



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, VIROLÓGICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LA
INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES DEL HOSPITAL
TEODORO MALDONADO CARBO, PERIODO 2015-2019.

TÍTULO ACADÉMICO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO PARA
EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: RIERA PAZMIÑO RUBEN ALEXANDER

TUTOR: ALEMÁN ESPINOZA WASHINGTON RENE

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2021

HOJA DE APROBACIÓN

Samborondón, 3 de septiembre del 2021.

Doctor:
JUAN CARLOS ZEVALLOS
DECANO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UEES

Estimado Dr. Zevallos:

En calidad de tutor del alumno **RUBEN ALEXANDER RIERA PAZMIÑO** egresado de la carrera de Medicina, informo a usted que he realizado las tutorías de la tesis sobre el tema **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, VIROLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO, PERIODO 2015-2019.**

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad de Ciencias de la Salud "Enrique Ortega Moreira", de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Informo a usted que he cumplido con las 19 horas establecidas en calidad de tutor asignado, para lo cual he firmado el documento de control de asesoría de tesis, detallando lo realizado con el **RUBEN ALEXANDER RIERA PAZMIÑO.**

Atentamente.

Dr. Washington Alemán E.
CLINICO INFECTOLOGO
Reg. Sam. 7988
MSF Libro VI Folio 457 N° 2817
Washington Rene Aleman Espinoza
CI: 0908532468
Docente - tutor
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Especialidades Espíritu Santo

DEDICATORIA

A mis padres Rubén y Nelly, quienes han sido mi pilar fundamental en este camino hacia mi formación profesional y de quienes he recibido su apoyo incondicional desde el primer momento. A Nayeli, quien, con todos sus consejos durante estos años, me demostró el verdadero significado de seguir tus sueños. A Matías, quién con cada una de sus ocurrencias me ha permitido recordar que los grandes sueños empiezan con ideas pequeñas. A Princesa y Eli, quienes me acompañaron gran parte de mis noches de desvelo mientras estudiaba.

A mis amigos y compañeros de la carrera, quienes durante todos estos años me han acompañado y hemos compartido buenos momentos dentro y fuera del salón de clases.

A mis mejores amigos, Paulo, Gianella, Martín y Verónica, con quienes he compartido toda mi vida universitaria llegando a formar una verdadera familia.

A los docentes de la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, quienes han sido fuente de inspiración y aprendizaje durante mis años de estudio, en especial al Dr. Carlos Farhat y Dra. Myriam Reyes, quienes confiaron en mí y me permitieron impartir mis primeras clases como ayudante de cátedra, donde descubrí mi pasión por la enseñanza y docencia.

RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, por darme las herramientas y el conocimiento durante mi preparación como Médico.

Al Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, por la oportunidad y facilidades otorgadas para realizar mi trabajo de titulación en sus instalaciones.

Al Dr. Washington Alemán, por ser un excelente docente y tutor, gracias por su apoyo y esfuerzo durante mi carrera y proceso de titulación.

Al Dr. Eduardo Marriott, por darme la apertura a llevar a cabo el presente trabajo de titulación en el servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1	2
1.1. Antecedentes científicos	2
1.2. Planteamiento del problema	4
1.3. Justificación	5
1.4. Objetivos	6
1.4.1. Objetivos generales	6
1.4.2. Objetivos específicos	6
1.5. Pregunta de investigación	6
CAPÍTULO 2	7
2.1. Virus de la hepatitis C	7
2.1.1. Epidemiología	7
2.1.2. Estructura viral	7
2.1.3. Ciclo de vida	8
2.1.4. Genotipificación	9
2.1.5. Vías de transmisión	10
2.1.6. Factores de riesgo	12
2.1.7. Manifestaciones clínicas	13
2.1.8. Manifestaciones extrahepáticas	15
2.1.9. Diagnóstico	15
2.1.10. Complicaciones	19
CAPÍTULO 3	21
3.1. Lugar y periodo de estudio	21
3.2. Tipo y diseño de investigación	21
3.3. Universo	21
3.4. Muestra	21
3.5. Criterios de inclusión	21
3.6. Criterios de exclusión	22
3.7. Análisis de datos	22
3.7.1. Toma y recolección de datos	22
3.7.2. Técnica de análisis de datos	22
3.8. Aspectos éticos y legales	23
3.8.1. Aspectos éticos	23
3.8.2. Aspectos legales	23

3.9.	Recursos	24
3.9.1.	Recursos humanos	24
3.9.2.	Recursos materiales	24
3.10.	Cronograma de actividades	24
3.11.	Operacionalización de las variables	25
CAPÍTULO 4		29
4.1.	Resultados	29
4.1.1.	Descripción de la población de estudio.	29
4.1.2.	Objetivo 1: Estimar la prevalencia de infección por VHC en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.	31
4.1.3.	Objetivo 2: Describir las principales características clínicas de la infección por VHC en la población seleccionada.	32
4.1.4.	Objetivo 3: Relacionar las pruebas de función hepática y las principales complicaciones entre los pacientes con infección con VHC.	37
4.2.	Discusión	45
4.3.	Limitaciones	50
CAPÍTULO 5		51
5.1.	Conclusiones	51
5.2.	Recomendaciones	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		53
ANEXOS		62

RESUMEN

Antecedentes: La infección por el virus de la hepatitis C es una de las causas más frecuentes de hepatopatía crónica, cuyo cuadro clínico puede progresar paulatinamente a cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular.

Objetivo: Caracterizar clínica, virológica y epidemiológicamente la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes del área de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015 - 2019.

Metodología: Mediante un estudio observacional, transversal y retrospectivo; se estudiaron 93 pacientes con diagnóstico de hepatitis C mediante serología para VHC, que acudieron al Hospital Teodoro Maldonado Carbo, entre el año 2015 al 2019. Se obtuvieron los datos a partir de las historias clínicas del área de gastroenterología de dicho hospital. Posteriormente, los datos obtenidos se analizaron con el software estadístico SPSS, aplicando medidas de porcentaje y frecuencia.

Resultados: La prevalencia de hepatitis C fue de 1.13%. Se presentó coinfección con VIH en un 18.3% de los casos reportados. La transmisión sexual fue la principal forma de contagio con un 41.9%. Dentro de las comorbilidades asociadas, la diabetes mellitus se presentó en un 40.9%. Se halló una diferencia significativa entre los valores de albúmina y TPT en aquellos pacientes que fallecieron como complicación de la hepatitis C crónica.

Conclusiones: A partir de los datos expuestos en el presente estudio, la prevalencia de hepatitis C es semejante con otros reportes previos. Mientras que los diferentes aspectos en la caracterización de los pacientes con HCC ofrecen una nueva perspectiva de la enfermedad en nuestro medio local.

Palabras clave: hepatitis C, infección, crónica, comorbilidades, cirrosis, carcinoma hepatocelular.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la hepatitis C (VHC), que es un virus de ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae*. La infección por el VHC puede causar hepatitis aguda, sin embargo, el 50 a 80% de estos pacientes tienden a la cronicidad. La infección crónica por el VHC desencadena un proceso de enfermedad inflamatoria crónica, que puede conducir a fibrosis hepática, cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte (1).

El VHC se clasifica en siete genotipos conocidos, en función de la secuencia del genoma viral, y estos a su vez se dividen en subtipos. La distribución geográfica de los genotipos del VHC es bastante compleja. A nivel mundial, el genotipo 1 (G1) representa más del 46% de todas las infecciones entre los adultos, lo que lo convierte en el más común, seguido de G3 (22%), G2 (13%), G4 (13%), G6 (2%) y G5 (1%) (2). Sin embargo, existen importantes variaciones regionales, nacionales y locales. Las infecciones en Norteamérica, América Latina y Europa son predominantemente causadas por el genotipo 1b (62 al 71%) (2).

Aunque se sabe que el VHC se transmite por inoculación directa del virus dentro del torrente sanguíneo, existen otras causas menos comunes de transmisión como la vía materno-infantil y la vía sexual. El uso de drogas intravenosas es la principal fuente de contagio de esta enfermedad. La prevalencia de anti-VHC (anticuerpos contra el VHC) entre esta población se estima en 67% en todo el mundo. Si bien la prevalencia varía mucho entre países, la mayoría de las estimaciones de prevalencia son superiores al 60% (3).

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes científicos

De acuerdo con un estudio realizado en Pakistán (4), en el año 2018, donde se buscó determinar la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en diferentes provincias de este país, que comparten mayoritariamente los mismos factores de riesgo para transmisión de esta enfermedad. Siendo Pakistán el segundo país con mayor prevalencia de infección por VHC a nivel mundial, se estima que alrededor de 12 millones de personas han sido infectadas por este virus, de las cuales, 8,7 millones se trata de infecciones crónicas. Esta tendencia no ha mostrado cambios significativos en la última década, a diferencia de otros países de diferentes regiones del mundo, donde varios factores, como la detección temprana de anticuerpos anti-VHC y el ARN del virus en donantes de sangre, así como la mejora en las normas de bioseguridad con respecto a la manipulación de objetos corto punzantes, han llevado a una disminución tangencial de la prevalencia de la infección por el VHC (4).

Un hallazgo destacable de este estudio es que la prevalencia fue mayor en el grupo asociado a patologías hepáticas y poblaciones clínicas de alto riesgo en comparación a la población general. Así mismo, este estudio también demuestra cómo la infección por el VHC se asocia con factores de riesgo identificables que trazan los contornos de la epidemiología y apunta a la necesidad de intervenciones específicas, incluso en países con epidemias generalizadas (4).

En un estudio realizado por *Dirchwolf et al.* publicado en 2017, sobre las características clínicas de los pacientes con hepatitis C en diferentes países de América del Sur, se encontró un mayor número de pacientes de sexo femenino (65,6%) con la enfermedad, siendo en su mayoría asintomáticos al momento del diagnóstico (79,6%), dentro de los cuales se reportaron 5 casos de hepatitis C aguda

grave. Cabe destacar que el mismo estudio concluyó que el principal factor de riesgo asociado fue la exposición nosocomial (5).

A nivel mundial, la principal forma de transmisión del VHC corresponde al uso de drogas intravenosas acompañado de la transmisión nosocomial, seguido de las otras formas de infección como la vía sexual, perinatal o post transfusional. De acuerdo con un estudio publicado por *Alonso et al.*, donde se estudió a la población infectada con el VHC en Brasil, se determinó que más del 50% de dicha población corresponden a usuarios de drogas intravenosas (6).

A pesar de la baja tasa de transmisión del VHC por vía sexual reportada en la literatura, existen varios factores como las relaciones sexuales traumáticas, las relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales o la coinfección con el VIH u otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), que podrían incrementar el riesgo de transmisión sexual del VHC y por ende una mayor tendencia a la cronicidad (7).

Con respecto a la fase crónica de la hepatitis C, se han caracterizado varias manifestaciones extrahepáticas, las cuales comparten un componente principalmente inmunológico, además de estar asociadas a desórdenes metabólicos y neoplasias. Dentro del estudio realizado por *Flores-Chávez* en el año 2017, se estableció que aproximadamente el 20% de los pacientes con hepatitis C crónica presentaron manifestaciones extrahepáticas, de los cuales, la crioglobulinemia y la artritis reumatoide fueron las que se presentaron en la mayor parte de los casos (8).

La infección crónica por el VHC es una de las causas comúnmente asociadas al desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). Como se menciona en la publicación de *Galicia-Moreno et al.*, del año 2020, los principales factores de riesgo asociados a la aparición de CHC en América Latina son la edad, la presencia

concomitante de cirrosis, infección por VHC previa, la obesidad y enfermedades de carácter hereditario como la hemocromatosis (9).

1.2. Planteamiento del problema

El virus de la hepatitis C es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial, y las estimaciones en la última década muestran un incremento del 2.8% en su seroprevalencia, correspondiente a más de 185 millones de infecciones en todo el mundo. La infección crónica a menudo se asocia con el desarrollo de cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática, especialmente en pacientes con VIH. Se ha estimado que, si bien la incidencia de la infección por el VHC parece disminuir en países desarrollados, la mortalidad secundaria relacionada con la infección por el VHC seguirá aumentando en los próximos 20 años (10) (11).

Uno de los retos en el estudio de la infección por VHC es la determinación de las características epidemiológicas de la enfermedad. Esto es atribuible a que, en la mayoría de los países en vías de desarrollo, los datos epidemiológicos obtenidos se basan en hallazgos serológicos en grupos focalizados como donantes de sangre, mujeres embarazadas o personal con riesgo alto, razón por la que no se permite generalizar tales resultados. Por lo tanto, no existen datos estadísticos aislados con respecto a la prevalencia de la infección por VHC en Latinoamérica, esto debido a la carencia de estudios epidemiológicos sobre las características clínicas y virológicas de la enfermedad (12).

