamiento oportuno, tienen un impacto económico aún mucho mayor que lo presentado anteriormente, ya que estos pacientes pueden en su mayoría ser candidatos a trasplante hepático y consecuentemente el manejo de estos pacientes es aun mucho más costoso, por lo cual, vale la pena hacer búsquedas activas con pruebas de tamizaje que estén a disposición en la mayoría de los centros de atención.

En nuestro estudio pudimos recolectar información de 19 pacientes en este periodo, siendo un número importante, ya que en nuestro medio (Colombia), no se dispone de un registro global en las instituciones, por la concientización en el manejo de estos pacientes.

En comparación con la literatura mundial la tasa de respuesta viral sostenida que es uno de los End Points en el manejo farmacológico, alcanzamos un 66,6%, estando por encima de muchas cohortes publicadas con terapia dual.

Actualmente se han introducido nuevas pautas de manejo con inhibidores de proteasa tipo *boceprevir* o *telaprevir*, los cuales han demostrado una tasa mayor de RVS, sin embargo, la alta tasa de efectos secundarios aún mucho más severos, limitan su uso y han demostrado preliminarmente una tasa muy importante de abandono de tratamiento.

Esperamos continuar alimentando nuestra base de datos con estas nuevas alternativas de manejo y su comportamiento en nuestro medio.

## 11. CONCLUSIONES:

1. Se concluyo que los 19 pacientes con Hepatitis C, la mayor prevalencia de contagio fue secundario a transfusión sanguínea, en relación que antes del año 1992 no se tenían los tamizajes adecuados para el diagnostico de la enfermedad.
2. En relación con los 19 pacientes que fueron diagnosticados con Hepatitis C, se encontró que el género que predominó fue el femenino, con una media en años de 63 +/- 4 años.
3. Las estrategias de tratamiento utilizadas dieron como resultado respuesta viral sostenida que es uno de los End Points en el manejo farmacológico, alcanzando en nuesro estudio un 66,6%, estando por encima de muchas cohortes publicadas con terapia dual.
4. Consideramos que este estudio serviría para continuar vigilancia de los pacientes no respondedores con terapia dual y que en el momento se encuentran con terapia triple dado el advenimiento de nuevos esquemas de tratamiento.

## 12. CRONOGRAMA:

Actividad	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6	Mes 7	Mes 8
Realización del anteproyecto	x							
Elaboración y aprobación del protocolo		x						
Revisión de la literatura			x					
Presentación del protocolo				x				
Recolección de datos					x			
Informe preliminar					x			
Consolidación de datos						x		
Elaboración de conclusiones							x	
Elaboración de informe definitivo							x	
Presentación de datos								X
Publicación								X

### 13. PRESUPUESTO

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	
EQUIPO	
MATERIALES	20.000
BIBLIOGRAFIA	400.000
PUBLICACIONES	1.000.000
SERV. TECNICOS	100.000
TOTAL	1.520.000

Presupuesto asumido por los investigadores: Carolina I. Sánchez Marrugo – Cristian Fabián Flórez Sarmiento.

## **14. ASPECTOS ÉTICOS**

Actualmente todo tipo de investigación en humanos tiene una connotación importante debido a las implicaciones éticas que acarrea este tipo de actividades.

Este proyecto de investigación se ha basado en la resolución 008430 de 1993 que ha establecido el Ministerio de Salud, al igual que en la Declaración de Helsinki donde están estipuladas las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Así mismo se tomará en cuenta la resolución 2378 del 2008 en la que se obliga a una implementación, desarrollo y aplicación de las buenas Prácticas Clínicas en las diferentes instituciones que conduzcan investigaciones en seres humanos .

