

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

EVOLUCION NATURAL DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACION
HEMOFILIA ADULTO DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI Y EL
HOSPITAL JOSÉ MARÍA CABRAL Y BÁEZ, ENERO 2018-DICIEMBRE 2019.



UNPHU
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:
HEMATOLOGÍA MÉDICA.

Sustentante:

Dra. Joanne Altagracia de Los Milagros Taveras Ortega

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Doralisa Ramírez

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad del sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO.

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	1
I.2. Justificación	3
II. Planteamiento del problema	4
III. Objetivos	5
III.1. General	5
III.2. Específicos	5
IV. Marco teórico	6
IV.1.1. Virus de la hepatitis C	6
IV.1.2. Genotipo viral	6
IV.1.3. Factores de riesgo y vía de transmisión del VHC	7
IV.1.4. Estructura y genoma del VHC	8
IV.1.5. Heterogeneidad genética del VHC	9
IV.1.6. Ciclo viral del VHC	10
IV.1.7. Historia Natural de la Infección por el VHC	12
IV.1.8. Respuesta antiviral innata	13
IV.1.9. Respuesta adaptativa antiviral	15
IV.1.9.1. Respuesta humoral	15
IV.1.9.2. Respuesta celular	16
IV.1.10. Respuesta celular adaptativa durante la infección aguda por el VHC	17
IV.1.10.1. Respuesta celular adaptativa durante la infección crónica por VHC	17
IV.1.11. Epidemiología del HCV	18
IV.1.2. Hemofilia	19
IV.1.2.1. Definición	19
IV.1.2.2. Historia	21
IV.1.2.3. Etiología de la hemofilia	22

IV.1.2.4. Epidemiología de la hemofilia	23
IV.1.2.5. Clasificación de la hemofilia	25
IV.1.2.6. Inhibidores en hemofilia	26
IV.1.2.7. Identificación de casos de VHC	26
IV.1.2.8. Valoración de la gravedad de la enfermedad hepática	27
IV.1.2.9. Tratamiento de la infección crónica por VHC con interferón pegilado y ribavirina	28
IV.1.10. Profilaxis en hemofilia	29
IV.1.2. Tratamiento de la hemofilia	30
IV.1.2.1. Principios generales del tratamiento	31
IV.1.3. Pacientes coinfectados con VIH/VHC	33
V. Operacionalización de las variables	35
VI. Material y Métodos	36
VI.1. Tipo de estudio	36
VI.2. Demarcación geográfica	36
VI.3. Universo	36
VI.4. Población	36
VI.5. Muestra	37
VI.6. Criterios de inclusión	37
VI.7. Criterios de inclusión	37
VI.8. Instrumento de recolección de datos	37
VI.9. Procedimiento.	37
VI.10. Tabulación y análisis	38
VI.11. Aspectos éticos	38
VII. Resultados	39
VIII. Discusión	47
IX. Conclusiones	48
X. Recomendaciones	49
XI. Referencias	50
XII. Anexos	56
XII.1. Cronogramas	56

XII.2. Instrumento de recolección de los datos	57
XII.3. Costos y Recursos	58
XII.4. Evaluación	59

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios

Por todas las bendiciones recibidas el poder disfrutar y compartir con quien amamos.

A mis profesores

Quienes ayudaron en mi formación académica, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Universidad Católica Nordestana, Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

A la Dra. Doralisa Ramírez

Asesora y motor de este trabajo de tesis.

Especial agradecimiento a los guerreros hemofílicos y otros trastornos de la Coagulación, Fundación de Apoyo al Hemofílico, Centro de Atención Adultos con Hemofilia, Hospital Docente Padre Billini, Servicio de Gastroenterología, Programa Hígado e inflamatoria (HDPB) por el interés brindado y apoyo a nuestro proyecto.

No ha sido un proceso fácil, pero he disfrutado cada momento, este proyecto de investigación, me demostró que puedo lograr metas, cumplir objetivos para lograr el éxito.

La sustentante.

DEDICATORIAS

A mi madre

Que con su ejemplo aprendí que servir a los demás es un privilegio.

A mis hijos Rafael Eduardo, Tomás Eduardo y Paola Castro,

Ellos son mi motivo para seguir adelante.