Por otra parte, la OPS/OMS declaró en Julio del 2016, que uno de sus objetivos es apoyar a mejorar la vigilancia y los sistemas de información para las hepatitis virales, así como establecer planes y programas para abordar la prevención y el tratamiento de las hepatitis en los países de Latinoamérica y el Caribe (13). Sin embargo, en la actualidad no se encuentran datos epidemiológicos recientes sobre la

infección por VHC en Ecuador, situación que resulta alarmante por la fuerte asociación que existe con las enfermedades hepáticas crónicas.

1.3. Justificación

La infección por el virus de la hepatitis C es una de las enfermedades hepáticas virales con mayor tendencia a la cronicidad. Muchas veces ha sido infradiagnosticada debido a su manifestación clínica silente. Dentro de los pacientes con hepatitis C, un importante porcentaje de ellos tiende a desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular como complicación. Por lo tanto, es imprescindible llevar a cabo la determinación de la prevalencia de la infección por VHC en nuestra población, así como realizar su caracterización clínica, ya que de esta forma se permitirá conocer el comportamiento clínico de la enfermedad en nuestra población, diagnosticar precozmente la enfermedad y evitar el desarrollo de las complicaciones a largo plazo.

De igual manera, la información obtenida en el presente trabajo de investigación ofrecerá una nueva perspectiva sobre la situación actual de la infección por el virus de la hepatitis C a los médicos y expertos en el tema, así como constituir un punto de partida para la replicación de nuevos estudios a mayor escala que permita contribuir con el mejoramiento de la atención médica y el conocimiento epidemiológico del personal de salud.

Resulta fundamental la realización del trabajo de investigación en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, ya que cuenta con todos los recursos necesarios, así como es una extensa base de datos de los pacientes con infección por el VHC; destacando la apertura del área de Gastroenterología por el apoyo constante durante la ejecución del mismo. El presente trabajo de investigación fue elaborado bajo las Prioridades de Investigación en Salud Pública establecida por el Ministerio de Salud Pública correspondiente al área 1 de infecciones comunes y área 15 de patologías

gastrointestinales, sublínea cirrosis - perfil epidemiológico; y bajo las líneas de investigación de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo correspondiente al área de Salud, sublínea de investigación en Salud Pública (14,15).

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivos generales

- Caracterizar clínica, virológica y epidemiológicamente la infección por el virus de la hepatitis C en pacientes del área de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2015 - 2019.

1.4.2. Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de infección por VHC en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Describir las principales características clínicas de la infección por VHC en la población seleccionada.
- Relacionar las pruebas de función hepática y las principales complicaciones entre los pacientes con infección con VHC.

1.5. Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son los hallazgos epidemiológicos más frecuentes, las características clínicas y la relación entre las pruebas de función hepática y las principales complicaciones entre los pacientes con infección por VHC que fueron atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo de estudio?

CAPÍTULO 2

2.1. Virus de la hepatitis C

2.1.1. Epidemiología

Se estima que alrededor de 170 millones de personas, o el 3% de la población mundial, están infectadas con el virus de la hepatitis C. Más de 350,000 personas mueren cada año por enfermedad hepática relacionada con la hepatitis C (16). El VHC es responsable de aproximadamente el 70% de los casos de hepatitis crónica. La hepatitis C crónica es una de las principales causas de cirrosis y carcinoma hepatocelular (17).

La progresión silenciosa de la enfermedad y la alta frecuencia de transición a la cronicidad explican la existencia de un gran reservorio de sujetos infectados. La prevalencia varía enormemente de un área geográfica a otra. En América, la seroprevalencia es de 1 a 1.9%, al igual que en Europa e India, mientras que África Occidental y Central presentan una prevalencia superior al 3%. Egipto tiene la prevalencia más alta en todo el mundo con 9% y hasta 50% en algunas áreas rurales (2).

2.1.2. Estructura viral

El VHC es un virus compuesto por un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva de 9,6 kb. El genoma se encuentra dentro de una cápside icosaédrica, rodeada por una envoltura lipídica de origen celular. Las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 están ancladas en la envoltura viral. El genoma del VHC codifica una poliproteína precursora única que es escindida por proteasas virales en proteínas virales estructurales de cápside (proteína C), de envoltura (E1, E2), así como una pequeña proteína asociada a membranas p7 y proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS5A y NS5B). El genoma se divide en distintas regiones, tales

como la región no codificante 5', la región estructural, la región no estructural y una región no codificante 3' corta involucrada en el inicio de la replicación viral (1).

2.1.3. Ciclo de vida

El ciclo celular es citoplasmático y afecta principalmente a los hepatocitos. Las primeras etapas del ciclo involucran las proteínas de la superficie del virus y las moléculas de la superficie celular. Las glucoproteínas E1 y E2 tienen un rol importante en la entrada viral, lo que permite liberar el genoma en el citoplasma celular. La unión de la partícula viral a su blanco se inicia por la interacción de E2 con una o más moléculas de la superficie celular, por lo que E2 tiene un papel crucial en esta etapa del ciclo celular (11).

Se propone la existencia de otros factores de entrada del VHC específicos para los hepatocitos no conocidos hasta la fecha, lo que explicaría la ausencia de infección en otras células del organismo que contienen las moléculas SR-B1 y CD81. Una vez que el virus ha sido endocitado, la nucleocápside se libera al citoplasma. Las cadenas de ARN de polaridad positiva se liberan por decapsidación para permitir la síntesis de proteínas virales y la producción de nuevos ARN genómicos (11).

La ARN polimerasa dependiente de ARN (NS5B) se ensambla con las otras proteínas no estructurales, así como con las proteínas celulares del huésped para formar el complejo de replicación. La ARN polimerasa utiliza el genoma para sintetizar una cadena de ARN de polaridad negativa, esta última sirve como plantilla para la síntesis de las cadenas de ARN de polaridad positiva que luego son empaquetadas para convertirse en los nuevos genomas de las partículas virales recién formadas (18).

Las etapas tardías del ciclo viral son poco conocidas, esto se debe a la falta de un sistema productivo de cultivo celular. La formación de partículas virales se inicia

por la interacción de la proteína de la cápside con el ARN genómico que da como resultado la formación de nucleocápsides. El ensamblaje se lleva a cabo dentro del retículo endoplásmico. La interacción de las nucleocápsides formadas con el metabolismo de los lípidos celulares podría intervenir en la maduración de los viriones y explicar la presencia de partículas virales asociadas con las lipoproteínas en sangre, que constituyen la mayor parte de la fracción infecciosa (18).

La variabilidad genética es una característica común de los virus cuyo genoma está formado por cadenas de ARN. Esta variabilidad se explica por la falta de fidelidad de las enzimas responsables de la replicación, las ARN polimerasas y por la abundancia de la producción viral. Las ARN polimerasas carecen de la actividad correctora 3'-5' exonucleasa, por lo que hay aproximadamente un error por copia del genoma que no puede corregir (19).

La variabilidad en el genoma viral también se ha observado durante el curso de la infección en un paciente determinado. Es esencial identificar el genotipo, ya que la resistencia y duración del tratamiento varía entre cada genotipo existente. Los genotipos están numerados del 1 al 7, sin embargo, existen más de cien subtipos dentro de cada tipo, identificados con una letra minúscula. Los tipos difieren entre sí en aproximadamente 30 a 35% de su secuencia de nucleótidos (19,20).

2.1.4. Genotipificación

Actualmente, los 7 genotipos identificados y sus principales subtipos pueden ser identificados mediante métodos de genotipificación basados en técnicas de PCR. Las diferentes técnicas de PCR existentes utilizan, ya sea, cebadores específicos para cada genotipo, analizando el polimorfismo de restricción o después de la hibridación con sondas de oligonucleótidos específicos para ciertos tipos de VHC. Para estos diferentes métodos, las regiones del genoma viral elegidas para la

amplificación no son las mismas y es necesario comparar estas técnicas para estandarizar los resultados (21,22).

La distribución geográfica de los diversos genotipos refleja la historia epidemiológica del virus de la hepatitis C. Ciertos genotipos están presentes en todas las regiones del mundo, los genotipos 1, 2 y 3 representan la mayoría de las infecciones por VHC en Europa Occidental y América del Norte. Sin embargo, otros genotipos están más localizados en una región geográfica precisa. De este modo, el genotipo 4 ha sido identificado con una alta prevalencia en África Central, en el norte de África y en el Medio Oriente. El genotipo 5 está esencialmente limitado a poblaciones de Sudáfrica, mientras que el genotipo 6 se localiza en el sudeste asiático (23).

2.1.5. Vías de transmisión

Consumo de drogas: El uso de drogas intravenosas sigue siendo el factor de riesgo más importante en la transmisión del virus de la hepatitis C. Sin embargo, este virus también se puede transmitir a través de la vía nasal cuando se comparten pajillas utilizadas para inhalar sustancias alucinógenas como la cocaína. Tal forma de transmisión sólo se produciría cuando la membrana mucosa esté dañada (24).

Transfusiones: Las transfusiones sanguíneas fueron una de las primeras causas reconocidas, jugó un papel preponderante en la propagación de la infección hasta la década de 1990. La contaminación se debió tanto a las transfusiones de sangre de un solo donante como a hemoderivados obtenidos de múltiples donantes. El riesgo de transfusión se relaciona con varios factores, como la prevalencia de VHC entre los donantes, la fecha de transfusión, y la cantidad y tipos de productos transfundidos (25).

Desde que la detección de anticuerpos anti-VHC se hizo obligatoria en marzo de 1990 y las pruebas de detección de ARN del VHC desde julio de 2001, el riesgo de hepatitis posterior a la transfusión se ha vuelto muy bajo. La búsqueda de ARN del VHC ha permitido reducir la duración de la ventana serológica a 13 días en lugar de 70 días después del año 2001. En consecuencia, la transmisión del VHC por transfusión casi ha desaparecido, sin embargo, una gran cantidad de personas actualmente cribadas fueron contaminadas por transfusión en la década de 1980 (26).

Transmisión nosocomial y yatrogénica: Debido al fortalecimiento de los métodos asépticos, la transmisión del VHC ha disminuido ampliamente. En la actualidad, la transmisión nosocomial e iatrogénica, aunque muy por detrás de la transmisión por consumo de drogas, sigue siendo la segunda causa de transmisión. Este tipo de transmisión puede estar asociado al personal de enfermería, equipos mal desinfectados u objetos contaminados. Del mismo modo, las cirugías invasivas pueden ser una causa de transmisión del VHC (27).

Transmisión sexual: La transmisión entre parejas sexuales es mayor en parejas VIH positivas. El ARN del VHC está presente en la sangre de la menstruación en mujeres infectadas, pero no se encuentra en las secreciones vaginales. El VHC se encuentra de manera inconsistente en los espermatozoides, en concentraciones mínimas de 10 a 100 veces más bajas que en plasma. Se ha observado una epidemia de hepatitis C entre hombres que tienen sexo con otros hombres (MSM, por sus siglas en inglés) en coinfección con VIH, esto debido a una relación sexual anal traumática (7,28).

Transmisión maternoinfantil: El riesgo de transmisión maternoinfantil del VHC es raro, menos del 5%, dependiendo de la carga viral de la madre. En presencia de coinfección con VIH, el riesgo es mucho mayor, pasando del 5% al 20%. La

infección del recién nacido parece ocurrir con mayor frecuencia en el momento del parto. La cesárea no parece disminuir el riesgo de transmisión del virus. Se permite la lactancia materna, ya que no parece existir riesgo de transmisión del virus a través de la leche (29).

2.1.6. Factores de riesgo

Edad: La edad en el momento de la infección es un factor importante que influye en la tasa de progresión de la fibrosis. En pacientes mayores de 40 años en el momento de la infección, 20% de ellos desarrollan cirrosis después de 15 a 20 años de evolución contra menos del 6% en pacientes jóvenes infectados entre 15 a 30 años. Los mecanismos responsables de la influencia de la edad no se conocen hasta la fecha, pero se han presentado hipótesis como un aumento de la fibrogénesis o una disminución de la fibrólisis (30).

Sexo masculino: La progresión de la fibrosis hepática en general es más lenta en las mujeres. Los mecanismos responsables de la progresión de la fibrosis en humanos aún no se conocen bien; se cree que se debe a un efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la fibrogénesis (3).

Trastornos metabólicos: El sobrepeso, la obesidad y los trastornos metabólicos podrían acelerar la progresión de la fibrosis, ya que estas patologías causan resistencia a la insulina responsable de la aparición de esteatosis hepática. Además, se ha observado en diversos estudios que el grado de esteatosis está correlacionado con la etapa de fibrosis. Así mismo, la pérdida de peso y la corrección de los trastornos metabólicos podrían conducir a una disminución de la fibrosis (31).