Teniendo en cuenta lo anterior podemos decir que:

- Se trata de una investigación sin riesgo donde se emplearán técnicas y métodos de investigación documental.
- Se protegerá la privacidad del individuo ya que los datos obtenidos no serán divulgados con nombres e identificación de los pacientes objeto a estudio.
- Finalmente, el proyecto de investigación ha contado con la evaluación por personal especializado tanto de forma metodológica como temática desde el mismo momento en que se eligió el tema de estudio con el fin de garantizar una adecuada preparación de las técnicas que se utilizarán en el proceso investigativo.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cheung O, Arun J, Sanyal M. Hepatitis C Infection and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinics in Liver Disease* 12 (2008) 573-585.
2. Beltrán O. Hepatitis C: Epidemiología y Factores de Riesgo. *Asociación Colombiana de Gastroenterología*, p:156-159.
3. García-Retortillo M, Forn X. Variabilidad genómica e Historia Natural de la Infección por el Virus de la Hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (8): 514-520.
4. Botero R, Idrovo V, et al. Genotipos de VHC. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 1998; XIII: 25-27.
5. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Short Guide to Hepatitis C. 2011 p. 19-21, 78, 79.
6. Wasley A, Alter M. Epidemiology of Hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1 -16.
7. De la Hoz F. Epidemiología de la Hepatitis C en Latinoamérica y Colombia. *Consenso Colombiano de Hepatitis C. Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2002; 11:9-14.
8. Ray Kim W. Global epidemiology and burden of hepatitis C. *Microbes and Infection* 2002; 4: 1219-1225.
9. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-162.
10. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. *Liver int* 2010; 30: 342-355.
11. Van de Laar TJW, Matthews Gv, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-Infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24: 1799-1812.
12. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of Hepatitis C Virus Infection in The United States, 1988 through 1994. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 556-62.

13. Dominitz JA, Boyko EJ, Koepsell TD, et al. Elevated prevalence of Hepatitis C Infection in users of United States Veterans Medical Centers. *Hepatology* 2005; 41: 88-96.
14. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long-term study of Hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 98-104.
15. Shimizu YK, Weiner AJ, Rosenblatt J, et al. Early events in hepatitis C virus infection of Chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1990; 87:6441-4.
16. Abe K, Inchauspe G, Shikata T, et al. Three different patterns of Hepatitis C virus infection in chimpanzees. *Hepatology* 1992; 15: 690-5.
17. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, et al. Protective Immune Response to Hepatitis C virus in Chimpanzees rechallenged following Clearance of Primary Infection. *Hepatology* 2001; 33:1479-87.
18. Hoofnagle J.H. Course and Outcome of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl 1): 521-9.
19. Cox AL, Netski DM, Mosbrugger T, et al. Prospective evaluation of Community-Acquired Acute Hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40: 951-8.
20. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, et al. Hepatitis C Virus Infection in Post-Transfusion Hepatitis. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 1325-9.
21. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic non-A, non-B Hepatitis. *New England Journal of Medicine* 1989; 321: 1494-500.
22. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant Hepatic Failure. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:631-4.
23. Strader D.B, Wright T, Thomas D.L, et al. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71.

24. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The Natural History of Community Acquired Hepatitis C in The United States. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 1899-905.
25. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of Viremia and The Importance of Long-Term Follow-Up After Acute Hepatitis C Infection. *Hepatology* 1999; 29:908-14.
26. Lehmann m, Meyer MF, Monazahian M, et al. High Rate of Spontaneous Clearance Of Acute Hepatitis C Virus genotype 3 Infection. *J Med Virol* 2004; 73:387-91.
27. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection: Host, Viral and Environmental Factors. *JAMA* 2000; 284: 450-6.
28. Mehta SH, Cox A, Hoover DR, et al. Protection Against Persistence of Hepatitis C. *Lancet* 2002; 359:1478-83.
29. Strassfeld L, Lo Y, Netski D, et al. The Association of Hepatitis C Prevalence, Activity and Genotype with HIV Infection in a Cohort of New York City Drug Users. *Acquir Inmune Defic Syndr* 2003; 33: 356-64.
30. Kenny-Walsh E. Clinical Outcomes After Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Inmune Globulin. Irish Hepatology Research Group. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 1228-33.
31. Vogt M, Long T, Frosner G, et al. Prevalence and Clinical Outcome of Hepatitis C Infection In Children Who Underwent Cardiac Surgery before The Implementation of Blood-Donor Screening. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 866-70.
32. Thomas DL, Astemborski J, Vlahov D, et al. Determinants of the quantity of Hepatitis C virus RNA. *J Infect Dis* 2000; 181:844-51.
33. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, et al. A prospective community-based evaluation of Liver Enzymes in Individuals with Hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999; 29:590-6.

34. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic Hepatitis C Virus Infection Causes a Significant Reduction in Quality of Life in The Absence of Cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:209-12.
35. Bernstein D, Kleinman L, Barker CH, et al. Relationship of Health-Related Quality of Life to Treatment Adherence and Sustained Response in Chronic Hepatitis C patients. *Hepatology* 2002; 35: 704-8.
36. European Association for the Study of the Liver. Management of Hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology* 2011 vol XXX/XXX – XXX, p: 1-17.
37. Ghony MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335-1374.
38. Mc Caughan GW. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Consensus Statements on The Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 615-633.
39. De Bruine J, Buster EHCJ, Gelderblom HC, Brouwer JT, de Knegt RJ, Van Erpecum KJ, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection – Dutch national guidelines Netherlands J Med 2008; 66: 311-322.
40. Italian Association for the study of the liver, Italian Society of Infectious Ed, Italian Society for the study of sexually transmitted diseases. Practice Guidelines for the treatment of Hepatitis C: recommendations fromAISF/SIMIT/SIMAST. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 81-91.
41. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of Hepatitis C virus (HCV) Infection: The German guidelines on the Management of HCV Infection. *ZGastroenterol* 2010, 48: 289-351.
42. Antaki N, Craxi A, Kamal S, Moucari R, Van der Merwe S, Haffar S, et al. The Neglected Hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an International Consensus Report. *Liver Int* 2010; 30:342-355.
43. Mc Hutchison JG, Lawitz EJ, Shiffmann MC, Muir AJ, Galler GW, Mc Cone J, et al. Peg interferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of Hepatitis C infection. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 580-593.

44. Romi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, et al. Randomized Study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108-115.
45. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi FD, Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating Chronic Hepatitis C virus Infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116-122.
46. Shiffman ML. Treatment of Hepatitis C in 2011: What can we expect? *Curr Gastroenterol Rep* 2010, 12: 70-75.
47. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous nonresponders and relapses to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir plus Pegintron/Ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 430A.
48. Jacobson IM, Mc Hutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of Phase 3 ADVANCE study. *Hepatology* 2010; 52: 427A.
49. Poordad F, Mc Cone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir (BOC) Combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with Hepatitis C (HCV) genotype 1: SPRINT-2 final results. *Hepatology* 2010; 52:402A.
50. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa 2b and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of Phase 3 ILLUMINATE Study. *Hepatology* 2010; 52: 401A.
51. Thio CL, Gao X, Goedert JJ, et al. HLA-cw\*04 and Hepatitis C virus persistence. *J Virol* 2002; 76: 4792-7.

52. Thursz M, Yallop R, Goldin R, et al. Influence of M.H.C Class II genotype on Outcome of Infection with Hepatitis C virus. The ENCORE Group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. Lancet 1999; 354: 2119-24.
53. Thio CL, Thomas DL, Goedert JJ, et al. Racial Differences in HLA Class II Associations with Hepatitis C Virus Outcomes. J Infect Dis 2001; 184: 16 – 21.
54. Khakoo SI, Thio CL, Martin MP, et al. HLA and NK Cell Inhibitory Receptor Genes in Resolving Hepatitis C Virus Infection. Science 2004; 305: 872-4.
55. Thio CL, Goeder JJ, Mosbrugger T, et al. An Analysis of Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms and Haplotypes with Natural Clearance of Hepatitis C Virus Infection. Genes Immun 2004; 5:294-300.
56. Tseng CT, Klimpel GR. Binding of The Hepatitis C Virus Envelope Protein E2 to CD81 Inhibits Natural Killer Cell Functions. J Exp Med 2002; 195: 43 – 9.
57. Crotta S, Stilla A, Wack A, et al. Inhibition of Natural Killer Cells Through Engagement of CD81 by The Major Hepatitis C Virus Envelope Protein. J Exp Med 2002; 195: 35-41.
58. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, et al. Impaired Allostimulatory Function of Dendritic Cells in Chronic Hepatitis C Infection. Gastroenterology 2001; 120: 512-24.
59. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Impaired Allostimulatory Capacity of Peripheral Blood Dendritic Cells Recovered From Hepatitis C Virus – Infected Individuals. J Immunol 1999; 162:5584 – 91.
60. Foy E, Li K, Wang C, Sumpter JR, et al. Regulation of Interferon Regulatory Factor-3 by The Hepatitis C Virus Serina Protease. Science 2003; 300: 1145-8.
61. Ge DL, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL 28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature 2009; 461: 399-401.

62. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for Chronic Hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41:1105-1109.
63. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to Chronic Hepatitis C Interferon-alpha and Ribavirin Therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-1174.
64. Rauch A, Kutalik Z, Descombeg P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with Chronic Hepatitis C and Treatment Failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010; 138: 1338-1345, 1345.e1-7.
65. Mangia A, Delgard O, Minerva N, Verbaan H, Bacca D, Ring-Larsen H, et al. Ribavirin dosage in patients with HVC genotypes 2 and 3 Who Completed Short Therapy With peg-interferon alpha-2b and Ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1346-1353.
66. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Muller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in Hepatitis C Virus Genotype 2 and 3 Infected patients. *J Hepatol* 2011; 54: 415-421.
67. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología Estructural y Funcional. El Hígado y las Vías Biliares. Sexta Edición, 2000. p 901-903.*

## 16. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES

<b>HOJA DE VIDA (RESUMEN)</b>		
<b>DATOS DE IDENTIFICACIÓN:</b>		
Nombres y Apellidos	Cristian Flórez Sarmiento	
Documento de Identificación:	Tipo cédula de ciudadanía	N° 13746588
Fecha de Nacimiento	16-Noviembre 1982	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital Militar Central	
Cargo o posición actual	Médico Internista Fellow de Gastroenterología	
Correo electrónico:	<a href="mailto:cristianfflorez@hotmail.com">cristianfflorez@hotmail.com</a>	
Tel/fax	4756862	
<b>TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):</b> Medicina General, UNAB, 2005 Medicina Interna, UMNG, 2011 Gastroenterología, UMNG, 2013		
<b>CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:</b> Médico Internista, Hospital Militar Central, Enero 2011 a la fecha.		
<b>POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:</b> Caracterización de un población con hepatitis C en el Hospital Militar entre enero del 2009 a Diciembre de 2012 - Comparación entre agujas Procore y no procore en la toma de biopsias por ultrasonido endoscópico - Niveles séricos de anticuerpos asociados a enfermedad gastrointestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, colon irritable asociado a diarrea, espondiloartropatias y artritis idiopática juvenil.		

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:
PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

<b>HOJA DE VIDA (RESUMEN)</b>		
DATOS DE IDENTIFICACIÓN:		
Nombres y Apellidos	Carolina Isabel Sánchez Marrugo	
Documento de Identificación:	Tipo cédula de ciudadanía	Nº: 22.668.848
Fecha de Nacimiento	Febrero 21 de 1982	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital Militar Central	
Cargo o posición actual	Médico Internista - Residente de gastroenterología	
Correo electrónico:	<a href="mailto:marruguito@hotmail.com">marruguito@hotmail.com</a>	
Tel/fax	4748159	
TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médico cirujano Universidad Libre de Barranquilla año 2005</li> <li>- Médico Internista Universidad Militar Nueva granada año 2012</li> <li>- Gastroenterología Universidad Militar Nueva Granada Fellow año 2012</li> </ul>		
CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) EN LOS ÚLTIMOS 2 AÑOS:		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Médico Internista Unidad de Cuidado Intensivo Clínica Partenón</li> </ul>		

POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

- Autora del artículo Toxoplasmosis pulmonar en paciente inmunocompetente, reporte de caso y revisión de literatura. Revista Med Volumen 17- No 2- Julio – Diciembre -2009. Universidad Militar Nueva Granada.

- Co-autora del trabajo titulado: "Caracterización Clínica de la Toxoplasmosis Aguda Diseminada en 26 pacientes inmunocompetentes". Ganador del Premio SOLAMI al Mejor Trabajo Científico presentado en el marco del VI Congreso Latinoamericano de Medicina Interna. Lima, 31 de Octubre 2009.