Dra. Joanne Altagracia de Los Milagros Taveras Ortega

RESUMEN

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y transversal, evolución natural de la Hepatitis C en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019. El universo estuvo compuesto por todos los pacientes. Todos los pacientes de la Hepatitis C en la población hemofilia adulto. El 37.5 por ciento de los pacientes tenía una edad entre 30 a 39 años. El 87.5 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino. El 75.0 por ciento de los pacientes presentaron factor VIII (A). El 62.5 por ciento de los pacientes presentaron un grado de hemofilia severo. El 100 por ciento de los pacientes presento VCH positivo. El 91.7por ciento de los pacientes presenta la carga viral detectada. El 37.5 por ciento de los pacientes los trataron con Sofosbuvir. El 58.3 por ciento de los pacientes no se le detectó carga viral después del tratamiento.

Palabras clave: evolución, natural, hepatitis c, población, hemofilia, adulto.

ABSTRACT

The realization of an observational, descriptive and transverse investment, the natural evolution of Hepatitis C in the adult hemophilia of the Hospital Docente Padre Billini and the Hospital of José María Cabral and Báez, will take place from December 2018 to December 2019. All patients of Hepatitis C are adults with hemophilia. El 37.5 per cent of the ten ancient palaces is between 30 and 39 years old. El 87.5 per cent of the ancient men eran del sexo masculino. El 75.0 per cent of ancient scientists present factor VIII (A). El 62.5 per cent of all ancient scientists present a degree of hemophilia. El 100 for the present day VCH positivo. El 91.7por centenary of the ancient scientists present the carga viral detection. El 37.5 for cents of ancient pagans with Sofosbuvir. El 58.3 per cent of the ancient scientists did not detect viral carga carcinogens.

Key words: evolution, natural, hepatitis c, population, hemophilia, adult.

I. INTRODUCCIÓN

La infección por el VHC contraída a partir de concentrados de factor durante los años setenta y a principios de los ochenta constituye un problema de salud relevante en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios. Un importante número de pacientes ha sido infectado con el VHC a través de la administración de concentrados de factor provenientes de lotes de sangre, de crioprecipitado o de plasma fresco congelado.

Cerca del 20 por ciento de los pacientes elimina de manera natural su infección por el VHC. Los pacientes que no eliminan el virus desarrollan una infección crónica. La inflamación crónica del hígado puede dar lugar a fibrosis hepática de evolución lenta y a enfermedad hepática de importancia clínica durante un seguimiento prolongado.¹

Por lo menos 30 por ciento de los pacientes con trastornos de la coagulación e infección crónica ha presentado fibrosis progresiva que desemboca en cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular que puede requerir trasplante de hígado.

Un número importante de pacientes con trastornos de la coagulación está coinfectado con el VHC y con el VIH. La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha revolucionado el pronóstico de la infección por VIH, de manera que la infección por el VHC ha cobrado una importancia clínica mayor, dado que la enfermedad hepática es ahora la principal causa de muerte en pacientes coinfectados con VIH/VHC.

El principal objetivo del tratamiento contra el VHC es erradicar el virus y prevenir la evolución de la enfermedad. De manera ideal, la cura debería lograrse antes de la aparición de la cirrosis, no solo para evitar la evolución a enfermedad hepática terminal, sino también para reducir el riesgo de CHC.

I.1. Antecedentes

Zoulim Fabien, Bailly François, (2012). Realizaron un estudio donde la infección por virus de la hepatitis C (VHC) es común en pacientes con hemofilia. Como en otros pacientes, su historia natural se caracteriza por la evolución de la enfermedad hacia la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (CHC). Muchos pacientes con

trastornos de la coagulación hereditarios infectados con el VHC también lo están con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual es un factor de evolución más rápida hacia la enfermedad hepática. En años recientes se han logrado considerables avances en el tratamiento de la hepatitis C mediante el desarrollo de herramientas no invasoras para valorar el estadio de fibrosis hepática, tales como el Fibrosa y los biomarcadores. Con estas herramientas, ahora es posible pronosticar con buen grado de precisión el estadio de la enfermedad hepática y tomar decisiones de tratamiento.²

El panorama de la terapia antiviral ha evolucionado rápidamente, particularmente en el caso de pacientes infectados con el genotipo 1 (G1) del VHC. Recientemente se aprobó la terapia triple con interferón, ribavirina e inhibidores de la proteasa, y los resultados de los ensayos clínicos muestran un claro beneficio agregado en términos de respuesta virológica sostenida (RVS) en pacientes sin tratamiento previo, en comparación con la terapia combinada interferón-ribavirina. No obstante, los resultados son menos prometedores en pacientes cirróticos que no respondieron a una terapia anterior, con una tasa mayor de efectos secundarios y una tasa menor de respuesta virológica en pacientes calificados como de respuesta nula a la terapia a base de interferón (IFN). Actualmente se están realizando ensayos clínicos con la terapia triple en pacientes coinfectados con VHC/ VIH. Asimismo, actualmente se está valorando un nuevo régimen sin IFN, basado en la combinación de antivirales de acción directa, en pacientes infectados con los genotipos 1 y no 1 del VHC. Estos avances ofrecen nuevas esperanzas para el tratamiento de la hepatitis C crónica, incluso en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios.