Alcohol: El consumo excesivo de alcohol se asocia significativamente con una etapa más alta de fibrosis. La progresión de la fibrosis debido al alcohol aumenta la replicación del VHC, la muerte de los hepatocitos, la sobrecarga de hierro y disminuye

la respuesta inmune. Se ha observado que el grado de viremia en pacientes con hepatitis C es proporcional a la cantidad de alcohol consumida. Por el contrario, para un menor consumo de alcohol, la tasa de progresión de la fibrosis no sería significativamente mayor (32).

2.1.7. Manifestaciones clínicas

Hepatitis C aguda

Los casos de hepatitis C aguda siguen siendo relativamente raros. La hepatitis C aguda permanece asintomática en la mayoría de los pacientes. El 20% de los casos de hepatitis C generalmente se presenta con ictericia, sin embargo, el 80% restante son anictéricos con pocos o ningún síntoma. Además, los síntomas en la hepatitis C ictericia aguda son inespecíficos. Hay principalmente astenia severa, náuseas, dolor en hipocondrio derecho y posiblemente orina oscura en el caso de hepatitis ictericia (33). Un estudio demostró que el tiempo de incubación y la gravedad de la hepatitis aguda pueden estar directamente relacionados con el tamaño del inóculo en el momento de la contaminación, como ocurre con los usuarios de drogas intravenosas (34).

El diagnóstico de hepatitis C aguda se basa en la positividad del ARN viral en la sangre del paciente, que puede detectarse aproximadamente 2 semanas después de la infección. Los anticuerpos anti-VHC sólo son detectables en el 50-70% de los casos durante la infección aguda. Las transaminasas son generalmente 10 veces más altas de lo normal. En los raros casos de curación espontánea, se observa rápidamente la normalización de las transaminasas y el ARN del VHC se vuelve indetectable. Por el contrario, los anticuerpos anti-VHC persisten en la sangre durante varios años, estos últimos no evitan una mayor contaminación por el VHC. La

ausencia de erradicación viral espontánea ocurre en 50 a 90% de los pacientes, lo que conduce a hepatitis C crónica (33).

Hepatitis C crónica

La hepatitis C crónica se define por la persistencia del ARN del VHC mayor a 6 meses después de la hepatitis aguda y es responsable del 70% de los casos de hepatitis crónica. La transición a la cronicidad depende de ciertos factores, tales como la edad, el sexo masculino y la inmunodeficiencia. Durante la transición a la cronicidad, las transaminasas pueden normalizarse o permanecer discretamente elevadas. La hepatitis crónica permanece asintomática en la mayoría de los casos y con mayor frecuencia no se detecta hasta diez años después (35).

Alrededor del 25% de los pacientes con hepatitis crónica tienen niveles normales de transaminasas a pesar de la persistencia del ARN viral. Generalmente estos pacientes son diagnosticados durante los programas de donación de sangre o después de una evaluación biológica sistemática. Son erróneamente llamados portadores sanos o asintomáticos, ya que la mayoría de los pacientes tienen daño hepático, y menos del 20% tiene un hígado normal (36).

La carga viral no es diferente de la que se encuentra en otras formas de hepatitis crónica. Del mismo modo, las características virológicas no son diferentes de los otros grupos, lo que sugiere que estos pacientes tienen una respuesta inmune débil. En estos pacientes, se recomienda el control semestral de las transaminasas. En promedio, estos pacientes tienen un aumento de un punto en la puntuación METAVIR dentro de 15 años (36).

La puntuación METAVIR fue propuesta por el grupo de estudio francés del mismo nombre. Esta proporciona dos puntuaciones separadas para la evaluación de la actividad histológica y para la etapa de fibrosis. Refleja la combinación de necrosis

lobular, inflamación portal, necrosis fragmentaria y necrosis en puente. La actividad varía de A0 a A3 (de ausencia de actividad a actividad severa), mientras que la etapa de la fibrosis va desde F0 a F4 (de sin fibrosis a cirrosis) (37).

2.1.8. Manifestaciones extrahepáticas

La primera asociación de infección crónica por el VHC con manifestaciones inmunomediadas se sugirió en 1990, cuando se reportaron dos pacientes con hepatitis C y crioglobulinemia mixta. Desde entonces, se ha descrito un número considerable de manifestaciones extrahepáticas. La aparición de manifestaciones extrahepáticas parece estar mediada por mecanismos inmunológicos. Existen varios mecanismos potenciales para explicar las manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC, que incluyen: lesión citopática directa, depósito de inmunocomplejos, formación de autoanticuerpos, inducción de linfocitos monoclonales o policlonales, y efectos indirectos de la respuesta inflamatoria, como la liberación de citocinas (IFN y TNF) (38).

Entre las manifestaciones extrahepáticas asociadas con la hepatitis C, se pueden mencionar la crioglobulinemia mixta y sus complicaciones cutáneas, los trastornos neurológicos y renales, y la afectación reumatológica. Además de otras enfermedades como la vasculitis sistémica leucocitoclástica, porfiria cutánea tardía, síndrome de Sjögren, y glomerulonefritis. También se muestran manifestaciones de un grado moderado de asociación con hepatitis C, que incluyen linfoma de células B no Hodgkin, trombocitopenia autoinmune, urticaria y diabetes mellitus tipo 2. Otras enfermedades, como la tiroiditis autoinmune y el liquen plano, se cuestionan sobre su posible asociación con el VHC (39).

2.1.9. Diagnóstico

Diagnóstico de infección por VHC

La ventana serológica entre el contagio y la seroconversión es, en promedio, de 70 días con el ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) de tercera generación. Los anticuerpos anti-VHC aparecen de 2 a 8 semanas posterior a la fase aguda de la infección y persisten en sujetos que desarrollan hepatitis C crónica. Las pruebas de anticuerpos anti-VHC se usan tanto para el cribado como para el diagnóstico de infección por VHC (40).

Las pruebas comerciales actualmente disponibles detectan anticuerpos contra proteínas estructurales (proteína C) y proteínas no estructurales del virus (proteínas NS3, NS4 y NS5). Estas pruebas son muy específicas ($\geq 99\%$) y muy sensibles (100%). Los resultados falsos positivos varían en frecuencia dependiendo de los kits de reactivos. Se pueden ver resultados falsos negativos en hemodiálisis o pacientes inmunocomprometidos, como receptores de trasplantes de órganos y médula ósea, pacientes VIH positivos, e hipo o agammaglobulinemia. La detección y cuantificación del ARN del VHC es esencial para diagnosticar la infección por VHC, evaluar la respuesta a los tratamientos antivirales y detectar la aparición de variantes virales resistentes a los nuevos antivirales directos (DAA). El ARN del VHC se detecta y cuantifica utilizando métodos de amplificación en tiempo real (41).

Las cepas de VHC se dividen en 7 genotipos, que pueden responder de manera diferente al tratamiento. Determinar el genotipo e incluso el subtipo es esencial para el manejo del paciente, ya que condiciona el tratamiento antiviral y la duración del tratamiento para ciertas combinaciones terapéuticas. El método de referencia para determinar el genotipo viral es el análisis filogenético de la secuencia de nucleótidos obtenida por secuenciación directa de una porción del genoma viral. Esto permite comparar las secuencias obtenidas con las secuencias de cepas prototipo disponibles en bancos de secuencias. Sin embargo, existen otros métodos,

como los métodos de hibridación inversa, métodos de PCR en tiempo real utilizando cebadores y sondas específicas de genotipo (11).

Diagnóstico de fibrosis hepática

Existen 3 principales métodos para evaluar la fibrosis hepática: biopsia por punción hepática, marcadores sanguíneos y elastografía de pulso. La biopsia hepática ha sido durante mucho tiempo el estándar de oro para evaluar la fibrosis hepática y otras posibles causas de enfermedad hepática. Los límites de la biopsia hepática son numerosos. Es un método invasivo, cuyo resultado está sujeto a una alta tasa de error, en particular cuando la extensión de la biopsia es insuficiente y depende de la variabilidad intra e interobservadores. Estas limitaciones sumadas al desarrollo de potentes herramientas virológicas han reducido rápidamente el uso de la biopsia y justifican el desarrollo de métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática (42).

Los métodos no invasivos se basan en un enfoque biológico al cuantificar los marcadores sanguíneos o en un enfoque físico al medir la elasticidad del hígado. Aunque estos dos enfoques son complementarios, se basan en diferentes fundamentos. La elasticidad del hígado corresponde a una propiedad intrínseca del parénquima hepático, mientras que los biomarcadores en sangre reflejan características que no son necesariamente específicas para el hígado pero que se han asociado con un grado de fibrosis (43).

Entre las pruebas biológicas disponibles, ciertos elementos del funcionamiento hepático, como las transaminasas, el nivel de protrombina y las plaquetas, son marcadores indirectos que proporcionan información sobre el desarrollo de la fibrosis. Los avances en el conocimiento de los mecanismos de la fibrogénesis hepática han permitido identificar diferentes sustancias de interés clínico (43).

Entre los marcadores de fibrogénesis hepática se encuentran derivados de colágeno o proteoglicanos, metaloproteinasas (MMP-2), inhibidores de la metaloproteinasa (TIMP-1), y ácido hialurónico. A partir de estos marcadores, se han desarrollado diferentes escalas que permiten calcular de manera indirecta el grado de fibrosis hepática. Todas estas escalas fueron construidas sobre la puntuación histológica para fibrosis dada por la biopsia hepática. Entre todos los puntajes de fibrosis, FibroTest es el que ha sido más validado hasta ahora (44).

La puntuación Fibrotest combina 5 variables biológicas (haptoglobina, apolipoproteína A1, bilirrubina, GGT, α 2-macroglobulina), ajustado para edad y sexo del paciente. El resultado se representa en una escala visual que sugiere una correspondencia con la puntuación histológica de la fibrosis de METAVIR. Desde la introducción de esta puntuación de fibrosis, numerosos estudios han validado su valor diagnóstico, y aquello permite que se considere como una alternativa a la biopsia en pacientes con hepatitis C crónica u otras enfermedades hepáticas crónicas (44).

La medición de la elasticidad del hígado se puede llevar a cabo utilizando varias técnicas; la más común es la elastografía de pulso ultrasónico o Fibroscan. Debido a su naturaleza no invasiva y cuantitativa, es una herramienta ideal para cuantificar la fibrosis hepática. El principio del Fibroscan es producir una onda ultrasónica en la superficie de la piel en un área intercostal. Luego, la onda se propaga a través del hígado y se mide su velocidad, cuanto más rápido es la onda, más duro es el hígado y, por lo tanto, resulta fibrótico (45).

Esta técnica es relativamente simple y reproducible. Después de tomar una serie de mediciones, se obtiene una mediana que determinará la velocidad promedio de la onda, este valor se expresa en kilo pascal (kPa). Se debe tener en cuenta el contexto clínico del paciente a la hora de interpretar los resultados del Fibroscan. Sin

embargo, esta técnica tiene límites, ya que es a menudo imposible de realizar en personas obesas y en casos de ascitis. El examen debe realizarse con el estómago vacío para evitar falsos positivos (45).

2.1.10. Complicaciones

La cirrosis se caracteriza por la inflamación crónica que conduce a la destrucción de las células del hígado y su regeneración incontrolada en forma de nódulos. Se define por un puntaje METAVIR de A3F4, que corresponde a la etapa final de la fibrosis hepática. Este estadio conduce a la pérdida de las funciones orgánicas y se acompaña de múltiples complicaciones responsables de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad (46). La cirrosis hepática inducida por el VHC puede permanecer silente durante varios años, también llamada cirrosis compensada, y se descubre con mayor frecuencia durante una ecografía o una biopsia hepática. El descubrimiento de la cirrosis puede ocurrir en el contexto de una complicación, como ruptura de una vena varicosa esofágica, ascitis, ictericia, etc. La cirrosis, junto con el carcinoma hepatocelular, son la principal causa de trasplante de hígado en el mundo (47).

La cirrosis es un factor de riesgo importante para la aparición del carcinoma hepatocelular (CHC), ya que la necrosis y la regeneración significativa, influenciada por la inflamación y el estrés oxidativo, conllevan al aumento de la proliferación celular. Es este ambiente el que facilitará la aparición de alteraciones genéticas y epigenéticas responsables de la aparición de tumores. El CHC es excepcional en ausencia de cirrosis, sin embargo, la incidencia de CHC relacionada a cirrosis por VHC es del 2 al 4% por año. Por lo tanto, es importante realizar un cribado sistemático en pacientes cirróticos cada 6 meses mediante pruebas de alfa-fetoproteína y ultrasonografía (48).

El CHC es el tumor hepático maligno más común, el quinto cáncer más grande del mundo. Los factores asociados con una progresión más rápida del CHC son la edad avanzada al momento del diagnóstico y el sexo masculino. Ciertas condiciones patológicas y enfermedades como la porfiria tardía de la piel, la sobrecarga de hierro, la obesidad, la esteatosis y la diabetes podrían aumentar el riesgo de CHC en pacientes con cirrosis. La coinfección con VIH aumentaría el riesgo de desarrollar CHC de 4 a 6 veces. Así mismo, el consumo regular de alcohol duplica el riesgo de CHC (49).