PATENTES, PROTOTIPOS U OTRO TIPO DE PRODUCTOS TECNOLÓGICOS O DE INVESTIGACIÓN OBTENIDOS EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

## 17. ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición (Descripción)</b>	<b>Tipo de variable (Naturaleza)</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorización (Valor)</b>
<b>Edad</b>	Tiempo de vida de cada sujeto de estudio en años	Cuantitativa Continua	Razón	No de años del paciente
<b>Sexo</b>	Genero al cual pertenece cada sujeto de estudio	Cualitativa nominal	Nominal	Masculino Femenino
<b>Número de Identificación</b>	Modo de identificación de cada paciente	Cualitativa nominal	Ordinal	Numero de documento del paciente
<b>Fecha probable de diagnostico</b>	Tiempo en el cual se hizo presunción diagnóstica de Hepatitis C	Continua	Razón	Número expresado en dd/mm/aa
<b>Factores de Riesgo</b>	Potenciales factores asociados a transmisión de virus C de la hepatitis (transfusiones sanguíneas, tatuajes, uso de drogas endovenosas, trasplante de órgano, co-infección con virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B)	Discreta	Nominal dicotómica	1. Si 2. No
<b>Fecha probable de exposición al riesgo</b>	Tiempo en el cual se hizo presunción de riesgo	Continua	Razón	Número expresado en dd/mm/aa

<b>Carga viral</b>	Número de virus detectado por técnicas de amplificación de PCR, DNA viral	Continua	Intervalo	Número expresado en UI/ml o Logaritmos
<b>Genotipificación</b>	Tipo de familia de virus de hepatitis C que afecta al paciente	Discreta	Nominal	A, B, C, D, E, F
<b>Manifestaciones extrahepáticas</b>	Patologías descritas asociadas hepatitis C (enfermedad renal crónica, crioglobulinemia)	Discreta	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Esquema de tratamiento</b>	Medicamentos usados para Hepatitis C aprobados en Colombia	Discreta	Nominal	1. Interferon 2. Rivabirina 3. Interferon Pegilado
<b>Efectos adversos de tratamiento</b>	Manifestaciones clínicas consecuencia de terapia antiviral para virus de hepatitis C	Discreta	Nominal	1. Depresión 2. Rash 3. Ageusia 4. Anemia 5. Otros
<b>Pacientes Naive</b>	Hace referencia a paciente que no han recibido tratamientos previsto para virus de hepatitis C	Discreta	Dicotomica	1. Si 2. No
<b>Pacientes con tratamiento previo</b>	Hace referencia a paciente que han recibido tratamientos previos para virus de hepatitis C	Discreta	Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Abandono de tratamiento</b>	Pacientes que por alguna razón abandonaron tratamiento	Discreta	Dicotómica	1. Si 2. No

## ANEXO 2. TABLA DE RECOLECCION DE DATOS

### CARACTERIZACION DE LOS PACIENTES CON HEPATITIS C EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL EN EL PERIODO DE ENERO DE 2009 A DICIEMBRE DE 2011

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_ GENERO: \_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNOSTICO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dd/mm/año)

FACTORES DE RIESGOS (marque con una X):

- TRANSFUSIONES: \_\_\_\_\_ - CIRUGIAS: \_\_\_\_\_ - TATUAJES: \_\_\_\_\_

- ACCIDENTE BIOLÓGICO: \_\_\_\_\_

FECHA DE EXPOSICION A RIESGOS: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (dd/mm/año)

CARGA VIRAL INICIAL: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

GENOTIPIFICACION: \_\_\_\_\_

MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS (maque con una X):