CAPÍTULO 3

3.1. Lugar y periodo de estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, ubicado en la Av. 25 de Julio, de la ciudad de Guayaquil, Ecuador. Los datos utilizados en el estudio fueron obtenidos del registro de pacientes del área de Gastroenterología durante el periodo 2015 a 2019.

3.2. Tipo y diseño de investigación

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo; que se llevó a cabo durante el año 2020, y buscó identificar las características clínicas y epidemiológicas de la infección por el virus de la hepatitis C.

3.3. Universo

El universo de esta investigación corresponde a todos los pacientes que ingresaron al área de Gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo establecido, que de acuerdo con el departamento de estadística fueron 8266 pacientes.

3.4. Muestra

La muestra está dada por todos los pacientes que ingresaron al área de Gastroenterología durante el periodo establecido que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que fueron 93 pacientes con diagnóstico de hepatitis C.

3.5. Criterios de inclusión

- Individuos mayores de 18 años de edad.
- Datos clínicos y epidemiológicos completos y disponibles.
- Pacientes con serología positiva para HCV (anti-HCV) y carga viral (HCV RNA).

3.6. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hepatopatías genéticas, tales como hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de alfa 1 antitripsina.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades de vías biliares, tales como colelitiasis, colecistitis, coledocolitiasis y colangitis.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades hepáticas inmunitarias, tales como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante y hepatitis autoinmune.
- Pacientes con diagnóstico de hepatopatía inducida por fármacos.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades vasculares del hígado, tales como síndrome de Budd-Chiari, hepatitis isquémica y trombosis de la vena porta.
- Pacientes con diagnóstico de otros tumores hepáticos, tales como hemangioma, quistes, abscesos y tumores metastásicos.

3.7. Análisis de datos

3.7.1. Toma y recolección de datos

La recolección de datos se realizó a partir de las carpetas con historias clínicas del área de gastroenterología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo. Posterior a la selección de los participantes, se expusieron datos de filiación, tiempo de la enfermedad, presencia de manifestaciones clínicas, manifestaciones extrahepáticas, complicaciones como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, pruebas de función hepática y carga viral.

3.7.2. Técnica de análisis de datos

Los datos recolectados fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados mediante el software

estadístico SPSS versión 22. Con la finalidad de responder a los dos primeros objetivos específicos planteados se empleó medidas de frecuencia y porcentajes. Mientras que para el tercer objetivo se realizó asociación estadística mediante *odds ratio* y T-student entre las pruebas de función hepática y las principales complicaciones de los pacientes con hepatitis C.

3.8. Aspectos éticos y legales

3.8.1. Aspectos éticos

No existió violación de confidencialidad de los datos de los pacientes estudiados, ya que se implementó un sistema de codificación numérica para mantener la privacidad de los resultados. Solo los responsables del estudio tuvieron acceso a la misma y se manejó la información con estricta confidencialidad.

Debido a que la información se obtuvo de las historias clínicas, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes. Se tuvo en cuenta los principios básicos de bioética establecidos en la Declaración de Helsinki, revisada en el año 2008, tales como beneficencia, no maleficencia, respeto a la persona y justicia. Así mismo, se aclara que este estudio no representa ningún riesgo para los pacientes.

3.8.2. Aspectos legales

El presente trabajo de investigación contó con la aprobación escrita por parte del departamento de docencia del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo (Anexos).

3.9. Recursos

3.9.1. Recursos humanos

- Investigador: estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”: Sr. Rubén Riera Pazmiño.
- Tutor: docente UEES, especialista en Infectología Clínica: Dr. Washington Alemán Espinoza.
- Colaborador: docente UEES, especialista en Gastroenterología: Dr. Eduardo Marriott Díaz.

3.9.2. Recursos materiales

Materiales	Cantidad	Valor (US\$)
Artículos científicos	15	\$300,00
Impresiones, copias	80	\$8,00
Movilización vehicular (galones)	10	\$30,00
Software estadístico SPSS v.22		Cortesía UEES
Total		\$338,00

3.10. Cronograma de actividades

Año 2020	Meses							
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de ficha técnica y anteproyecto								
Sustentación del anteproyecto								
Entrega de ficha técnica y anteproyecto								
Revisión del anteproyecto								

Aprobación del consejo académico								
Ajuste del anteproyecto								
Solicitud de base de datos al Hospital Teodoro Maldonado Carbo								
Obtención de acceso a base de datos								
Recolección de datos								
Tabulación y análisis de datos								
Entrega del borrador final								
Entrega de correcciones finales de la tesis								

3.11. Operacionalización de las variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de medición	Instrumento de medición	Estadística
Edad	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente y el desarrollo del estudio	Tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento del paciente VHC positivo y desarrollo del estudio	18 a 20 años 21 a 30 años 31 a 40 años 41 a 50 años 51 a 60 años 61 a 70 años 71 a 80 años 81 a 90 años	Ordinal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino.	Conjunto de características biológicas que caracterizan a los pacientes como masculino y femenino en pacientes VHC positivos.	Masculino Femenino	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Forma de	Mecanismo	Mecanismo	Uso de drogas	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia,

infección	por el que una enfermedad transmisible pasa de un hospedero a otro.	por el que una enfermedad transmisible pasa de un hospedero a otro en pacientes VHC positivos.	intravenosas Sexual Transfusión sanguínea Trasplante de órganos Perinatal Otros			porcentaje
Infección por VIH	Virus de inmunodeficiencia humana causante del sida.	Infección por el virus de inmunodeficiencia humana causante del sida en pacientes VHC positivos.	Si No	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo.	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, en pacientes con VHC positivo.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Obesidad Cardiopatía Alcoholismo	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Manifestaciones clínicas	Relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.	Relación entre los signos y síntomas que se presentan los pacientes VHC positivos.	Fiebre Mialgia Artralgia Náusea Vómito Ictericia Dolor en cuadrante superior derecho Hepatomegalia	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Manifestaciones extrahepáticas	Presencia de signos y síntomas ubicados o que se presentan fuera del hígado.	Presencia de signos y síntomas ubicados o que se presentan fuera del hígado en pacientes VHC positivos.	Dermatológico - Porfiria cutánea, liquen plano. Hematológico - Crioglobulinemia, anemia aplásica, trombocitopenia, linfoma no Hodgkin. Endocrino - Diabetes mellitus 2,	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje

			<p>hipotiroidismo.</p> <p>Renal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glomerulonefritis, síndrome nefrótico. <p>Vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vasculitis necrotizante, poliarteritis nodosa. <p>Neuromuscular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía periférica. <p>Otros</p>			
Complicaciones	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente.	Agravamiento de una enfermedad o de un procedimiento médico con una patología intercurrente en pacientes VHC positivos.	<p>Cirrosis hepática</p> <p>Carcinoma hepatocelular</p> <p>Muerte</p>	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Pruebas de función hepática	Grupo de pruebas de laboratorio que sirven como parámetros de daño hepatocelular, colestasis y síntesis hepática.	Grupo de pruebas de laboratorio que sirven como parámetros de daño hepatocelular, colestasis y síntesis hepática en pacientes VHC positivos.	<p>Albúmina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anormal bajo < 3.5 g/dL - Normal 3.5 - 5.5 g/dL - Anormal alto > 5.5 g/dL <p>ALT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 7 - 56 U/L - Anormal alto > 56 U/L <p>AST</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 10 - 40 U/L - Anormal alto > 40 U/L <p>Tiempo de protrombina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 11 - 13.5 	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje

			<ul style="list-style-type: none"> - Prolongado > 13.5 seg <p>Tiempo parcial de tromboplastina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 25 - 35 seg - Prolongado > 35 seg <p>GGT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 9-48 U/L - Normal alto > 48 U/L <p>Fosfatasa alcalina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Normal 44 - 147 UI/L - Anormal alto > 147 UI/L 			
Serología anti-VHC	Estudio cuantitativo de los anticuerpos en el suero sanguíneo.	Estudio cuantitativo de los anticuerpos en el suero sanguíneo del VHC.	<p>No detectable</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 1 UI <p>Detectable</p> <ul style="list-style-type: none"> - > 1 UI 	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje
Carga viral de VHC	Cuantificación de la infección que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales	Cuantificación de la infección que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales en pacientes VHC positivos.	<p>Carga viral alta >800,000 IU/L</p> <p>Carga viral baja <800,000 IU/L</p> <p>Carga viral indetectable</p>	Nominal	Ficha clínica	Frecuencia, porcentaje

CAPÍTULO 4

4.1. Resultados

4.1.1. Descripción de la población de estudio.

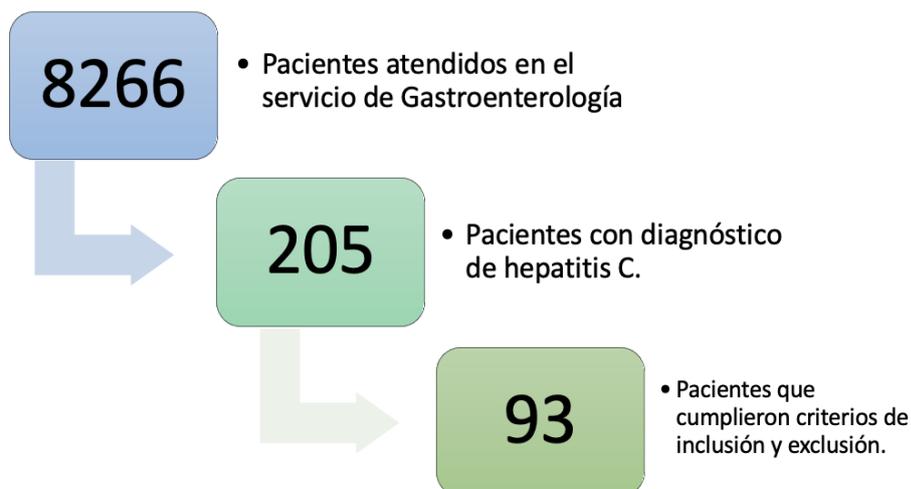


Gráfico 1. Distribución de la población de estudio

Entre el año 2015 al 2019, acudieron 8266 pacientes al servicio de gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, de los cuales 205 pacientes fueron detectados con el virus de la hepatitis C. Sin embargo, 103 pacientes fueron excluidos del estudio por tener datos insuficientes en la historia clínica. Por lo cual, la muestra estudiada corresponde a 93 pacientes con diagnóstico de hepatitis C que cumplieron criterios de inclusión aplicados a la investigación (Gráfico 1).

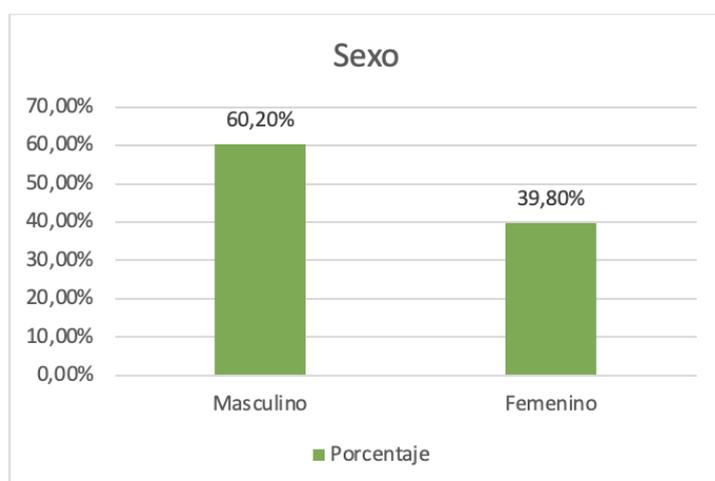


Gráfico 2. Sexo de los pacientes con VHC.

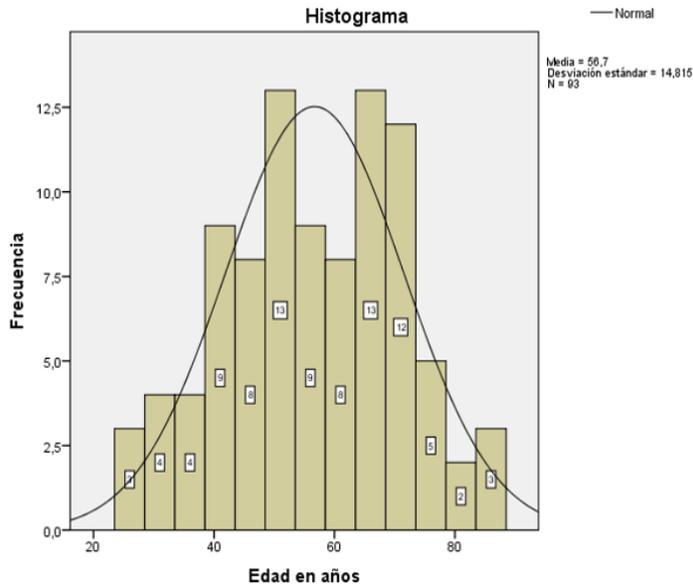


Gráfico 3. Edad de los pacientes con VHC.

El sexo más prevalente fue el masculino con 56 pacientes con VHC, que corresponde al 60.2% (Gráfico 2). La edad media de los pacientes con VHC fue de 56.6 años, con un desvío de 14.8 años. La edad mínima entre los 93 pacientes fue 26 años y la máxima 86 años. Mediante un histograma se grafica las edades de los pacientes con VHC, la edad media fue de 56.7 años (Gráfico 3).

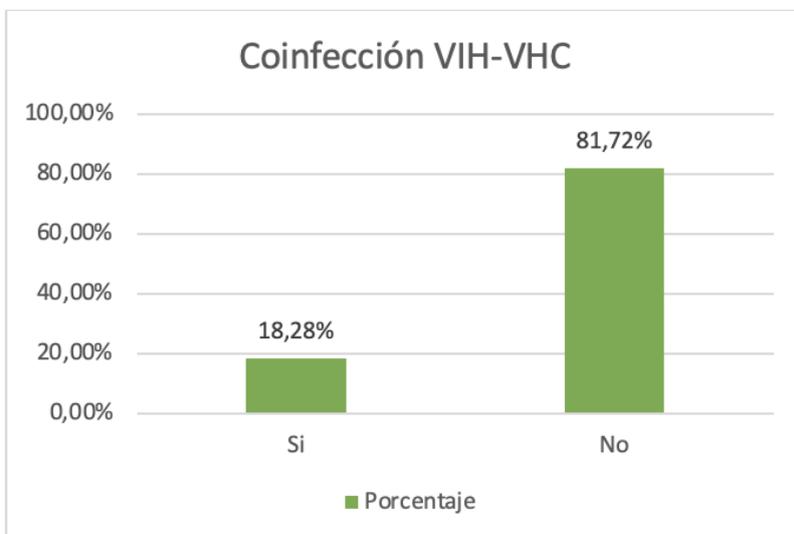


Gráfico 4. Coinfección entre VIH y VHC.

Con respecto a la coinfección entre el virus de la hepatitis C y VIH, se encontró que el 18.28% de los pacientes tenía VIH y VHC, que corresponde a 17 pacientes de los 93 infectados (Gráfico 4).

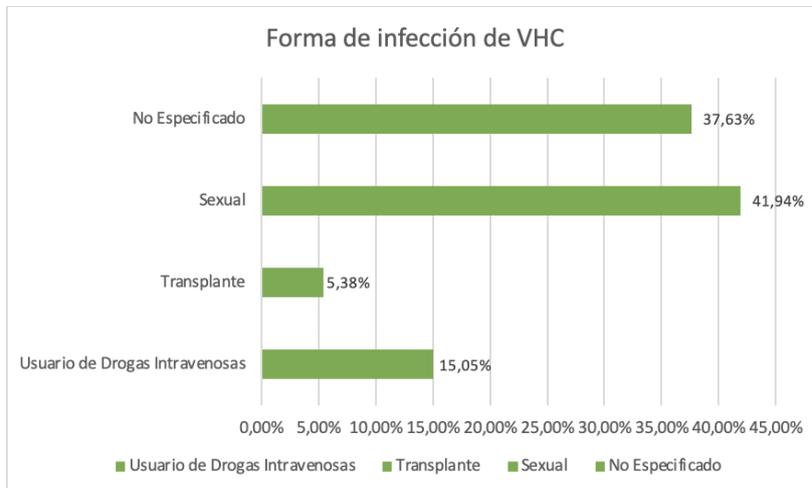


Gráfico 5. Forma de infección de VHC

En cuanto a la forma de infección de VHC, el 37.6% no se reconoció la forma de infección. Sin embargo, el mayor porcentaje de infectados fue por transmisión sexual (41.94%), seguido de la vía parenteral por utilizar drogas intravenosas (15.05%) y trasplantados (5.38%) (Gráfico 5).

4.1.2. Objetivo 1: Estimar la prevalencia de infección por VHC en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

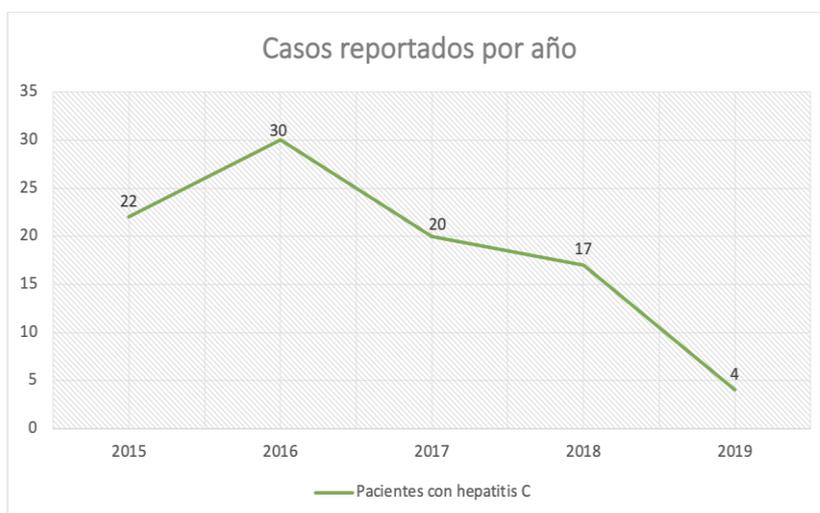


Gráfico 6. Número de casos de hepatitis C reportados por año.

Se estimó la prevalencia de infección por VHC a partir de los datos obtenidos de las historias clínicas disponibles, donde se reportaron en total 93 casos durante el periodo de estudio, lo que corresponde a una prevalencia de enfermos por VHC del 1,13% (Gráfico 6).

4.1.3. Objetivo 2: Describir las principales características clínicas de la infección por VHC en la población seleccionada.

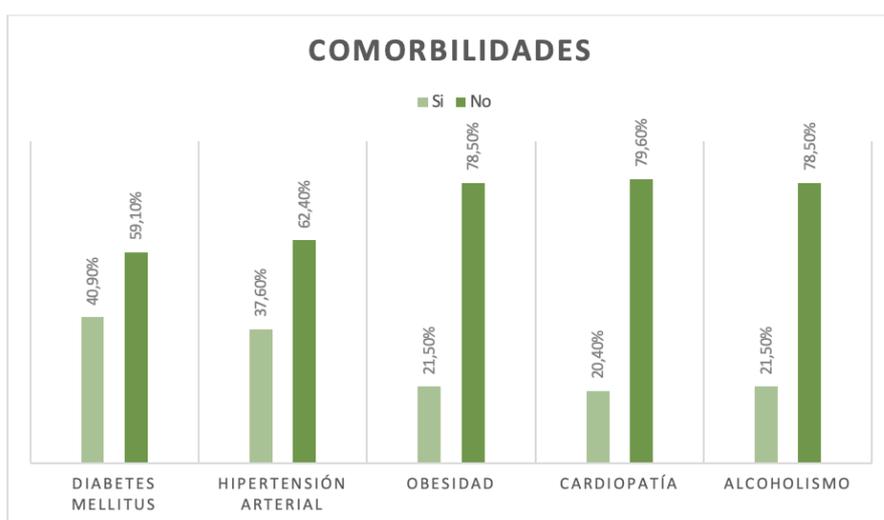


Gráfico 7. Comorbilidades en pacientes con VHC.

Dentro de las principales comorbilidades encontradas en el grupo de estudio, al menos 38 pacientes (40.9%) padecían de diabetes además de infección por VHC. Mientras que 35 pacientes (37.6%) padecían hipertensión además de infección por VHC. El 21.5% de los pacientes analizados padecía de obesidad además de infección por VHC, esto corresponde a 20 de 93 pacientes infectados. El 20.4% de los pacientes padecía de alguna cardiopatía además de infección por VHC, corresponde a 19 de 93 pacientes infectados. El hábito tóxico de alcoholismo se reportó en al menos 20 pacientes, el consumo de alcohol fue identificado en al menos el 21.5% pacientes de los 93 infectados con VHC (Gráfico 7).



Gráfico 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con VHC.

El 51.6% de los pacientes estudiados manifestó como una característica clínica la fiebre, esto corresponde a 48 pacientes de los 93 infectados con VHC. El 59.1% de los pacientes estudiados manifestó como una característica clínica la mialgia, esto corresponde a 55 pacientes de los 93 infectados con VHC. El 51.6% de los pacientes estudiados manifestó como una característica clínica la artralgia, esto corresponde a 48 pacientes de los 93 infectados con VHC. El 36.6% tuvo ictericia, que representa 34 pacientes (Gráfico 8).

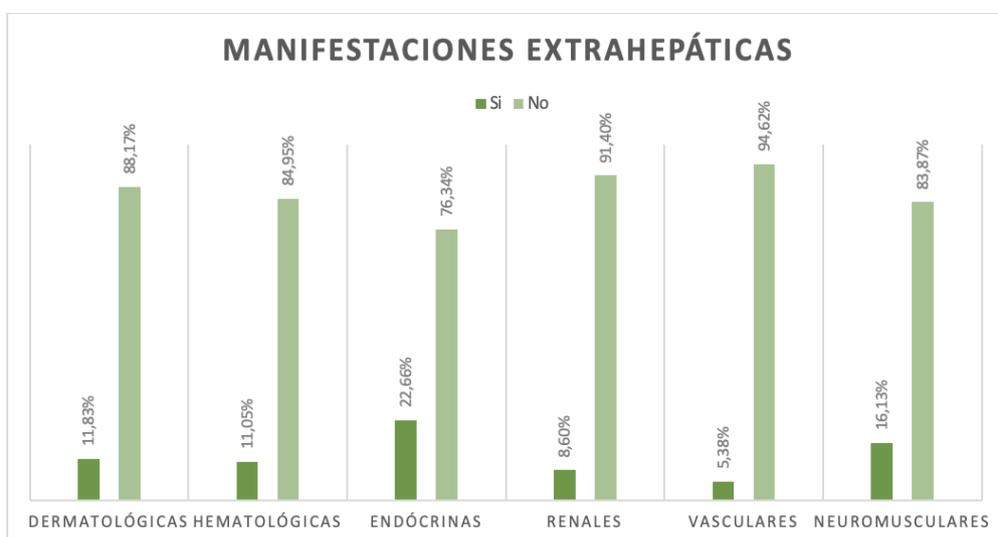


Gráfico 9. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con VHC.

Al menos 11 pacientes, que representa el 11.8% padecía manifestaciones dermatológicas (porfiria cutánea, liquen plano) al momento del estudio. El 15.1% de los pacientes con VHC presentó como manifestación hematológica crioglobulinemia, anemia aplásica, linfoma no Hodgkin. El 23.7% presentó manifestaciones endocrinas como diabetes mellitus 2, hipotiroidismo. El 8.6% de los pacientes presenta manifestaciones renales como glomerulonefritis, síndrome nefrótico. Solo 5 pacientes, que representa el 5.4%, presentó manifestaciones vasculares como vasculitis necrotizante, poliarteritis nodosa, entre otras. El 16.1% presentó manifestaciones neuromusculares tales como neuropatía periférica (Gráfico 9).

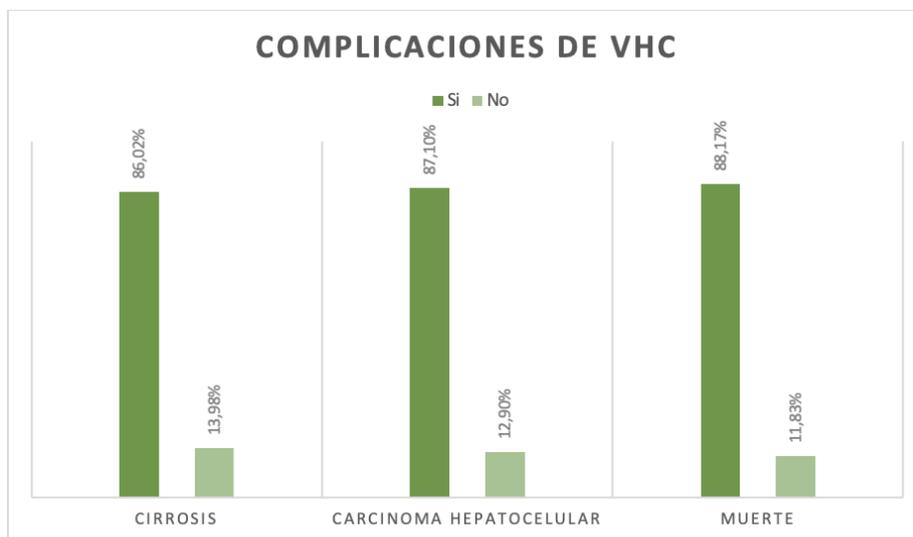


Gráfico 10. Complicaciones en pacientes con VHC.