ORGANOS/SISTEMAS	MANIFESTACIONES	X
TRASTORNOS ENDOCRINOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiropatías autoinmunes, principalmente Tiroiditis de Hashimoto</li> <li>• Resistencia a la insulina/Diabetes Mellitus</li> <li>• Insuficiencia de Hormona de Crecimiento (GH)</li> </ul>	
TRASTORNOS REUMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioglobulinemia mixta</li> <li>• Vasculitis crioglobulinémica</li> <li>• Neuropatía Periférica</li> <li>• Glomerulonefritismembranoproliferativa</li> <li>• Glomerulonefritis membranosa</li> <li>• Artralgias</li> <li>• Factor Reumatoideo positivo</li> <li>• Síndrome Sicca</li> </ul>	
TRASTORNOS HEMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos linfoproliferativos/Linfomas No Hodgkin</li> <li>• Púrpura trombocitopénica Inmune</li> <li>• Gammapatías monoclonales</li> <li>• Anemia Hemolítica Autoinmune</li> </ul>	
TRASTORNOS DERMATOLOGICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Púrpura palpable</li> <li>• Porfiria cutánea tarda</li> <li>• Liquen plano</li> <li>• Prúrito</li> </ul>	
MISCELANEOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatiga Crónica</li> <li>• Alteración cognitiva subclínica</li> <li>• Desaceleración psicomotora</li> <li>• Depresión</li> </ul>	

- Miopatía
- Cardiomiopatía/miocarditis
- Fibrosis pulmonar idiopática

TRATAMIENTOS PREVIO: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

RECIBIO ESQUEMA DE TRATAMIENTO: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_ (POR QUE NO) \_\_\_\_\_

SI RESPONDIO QUE SI CONTINUE CON LAS SIGUIENTES PREGUNTAS.

ESQUEMA: (marque con una X)

(TIEMPO EN SEMANAS)

INTERFERON DE CONSENSO: \_\_\_\_\_

DURACION: \_\_\_\_\_

INTERFERON ALFA 2 A: \_\_\_\_\_

DURACION: \_\_\_\_\_

INTERFERON ALFA 2 B: \_\_\_\_\_

DURACION: \_\_\_\_\_

RIVABIRINA: \_\_\_\_\_

DURACION: \_\_\_\_\_

EFFECTOS ADVERSOS: (MARQUE CON UNA X)

SÍNDROME SEUDOGRIPAL: \_\_\_\_\_

ANEMIA HEMOLÍTICA: \_\_\_\_\_

ASTENIA: \_\_\_\_\_

ANOREXIA: \_\_\_\_\_

EPIGASTRALGIA: \_\_\_\_\_

TRASTORNOS DIGESTIVOS: \_\_\_\_\_

ALOPECIA: \_\_\_\_\_

HIPERURICEMIA/GOTA: \_\_\_\_\_

LEUCOCITOPENIA: \_\_\_\_\_

TOS: \_\_\_\_\_

TROMBOCITOPENIA: \_\_\_\_\_

PRURITO: \_\_\_\_\_

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS (RASH): \_\_\_\_\_

TERATOGENICIDAD: \_\_\_\_\_

ANSIEDAD: \_\_\_\_\_

DEPRESION: \_\_\_\_\_

HIPOTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

HIPERTIROIDISMO: \_\_\_\_\_

LUPUS: \_\_\_\_\_

ARTRITIS: \_\_\_\_\_

NEUROPATÍA: \_\_\_\_\_

RETINOPATÍA: \_\_\_\_\_

INDUCCIÓN DE AUTOANTICUERPOS: \_\_\_\_\_

CEFALEA: \_\_\_\_\_

AGEUSIA (PERDIDA DEL SABOR EN LA LENGUA): \_\_\_\_\_

FIEBRE: \_\_\_\_\_

MIALGIAS: \_\_\_\_\_

ESCALOFRÍOS: \_\_\_\_\_

INSOMNIO: \_\_\_\_\_

NÁUSEAS: \_\_\_\_\_

ALOPECIA: \_\_\_\_\_

IRRITABILIDAD: \_\_\_\_\_

CARGA VIRAL DURANTE TRATAMIENTO:

SEMANA 4: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 8: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 12: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 16: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 24: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 36: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

SEMANA 48: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

6 MES POSTERIOR A TRATAMIENTO: \_\_\_\_\_ TECNICA: \_\_\_\_\_

ABANDONO DE TRATAMIENTO: SI: \_\_\_\_\_ (EN QUE SEMANA) \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_

MOTIVO (SI RESPONDIO QUE SI): \_\_\_\_\_