A continuación, se describen las principales complicaciones que presentaron los 93 pacientes con infección por VHC. Se identificó la complicación cirrosis en el 14% de los pacientes con infección por VHC. Se identificó la complicación carcinoma hepatocelular en el 12.9% de los pacientes con infección por VHC. El 11.8% de los pacientes con VHC murieron en el periodo de estudio. Esto corresponde a 11 pacientes (Gráfico 10).

Tabla 6. Pruebas de función hepática de los pacientes con VHC

Estadísticos										
		PFH: ALBÚMI NA	PFH: AST (GOT)	PFH: ALT (GPT)	PFH: GGT	PFH : PA	PFH : TP	PFH: TPT	ANTI VHC	CARGA VIRAL
N	Válido	85	93	93	72	71	90	88	93	93
	Perdidos	8	0	0	21	22	3	5	0	0
Media		3.92	40.41	49.79	79.2 5	95.8 0	12.3 9	32.0 9	10.7 2	7680495.0 32
Mediana		4.00	32.00	39.00	50.0 0	89.0 0	12.1 5	30.6 5	4.22	300000.00 0
Moda		4.70	15.00	17.00	38.0 0 ^a	64.0 0	12.0 0	30.6 0	4.22	40.00
Desviación estándar		0.80	27.80	39.98	72.1 1	47.0 7	1.19	7.72	15.5 7	16420970. 465
Mínimo		2.40	8.00	7.00	13.0 0	36.0 0	10.5 0	20.1 0	0.00	40.00
Máximo		5.80	123.0 0	201.0 0	385. 00	342. 00	19.7 0	68.5 0	78.8 0	76000000. 00
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.										

A continuación, se describen las características de las pruebas de función hepática de los pacientes infectados con VHC (Tabla 6). La media de albúmina fue de 3.92 con una mediana de 4 y un desvío de 0.80, el valor máximo fue de 5.80 y el mínimo de 2.40. El AST tuvo una media de 40.41 con una mediana de 39 y un desvío de 27.80, el valor máximo fue de 123.00 y un mínimo de 8.00. El ALT tuvo una media de 49.79 con una mediana de 39.00 y un desvío de 39.98, el valor máximo fue de 201 y el mínimo de 7. La media de GGT fue de 79.25 con una mediana de 50.00 y un desvío de 72.11, el valor máximo fue de 385.00 y el mínimo de 13.00. La media de fosfatasa alcalina fue de 95.80 con una mediana de 89.00 y un desvío de 47.07, el

valor máximo fue de 342.00 y el mínimo de 36.00. La media de TP fue de 12.39 con una mediana de 12.15 y un desvío de 1.19, el valor máximo fue de 19.70 y un mínimo de 10.50. La media de TPT fue de 32.09 con una mediana de 30.65 y un desvío de 7.72. El valor máximo fue de 68.50 y el mínimo de 20.10. La media de Anti VHC fue de 10.72 con una mediana de 10.72 y un desvío de 15.57. El valor máximo fue 78.80 y el mínimo 0. La media de carga viral de VHC fue de 7680495.032 con una mediana de 300000.000 y un desvío de 16420970.465. El valor máximo fue de 76000000.00 y el mínimo de 40.00.

Tabla 7. Prueba de normalidad de las pruebas de función hepática de los pacientes con VHC

Pruebas de normalidad						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
PFH: ALBÚMINA	.098	55	0.200*	.971	55	.201
PFH: AST (GOT)	.145	55	0.006	.862	55	.000
PFH: ALT (GPT)	.158	55	0.002	.821	55	.000
PFH: GGT	.247	55	0.000	.734	55	.000
PFH: PA	.135	55	0.014	.816	55	.000
PFH: TP	.163	55	0.001	.819	55	.000
PFH: TPT	.086	55	0.200*	.984	55	.691
ANTI VHC	.249	55	0.000	.657	55	.000
CARGA VIRAL	.365	55	0.000	.555	55	.000
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.						
a. Corrección de significación de Lilliefors						

Para elegir el test estadístico a aplicar para establecer asociaciones entre variables se necesitó comprobar si la distribución era normal en las pruebas de función hepática. Se eligió el test de Kolmogorov-Smirnov debido a que la muestra constaba de más de 50 individuos. Solo las variables albúmina y TPT son normales ($p > 0.05$) distribución normal (Tabla 7).

4.1.4. Objetivo 3: Relacionar las pruebas de función hepática y las principales complicaciones entre los pacientes con infección con VHC.

Tabla 8. Tabla de doble entrada: Cirrosis y pruebas de función hepática.

Estadísticas de grupo					
	Cirrosis	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
PFH: ALBÚMINA	NO	72	3.9403	0.78303	0.09228
	SI	13	3.8077	0.95522	.26493
PFH: TPT	NO	77	31.6792	6.36709	0.72560
	SI	11	34.9727	14.17371	4.27354

La media de albúmina en los pacientes sin cirrosis es de 3.94 y 3.80 en los que padecen esta complicación. La media de TPT en los pacientes con cirrosis es de 34.97 y 31.67 en los que no padecen esta complicación. Se utilizó la prueba T para muestras independientes debido a la característica de la variable y su categoría.

Tabla 9. Prueba de asociación entre cirrosis y pruebas de función hepáticas.

Prueba de muestras independientes	
Prueba de Levene de igualdad de varianzas	prueba t para la igualdad de medias

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
PFH: ALBÚMINA	Se asumen varianzas iguales	1.882	.174	.543	83	0.589	.13259	.24415	- .35302	.61819
	No se asumen varianzas iguales			.473	15.051	0.643	.13259	.28054	- .46520	.73037
PFH: TPT	Se asumen varianzas iguales	12.092	.001	- 1.328	86	0.188	- 3.29351	2.47975	- 8.22309	1.63607
	No se asumen varianzas iguales			- .760	10.584	0.464	- 3.29351	4.33470	- 12.88009	6.29308

Mediante esta prueba se demostró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media de TPT y albúmina entre los pacientes con cirrosis y los que no la padecen (P valor >0.05). Siendo mayor en los pacientes con cirrosis.

Tabla 19. Tabla de doble entrada: Carcinoma hepatocelular y pruebas de función hepática.

Estadísticas de grupo

	Carcinoma hepatocelular	N	Medi a	Desviación estándar	Media de error estándar
PFH: ALBÚMINA	NO	73	3.94	0.76	0.08
	SI	12	3.74	1.04	0.30
PFH: TPT	NO	76	32.22	7.69	0.88
	SI	12	31.24	8.21	2.37

La media de albúmina en los pacientes con carcinoma hepatocelular fue de 3.94 y en los pacientes sin carcinoma hepatocelular fue de 3.74. La media de TPT en los pacientes con carcinoma hepatocelular fue de 32.22 y en los pacientes sin carcinoma hepatocelular fue de 31.24.

Tabla 11. Prueba de asociación entre carcinoma hepatocelular y pruebas de función hepáticas

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
PFH: ALBÚMINA	Se asumen varianzas iguales	4.310	0.041	.825	83	0.412	.20765	.25179	- .29316	.70846

	No se asumen varianzas iguales			.659	13.004	0.521	.20765	.31513	- .47313	.88843
PFH: TPT	Se asumen varianzas iguales	.167	.684	.408	86	0.684	.98333	2.41180	- 3.81117	5.77784
	No se asumen varianzas iguales			.389	14.221	0.703	.98333	2.53004	- 4.43515	6.40181

No existe una diferencia estadísticamente significativa entre la media desviación estándar albúmina y TPT entre los pacientes con carcinoma hepatocelular y los que no lo padecen (P valor >0.05), siendo mayor en los pacientes con carcinoma.

Tabla 12. Tabla de doble entrada: Muerte y pruebas de función hepática

Estadísticas de grupo					
	Muerte	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
PFH: ALBÚMINA	NO	74	3.99	0.77	0.08
	SI	11	3.39	0.88	0.26
PFH: TPT	NO	78	31.51	6.48	0.73
	SI	10	36.55	13.87	4.38

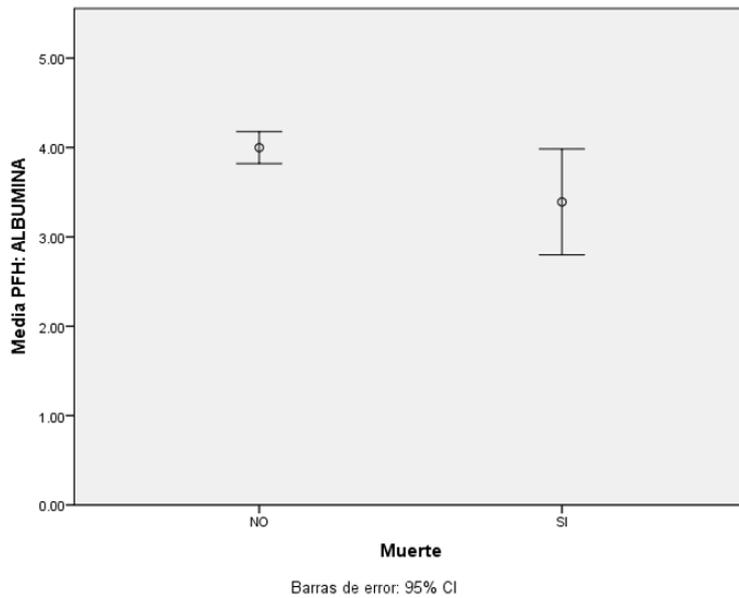
La media de albúmina en los pacientes que murieron fue de 3.39 y en los que no murieron fue de 3.99. El TPT en los pacientes que murieron fue de 36.55 y en los que no murieron fue de 31.51.

Tabla 13. Prueba de asociación entre muerte y pruebas de función hepáticas

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
PFH: ALBÚMINA	Se asumen varianzas iguales	.258	.613	2.396	83	0.019	.60774	.25365	.10324	1.11224
	No se asumen varianzas iguales			2.165	12373	0.051	.60774	.28078	-.00198	1.21746
PFH: TPT	Se asumen varianzas iguales	10.272	.002	-1.970	86	0.052	-5.03077	2.55344	-10.10683	.04529
	No se asumen varianzas iguales			-1.131	9510	0.286	-5.03077	4.44832	-15.01187	4.95033

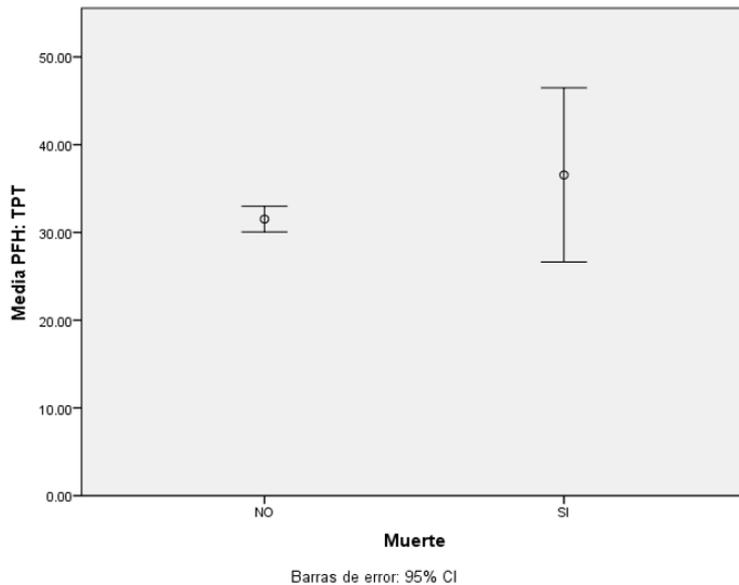
Mediante el test estadístico se demostró que existió una diferencia estadísticamente significativa entre la media de albúmina y de TPT entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron (p valor <0.05), siendo mayor en los pacientes que fallecieron.

Gráfico 11. Gráfica de cajas entre muerte y albúmina



La media de albúmina fue menor en pacientes que fallecieron. Existe una asociación entre los valores de albúmina y la muerte (p valor <0.05), los que fallecieron tuvieron valores más bajos de albúmina.

Gráfico 12. Gráfico de cajas entre muerte y TPT



La media de TPT entre los pacientes que fallecieron es mayor en los pacientes que murieron. Existe asociación entre el TPT prolongado y la muerte (p valor <0.05).

Tabla 15. Asociación entre cirrosis y pruebas de función hepáticas

Estadísticos de prueba									
	PFH: ALBÚ MINA	PFH: AST (GOT)	PFH: ALT (GPT)	PFH: GGT	PFH: PA	PFH: TP	PFH: TPT	ANTI VHC	CARGA VIRAL
U de Mann- Whitney	441.00 0	501.5 00	448.5 00	215.00 0	184.50 0	436.00 0	421.00 0	490.5 00	448.00 0
W de Wilcoxon	532.00 0	592.5 00	539.5 00	2168.0 00	2200.5 00	3439.0 00	3424.0 00	581.5 00	539.00 0
Z	-.330	-.205	-.793	-1.548	-1.228	-.743	-.032	-.327	-.798
Sig. asintótica (bilateral)	.741	.837	.428	.122	.219	.458	.975	.744	0.425
a. Variable de agrupación: Cirrosis									

No hay diferencia entre los valores de las PFH entre los pacientes que padecían cirrosis y los que no.

Tabla 17. Asociación entre carcinoma hepatocelular y pruebas de función hepáticas

Estadísticos de prueba									
	PFH: ALBÚMI NA	PFH: AST (GOT)	PFH: ALT (GPT)	PFH: GGT	PFH: PA	PFH: TP	PFH: TPT	ANTI VHC	CARGA A VIRAL
U de Mann- Whitney	377.000	477.00 0	432.50 0	180.0 00	247.0 00	401.0 00	391.5 00	481.5 00	375.50 0
W de Wilcoxon	455.000	555.00 0	510.50 0	208.0 00	302.0 00	479.0 00	469.5 00	559.5 00	453.50 0
Z	-.771	-.103	-.613	-.903	-.959	-.798	-.784	-.052	-1.267

Sig. asintótica (bilateral)	.441	.918	.540	.366	.337	.425	.433	.959	0.205
a. Variable de agrupación: Carcinoma hepatocelular									

No hay diferencia entre los valores de las PFH entre los pacientes que padecían carcinoma hepatocelular y los que no ($p > 0.05$).

Tabla 19. Asociación entre muerte y pruebas de función hepáticas

Estadísticos de prueba									
	PFH: ALBÚMINA	PFH: AST (GOT)	PFH: ALT (GPT)	PFH: GGT	PFH: PA	PFH: TP	PFH: TPT	ANTI VHC	CARGA VIRAL
U de Mann-Whitney	245.500	410.500	427.500	250.500	234.500	383.000	334.000	407.500	451.000
W de Wilcoxon	311.500	476.500	3830.500	2330.500	2125.500	449.000	3415.000	3810.500	517.000
Z	-2.117	-.482	-.280	-.099	-1.166	-.636	-.736	-.518	0.000
Sig. asintótica (bilateral)	0.034	.630	.780	.921	.244	.525	.461	.605	1.000
a. Variable de agrupación: Muerte									

No hay diferencia entre los valores de las pruebas de función hepática entre los pacientes que fallecieron y los que no, excepto para albúmina y TPT, con respecto a esa variable existió diferencia estadísticamente significativa entre los valores de albúmina Y TPT entre los pacientes que fallecieron y los que no.

4.2. Discusión

A nivel mundial, se estima que más de 185 millones de personas viven con el virus de la hepatitis C (VHC). Según las estimaciones de los Centros para el Control de Enfermedades de 2013, aproximadamente de 2,7 a 3,9 millones de personas viven con el VHC en todo el mundo (50). En los países desarrollados, la prevalencia del VHC suele ser del 1% al 2%. En el presente estudio, se determinó que la prevalencia de pacientes infectados por el VHC en la población estudiada fue de 1.13%, situación que no refleja una diferencia significativa en comparación con la estadística de otros países de la región.

De acuerdo con revisiones bibliográficas previas, se conoce que, en Estados Unidos y Europa, la infección por VHC se adquiere principalmente a través del abuso de drogas intravenosas o prácticas médicas deficientes en áreas del mundo con recursos limitados (51). Esta misma tendencia se mantiene en países de Latinoamérica, donde un estudio realizado en Brasil demostró que de todos los casos reportados de hepatitis entre el 2001 y 2012, el 30.3% de estos correspondió a infección por VHC; siendo el uso de drogas intravenosas la principal vía de transmisión en estos pacientes (30). Sin embargo, en el presente estudio el mayor porcentaje de infectados fue por transmisión sexual (41.9%), seguido de la vía parenteral por utilizar drogas intravenosas (15.1%) y trasplantados (5.4%). Los datos disponibles sugieren que el VHC puede transmitirse durante las relaciones sexuales, pero esto rara vez ocurre.

El reporte de los Centros para el Control de Enfermedades, emitido en agosto del 2021, informó que aproximadamente el 21% de la población HIV-positiva en Estados Unidos presenta coinfección con el virus de la hepatitis C. Por otra parte, en el presente estudio se demostró que el 18.3% de la población estudiada presentó

coinfección con VIH. Sin embargo, de acuerdo con un estudio francés publicado en el año 2019, demostró que la coinfección VIH-VHC no representa un riesgo elevado de carcinoma hepatocelular en comparación con la población con hepatitis C, esta tendencia esta asociada con la mejora en la eficacia del tratamiento antirretroviral (52).

Así mismo, solo el 10-15% de los pacientes infectados por el VHC tienen una infección autolimitada; en todos los demás, la infección es progresiva. Aproximadamente el 20% desarrollará cirrosis en dos décadas y otro 1 a 5% desarrollará cáncer de hígado en tres décadas. La progresión de la enfermedad es más común en alcohólicos, cirróticos y aquellos con una infección coexistente por VHB. Las personas que tienen una carga viral indetectable generalmente tienen un menor riesgo de desarrollar cirrosis y muerte (51). De los pacientes pertenecientes al estudio la cirrosis afectó al 14% de los pacientes con infección por VHC, siendo la más frecuente, seguido de la complicación de carcinoma hepatocelular que afectó al 12.9%. Se reportó muerte en el 11.8% de los pacientes con VHC. Cabe destacar que cada año más de 350.000 pacientes mueren por enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC y las tasas de mortalidad de los pacientes infectados por el VHC son tres veces más altas que las de la población general (53).

Se analizaron las manifestaciones extrahepáticas de los pacientes del grupo de estudio, el 11.8% padecía manifestaciones dermatológicas (Porfiria cutánea, liquen plano) al momento del estudio, 15.1% hematológicas, 23.7% endocrinas, 8.6% renales, 5.4% vasculares, 16.1% neuromusculares. La infección por VHC causa trastornos dermatológicos en el 17% de los pacientes. Las afecciones más comunes son la púrpura y el fenómeno de Raynaud. Se han asociado muchos otros trastornos

de la piel con la hepatitis C crónica (HCC), incluida la porfiria cutánea tardía (PCT), el liquen plano (LP) y el eritema acral necrolítico (54).

Aunque la crioglobulinemia puede ser causada por muchas infecciones y trastornos, se describe con mayor frecuencia entre los pacientes con VHC. En dos estudios, el 36-54% de los pacientes infectados por el VHC tenían crioglobulinas detectables y el 25% presentaba síntomas clínicos relacionados con la crioglobulinemia (53). Las principales manifestaciones clínicas incluyen vasculitis cutánea con púrpura palpable (18-33%), artralgia-mialgia (35-54%), neuropatía (11-30%), y las complicaciones renales, tales como glomerulonefritis (27%) (55).

Varios estudios clínicos han sugerido una asociación entre la infección crónica por VHC, la resistencia a la insulina (RI) y la diabetes mellitus (DM) al demostrar que los pacientes con HCC tienen un mayor riesgo de desarrollar DM en comparación con los individuos no infectados (56). Las observaciones epidemiológicas encontraron que la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se desarrolló en el 14,5-33% de los pacientes con HCC (57).

Antonelli *y col.* (58) informaron que la prevalencia de DM2 era mayor en pacientes con cirrosis relacionada con el VHC que en aquellos con cirrosis resultante de otras enfermedades hepáticas. Además, White *et al.* (59) mostraron que la HCC se asoció con un mayor riesgo de DM2 en comparación con los controles no infectados y con el virus de la hepatitis B (VHB). La disfunción tiroidea, que incluye tiroiditis crónica, hipotiroidismo e hipertiroidismo, se ha asociado con la infección por VHC (60).

La infección por VHC es un factor de riesgo independiente comprobado para el desarrollo de trastornos cardiovasculares y una mayor mortalidad cardiovascular, lo que impacta directamente en el pronóstico del paciente (61). La carga viral del VHC

se asoció de forma independiente con la aterosclerosis carotídea asintomática precoz, con un mayor riesgo de enfermedad arterial periférica (62). De acuerdo con este hallazgo, varios estudios mostraron un aumento de las tasas de mortalidad general y cardiovascular entre los pacientes con ARN del VHC detectable (62).

Hasta el 50% de los pacientes con HCC expresan manifestaciones neuropsiquiátricas, que incluyen polineuropatía periférica, manifestaciones del sistema nervioso central y manifestaciones neuropsicológicas / psiquiátricas (63).

En la enfermedad hepática crónica, hay inflamación y destrucción de los hepatocitos que conduce a la liberación de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), de ahí los altos niveles de estos marcadores en la sangre. Otros parámetros (ALP y GGT) de las pruebas de función hepática también aparecen elevados en condiciones colestásicas como la cirrosis biliar primaria. La AST y la ALT suelen estar elevadas de dos a tres veces el límite normal, pero los niveles normales de estos marcadores no descartan la cirrosis (64).

Las pruebas hepáticas anormales, que incluyen bilirrubina sérica, aminotransferasas y fosfatasa alcalina, afectan hasta al 30% de los pacientes de atención primaria (64,65). Estas anomalías pueden servir como señales tempranas de enfermedad hepática, y las directrices anteriores de la CDC (1998) identificaron una asociación positiva entre las elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) y la infección por VHC (66). A pesar de esta asociación, las pruebas de hepatitis C en respuesta a anomalías en las pruebas hepáticas han sido subóptimas (67,68).

Schreiner et al. en el año 2020 (69), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de un centro de salud entre el 2007 y 2016, donde evaluaron la asociación de la química hepática anormal y otros factores clínicos y demográficos con las pruebas de anticuerpos contra la hepatitis C (AC del VHC) en pacientes con

pruebas hepáticas persistentemente anormales (69). Clasificaron los pacientes con al menos 2 pruebas hepáticas anormales consecutivas y fueron clasificados según el patrón clínico de anomalía de la química hepática, incluidos los patrones colestásico, hepatocelular y mixto. Los investigadores encontraron que, de 4.512 pacientes con pruebas hepáticas anormales consecutivas, solo 730 (16%) se sometieron a la prueba de anticuerpo del VHC en el plazo de 1 año después de la segunda anomalía; en 81/730 (11%) se había detectado AC VHC. Un modelo de regresión logística reveló que se asociaron patrones mixtos (OR, 2,20; IC del 95%, 1,72-2,82) y hepatocelular (OR, 1,43; IC del 95%, 1,15-1,79) de anomalías en las pruebas hepáticas, el sexo femenino, el alcohol y el tabaco con mayores probabilidades de que se realicen pruebas de AC VHC. Los patrones hepatocelulares (OR, 7,51; IC del 95%: 2,18; 25,94) y mixtos (OR, 5,88; IC del 95%, 1,64-21,15) de anomalías en las pruebas hepáticas, el sexo masculino, la inscripción en Medicaid y el abuso de drogas y tabaco tuvieron mayores probabilidades de resultados positivos resultados de anticuerpos de VHC.

En pacientes con cirrosis avanzada y descompensada, los niveles de albúmina sérica son bajos debido a la reducción de la masa de hepatocitos y la pérdida debido a la enfermedad en sí y a múltiples intervenciones terapéuticas (70).

El hígado produce factores de coagulación, por lo que los pacientes con infección por HCV tienen coagulopatías y manifiestan o contribuyen a la fácil aparición de hematomas y hemorragias en el tracto gastrointestinal. Por tanto, los valores de TP / INR (vía intrínseca) y TPT (vía extrínseca) se prolongan (62).

Debido a la insuficiencia hepatocelular en la cirrosis, el nivel de albúmina desciende y aumenta el amoníaco, lo que causa ascitis y encefalopatía hepática. Este hallazgo se observa en los pacientes del presente estudio que fallecieron a causa de

falla hepática. La media de albúmina fue menor en pacientes que fallecieron. Existe una asociación entre los valores de albúmina y la muerte (p valor <0.05), los que fallecieron tuvieron valores más bajos de albúmina. La media de TPT entre los pacientes que fallecieron es mayor en los pacientes que murieron. Existe asociación entre el TPT prolongado y la muerte (p valor <0.05).

4.3. Limitaciones

El presente estudio exhibe ciertas limitaciones, como la ausencia de datos sobre genotipificación del virus de la hepatitis C, lo que dificulta la caracterización específica de esta patología. Además de no contar con registros específicos de las manifestaciones extrahepáticas que se presentan en esta enfermedad. A pesar de las limitaciones descritas con anterioridad, el presente trabajo, que se postula como tema de tesis de pregrado para la obtención del título de médico, presenta un perfil epidemiológico de las características clínicas de la infección por el virus de la hepatitis C en nuestro medio local.

CAPÍTULO 5

5.1. Conclusiones

Se concluye que la prevalencia de la infección por VHC en la población estudiada corresponde con los datos de la literatura científica publicada tanto a nivel mundial como en distintas partes de Latinoamérica.

La principal forma de transmisión del VHC corresponde a la transmisión sexual. A diferencia de lo demostrado en estudios previos donde se reporta el uso de drogas intravenosas como la primera vía de contagio de la enfermedad. Sin embargo, la coinfección con VIH se logró demostrar en menos de la cuarta parte de los pacientes con hepatitis C.

Así mismo se concluye que la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) fue la comorbilidad que se presentó con mayor frecuencia entre los pacientes con hepatitis C en el presente estudio. Esto se ve reflejado en diferentes estudios los cuales señalan a la infección por VHC como uno de los factores asociados en la presentación de DMT2 en comparación de aquellos quienes no presentan dicha enfermedad.

Los signos y síntomas más frecuentes en el cuadro clínico de la infección por VHC fueron mialgia, artralgia y fiebre. A pesar de que el cuadro clínico de la hepatitis C crónica es principalmente asintomático, y tal sintomatología se manifiesta en una gran variedad de cuadro clínicos. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes en la población estudiada fueron las manifestaciones endocrinológicas, hematológicas y las neuromusculares.

Finalmente, existe una asociación entre los valores de albúmina y TPT como pruebas de función hepática y los pacientes que fallecieron por carcinoma hepatocelular (CHC), reflejando niveles más bajos de albúmina y TPT prolongado en aquel grupo, en comparación con el grupo de pacientes sobrevivientes.

5.2. Recomendaciones

Continuar y ampliar los estudios de caracterización integral acerca de este problema de salud en Ecuador, aplicando métodos de diagnóstico molecular y genotipificación del virus, de tal forma que permita la implementación de un tratamiento etiológico oportuno y adecuado.

Realizar estudios a mayor escala que permitan obtener datos propios de la población, que conlleven al desarrollo de planes de prevención, promoción y tratamiento que mejoren la morbimortalidad de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky J-M, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Mar 2;3(1):17006.
2. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 14;22(34):7824–40.
3. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Re VL, Pineda JA, Macías J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*. 2016;65(1, Supplement):S33–45.
4. Mahmud S, Al Kanaani Z, Abu-Raddad LJ. Characterization of the hepatitis C virus epidemic in Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2019 Dec;19(1):809.
5. Dirchwolf M, Marciano S, Mauro E, Ruf AE, Rezzonico L, Anders M, et al. Clinical epidemiology of acute hepatitis C in South America: Acute Hepatitis C in South America. *J Med Virol*. 2017 Feb;89(2):276–83.
6. Alonso M, Gutzman A, Mazin R, Pinzon CE, Reveiz L, Ghidinelli M. Hepatitis C in key populations in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health*. 2015 Nov;60(7):789–98.
7. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology*. 2013;57(3):881–9.
8. Ko HM, Hernandez-Prera JC, Zhu H, Dikman SH, Sidhu HK, Ward SC, et al. Morphologic Features of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1–9.
9. Galicia-Moreno M, Monroy-Ramirez HC, Campos-Valdez M, Sanchez-Meza J,

- Sanchez-Orozco L, Armendariz-Borunda J. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus infection in Latin America: epidemiology, diagnosis and treatment. *Hepatoma Res* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2021 Sep 10];2020. Available from: <https://hrjournal.net/article/view/3444>
10. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon L de L. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Médica Bras Engl Ed*. 2011;57(1):105–10.
 11. Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):826–32.
 12. Páez Rodríguez O. Epidemiología de la hepatitis C en Latinoamérica. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;27.
 13. OMS, PAHO. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C [Internet]. World Health Organization. 2018. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/es/>
 14. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013.
 15. UEES. Líneas de Investigación de la UEES [Internet]. Centro de Investigaciones UEES. 2020. Available from: <https://www.uees.edu.ec/investigacion/lineas-de-investigacion.php>
 16. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 3. *J Viral Hepat*. 2015;22(S4):4–20.
 17. Lanini S, Easterbrook PJ, Zumla A, Ippolito G. Hepatitis C: global epidemiology

- and strategies for control. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):833–8.
18. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol.* 2016;65(1, Supplement):S2–21.
 19. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol.* 2014;61(1, Supplement):S3–13.
 20. Heim MH, Bochud P-Y, George J. Host – hepatitis C viral interactions: The role of genetics. *J Hepatol.* 2016;65(1, Supplement):S22–32.
 21. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C Virus Genotype 7, a New Genotype Originating from Central Africa. Loeffelholz MJ, editor. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):967–72.
 22. Kumar A, Rajput MK, Paliwal D, Yadav A, Chhabra R, Singh S. Genotyping & diagnostic methods for hepatitis C virus: A need of low-resource countries. *Indian J Med Res.* 2018 May;147(5):445–55.
 23. Nouroz F, Shaheen S, Mujtaba G, Noreen S. An overview on hepatitis C virus genotypes and its control. *Egypt J Med Hum Genet.* 2015 Oct 1;16(4):291–8.
 24. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of Hepatitis C Virus in Syringes: Implication for Transmission among Injection Drug Users. *J Infect Dis.* 2010;202(7):984–90.
 25. Gómez-Gutiérrez C, Chávez-Tapia NC, Ponciano-Rodríguez G, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of hepatitis C virus infection among patients undergoing haemodialysis in Latin America. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):807–14.
 26. Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus: from discovery to eradication in 40 years? *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):105–6.
 27. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-

- constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan 1;11(1):28–35.
28. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010;52(4):1497–505.
 29. Tovo P-A, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1382–92.
 30. Hanus JS, Ceretta LB, Simões PW, Tuon L. Incidence of hepatitis C in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48:665–73.
 31. Bugianesi E, Salamone F, Negro F. The interaction of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? *J Hepatol*. 2012;56:S56–65.
 32. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1090-1099.e1.
 33. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:34–34.
 34. Zibbell JE, Asher AK, Patel RC, Kupronis B, Iqbal K, Ward JW, et al. Increases in Acute Hepatitis C Virus Infection Related to a Growing Opioid Epidemic and Associated Injection Drug Use, United States, 2004 to 2014. *Am J Public Health*. 2018;108(2):175–81.
 35. Rosen HR. Chronic Hepatitis C Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2429–38.
 36. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 28;20(32):11033–53.

37. Carmona I, Cordero P, Ampuero J, Rojas A, Romero-Gómez M. Role of assessing liver fibrosis in management of chronic hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(10):839–45.
38. Heim MH, Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections. *J Hepatol.* 2014;61(1, Supplement):S14–25.
39. Jukić LV, Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. *Update on Hepatitis C [Internet]*. Rijeka: IntechOpen; 2017. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.70728>
40. Easterbrook PJ. Who to test and how to test for chronic hepatitis C infection – 2016 WHO testing guidance for low- and middle-income countries. *J Hepatol.* 2016;65(1, Supplement):S46–66.
41. McGibbon E, Bornschlegel K, Balter S. Half a Diagnosis: Gap in Confirming Infection among Hepatitis C Antibody-positive Patients. *Am J Med.* 2013;126(8):718–22.
42. Poynard T, Ledinghen V de, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol.* 2012;56(3):541–8.
43. Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Munteanu M, Merrouche W, et al. Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®). *J Hepatol.* 2014;60(4):706–14.
44. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard P-H, Bail B le, Merrouche W, et al. Noninvasive Tests for Fibrosis and Liver Stiffness Predict 5-Year Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140(7):1970-1979.e3.

45. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, et al. Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Noninvasive Diagnosis by Means of Real-time Tissue Elastography—Establishment of the Method for Measurement. *Radiology*. 2011;258(2):610–7.
46. Liao R, Fu Y-P, Wang T, Deng Z-G, Li D-W, Fan J, et al. Metavir and FIB-4 scores are associated with patient prognosis after curative hepatectomy in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study at two centers in China. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8(1):1774–87.
47. Meer AJ van der, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol*. 2017;66(3):485–93.
48. Zekri A-RN, Bahnassy AA, Abdellateif MS. The Molecular Background Associated with the Progression of Hepatitis C to Hepatocellular Carcinoma. In: Shahid I, editor. *Hepatitis C [Internet]*. Rijeka: IntechOpen; 2018. Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.76763>
49. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. *Gastroenterology*. 2017;152(1):142-156.e2.
50. Galati G, Muley M, Viganò M, Iavarone M, Vitale A, Dell'Unto C, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection: literature review and risk analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Jul 3;18(7):603–10.
51. Mukhtar NA, Ness EM, Jhaveri M, Fix OK, Hart M, Dale C, et al. Epidemiologic

- features of a large hepatitis C cohort evaluated in a major health system in the western United States. *Ann Hepatol.* 2019 Mar;18(2):360–5.
52. Kronfli N, Bhatnagar SR, Hull MW, Moodie EEM, Cox J, Walmsley S, et al. Trends in cause-specific mortality in HIV–hepatitis C coinfection following hepatitis C treatment scale-up. *AIDS.* 2019 May 1;33(6):1013–22.
 53. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28;7(X):1–11.
 54. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int.* 2016 May;10(3):415–23.
 55. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection Beyond the Liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1017–29.
 56. Wang C-S, Wang S-T, Yao W-J, Chang T-T, Chou P. Hepatitis C Virus Infection and the Development of Type 2 Diabetes in a Community-based Longitudinal Study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jun 7;166(2):196–203.
 57. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R. Glucose Abnormalities in Patients with Hepatitis C Virus Infection: Epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Care.* 2006 May 1;29(5):1140–9.
 58. Antonelli A. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology.* 2003 Sep 16;43(2):238–40.
 59. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008 Nov;49(5):831–44.
 60. Mao X-R, Zhang L-T, Chen H, Xiao P, Zhang Y-C. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients. *Exp Ther Med.* 2014 Jul;8(1):133–40.

61. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, Arcaini L, Roccatello D, Antonelli A, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016 Dec;15(12):1145–60.
62. Lee M-H, Yang H-I, Lu S-N, Jen C-L, You S-L, Wang L-Y, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):469–77.
63. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis*. 2012 Apr;221(2):496–502.
64. Schreiner AD, Mauldin PD, Moran WP, Durkalski-Mauldin V, Zhang J, Schumann SO, et al. Assessing the Burden of Abnormal LFTs and the Role of the Electronic Health Record: A Retrospective Study. *Am J Med Sci*. 2018 Jun;355(6):537–43.
65. Bian J, Schreiner AD, Zhang J, Schumann SO, Rockey DC, Mauldin PD, et al. Associations of Race with Follow-up Patterns After Initial Abnormal Liver Tests in Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2018 Oct;33(10):1618–20.
66. Drainoni M-L, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL, et al. Effectiveness of a Risk Screener in Identifying Hepatitis C Virus in a Primary Care Setting. *Am J Public Health*. 2012 Nov;102(11):e115–21.
67. Smith BD, Yartel AK. Comparison of Hepatitis C Virus Testing Strategies. *Am J Prev Med*. 2014 Sep;47(3):233–41.
68. Helsper C, van Essen G, Frijling BD, de Wit NJ. Follow-up of mild alanine aminotransferase elevation identifies hidden hepatitis C in primary care. *Br J Gen Pract*. 2012 Mar;62(596):e212–6.

69. Schreiner AD, Bian J, Zhang J, Haulsee ZM, Marsden J, Durkalski-Mauldin V, et al. The Association of Abnormal Liver Tests with Hepatitis C Testing in Primary Care. *Am J Med.* 2020 Feb;133(2):214-221.e1.
70. Jagdish RK, Maras JS, Sarin SK. Albumin in Advanced Liver Diseases: The Good and Bad of a Drug! *Hepatology.* 2021 Mar 27;hep.31836.

ANEXOS

AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO PARA LLEVAR A CABO TRABAJO DE TITULACIÓN.

Guayaquil, _____ 24 de febrero del 2021 _____

Dr. _____ Luis Daniel Calle Loffredo _____
Coordinador General de Investigación
Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
Guayaquil

Yo, _____ Ruben Alexander Riera Pazmiño _____, con CI _____ 1206528729 _____, estudiante de la Universidad _____ "UEES" Universidad de Especialidades Espíritu Santo _____, de la carrera _____ Medicina _____ solicito ante Ud. me conceda el permiso para realizar mi trabajo de titulación _____ "CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, VIROLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO, PERIODO 2015-2019." _____, en las instalaciones del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.

Toda la información obtenida será con fines de mi trabajo de titulación y será almacenada con absoluta confidencialidad.

Me comprometo a entregar un ejemplar del trabajo de investigación final, impreso y en CD, luego de haber sido presentado y calificado por la Universidad.

Saludos cordiales

Firma _____

Nombre _____ Ruben Alexander Riera Pazmiño _____

CC _____ 1206528729 _____

Email _____ rubenriera@uees.edu.ec _____

Teléfono _____ 0992092898 _____

19-MARZO-2021
Maldonado
Maldonado
Maldonado