García Chávez Jaime, Majluf Cruz Abraham. (2013). Realizaron un estudio donde la hemofilia es una enfermedad devastadora de origen genético, recesiva y ligada al cromosoma X, en el cual se encuentran los genes que codifican los factores hemostáticos VIII y IX. Algunas mutaciones específicas de estos genes condicionan la aparición de la hemofilia A (HA) o B (HB). Ya que la hemofilia está ligada al cromosoma X con un patrón recesivo, solo se manifiesta en los varones, aunque las mujeres son las portadoras. En México se estiman casi 6,300 casos. De los registros de otros países sabemos que las diferencias en el acceso al tratamiento condicionan

distintos patrones de evolución de los enfermos. Es oportuno resaltar que, mundialmente, solo 30% de los pacientes reciben un tratamiento óptimo. La hemofilia limita todos los aspectos de su vida, y a pesar de su prevalencia baja impacta duramente los sistemas de salud. La profilaxis primaria es el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave, ya que disminuye la hemorragia articular, mejora la calidad de vida y quizá reduce el riesgo de desarrollar inhibidores. En el adulto el dilema es cómo aplicar profilaxis óptima al menor costo posible. Esta revisión aborda aspectos generales de la hemofilia con énfasis en el diagnóstico y tratamiento.³

I.2. Justificación

La Fundación Apoyo al Hemofílico (FAHEM) es miembro de la Federación Mundial de Hemofilia en República Dominicana dedicada a educar y apoyar a los hemofílicos y otros trastornos de la coagulación. Conociendo la incidencia del virus VHC hepatitis C en la población hemofílica a nivel mundial los cuales en los años 80 y 90 recibieron transfusiones sanguíneas y productos de la coagulación contaminados esto nos sirvió de motivación para iniciar un programa en el Centro de atención Adultos Hospital Docente Padre Billini, Fundación de Apoyo al Hemofílico y servicio Gastroenterología dirigido a orientación, detección, diagnóstico de portadores de Hepatitis C.

Conociendo los factores de riesgo a los que están expuestos los que conviven con esta enfermedad y el deterioro de la salud y por ende su calidad de vida. Los hemofílicos y otros trastornos de coagulación son manejados en los centros de Atención Adultos con Hemofilia Hospital Docente Padre Billini y Hospital José María Cabral y Baez, este programa cuenta con la colaboración del Servicio de Gastroenterología enfermedades inflamatorias e hígado para su evaluación y posterior tratamiento

En esta investigación se identifican algunas características clínicas y los factores que influyen en la sobrevida de las personas con hemofilia para que los profesionales de la salud y todos los involucrados en la atención de estas personas reconozcan esta patología y los factores que influyen en su sobrevida, de tal forma que les permita actualizarse, capacitarse, establecer protocolos y programas de intervención

para brindar una atención integral con una detección precoz, un diagnóstico preciso de la hepatitis y a la vez esta tenga un seguimiento epidemiológico para beneficiar a todas las personas que adquieren esta entidad y puedan tener una plena integración social con buena calidad de vida.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hepatitis C es un problema de salud pública mundial que afecta a más de 185 millones de personas, de las cuales aproximadamente 350,000 mueren cada año. Cuando es crónica, la hepatitis C es una enfermedad progresiva y un tercio de los infectados eventualmente sufrirán cirrosis o carcinoma hepatocelular.

A pesar de la alta prevalencia de infección, la mayoría de las personas no lo saben. A diferencia de otras enfermedades virales crónicas, el tratamiento actual para la hepatitis C cura la infección en más del 95% de los casos.

La curación de la infección previene o detiene la progresión de la enfermedad hepática a cirrosis y carcinoma hepatocelular, lo que ocurrirá con mayor frecuencia si el tratamiento se administra antes.⁴

El paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) puede haber aprendido de diferentes maneras. Uno de los más comunes ha sido donar sangre y darse cuenta de que tiene el anticuerpo positivo contra el VHC; Otra posibilidad es que si el sujeto tiene antecedentes de haber recibido una transfusión de sangre o derivados antes de 1995 y si realiza una prueba de anticuerpos contra el VHC, esto puede ser positivo; Otra posibilidad es que el sujeto vaya a un examen clínico y encuentre alteraciones en las pruebas de función hepática, o alteraciones en el hemograma, como la plaquetopenia, que sugieren enfermedad hepática crónica, que comienza el estudio del paciente.

Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, los adictos intravenosos o intranasales o las comunidades carcelarias tienen un riesgo significativamente mayor de coinfectarse con el virus de la hepatitis C.

¿Cuál la evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019.

III.2. Específicos

1. Determinar la edad de los pacientes con la hepatitis c en la población hemofilia.
2. Determinar el sexo de los pacientes con hepatitis c en la población hemofilia.
3. Identificar las características personales y clínicas de las personas con hemofilia en el período de estudio.
4. Determinar el estado civil de los pacientes con hepatitis c en la población hemofilia.
5. Identificar los principales factores de riesgo y modos de transmisión del virus de la hepatitis c.
6. Identificar alteraciones en estudios bioquímicos que permitan sospechar infección por virus de hepatitis c.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. El virus de la hepatitis C

El valor estimado de individuos infectados por el VHC a nivel mundial, basados en la positividad de los anticuerpos anti-VHC, es del 1.9%, entre 130-150 millones de personas. Sin embargo, ya sea por eliminación espontánea o como resultado del tratamiento, solo el 71%, es decir, 62.5-79.4 millones de personas son virémicos positivos para el ARN del VHC. En 2016, la OMS en la 69ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó eliminar la infección por VHC para el 2030, con una reducción del 90% de nuevos casos de hepatitis C crónica, del 65% de muertes por hepatitis C, y alcanzar un 80% de cobertura en el tratamiento a las personas elegibles con hepatitis C crónica.⁵

Sin embargo, la disponibilidad de datos globales robustos es una limitación, ya que, solo un 29% de los casos reportados proceden de los países más afectados con bajos recursos.

La infección por el VHC tiene una distribución universal, aunque su prevalencia es variable en función del área geográfica, siendo las regiones más afectadas el este y el sur de Asia y el norte y el oeste de África, relacionadas a infecciones debidas a causas iatrogénicas, mientras que el 67% de las infecciones por VHC en el mundo se deben a la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP).⁶ La distribución por edades de la población infectada por el VHC se correlaciona con la fuente primaria de infección. Así, en países donde el factor de riesgo es la ADVP, la edad media de infección es de 30 años; mientras que en los países con mayoría de infecciones debidas a causas iatrogénicas, la edad está entre 50-60 años.⁷

II.1.2. Genotipo viral

A través de árboles filogenéticos con las secuencias de los nucleótidos, el VHC se ha dividido en 7 genotipos (G) que comprenden a su vez 67 subtipos confirmados, 20 asignados provisionalmente y 21 aun sin asignación, identificados con letras minúsculas. Los genotipos presentan una homología aproximadamente del 66-69% entre sí, mientras que los subtipos de un 77-80%.⁸ La distribución genotípica del VHC muestra una compleja distribución geográfica según la región. Esta distribución

refleja la epidemiología, las diferentes vías de transmisión, las migraciones y la respuesta al tratamiento. Los genotipos 1, 2 y 3 son los responsables del 90% de las infecciones por VHC en Asia, Caribe, Europa, América del Norte, Sudamérica y Australia; siendo el genotipo 1b el más en Sudáfrica, el genotipo 6 en el sudeste asiático, y el genotipo 7 aislado de inmigrantes africanos en Canadá.

Globalmente, el G1 es el predominante con un 49.1% del total de infecciones, seguido por el G3 con un 17.9%, el G4 con un 16.8%, el G2 con un 11%, el G5 con un 2%, el G6 con un 1.4% y el G7 junto a los no bien definidos con el 1.8% restante. Esta distribución tiene implicaciones en los requisitos para el tratamiento, ya que los fármacos pangénóticos son la clave para los países con menores ingresos, donde el G1 representa menos de la mitad de todas las infecciones.

En cuanto a la distribución genotípica en España, el último análisis del estudio GEHEP con datos del 2000-2015, sugiere que el genotipo 1 sigue siendo el predominante. Sin embargo, hay una tendencia decreciente del subtipo 1b; una disminución del genotipo 3 quizás debido a los efectos de los nuevos tratamientos; y la detención de la propagación del genotipo 4, probablemente por las medidas de control tomadas en la mayoría de los coinfectados VIH/VHC y la menor eficiencia en la transmisión por vía sexual. La mayor prevalencia del subtipo 1a y los genotipos 3 y 4 se observó en los jóvenes y ADVP.⁹

II.1.3. Factores de riesgo y vía de transmisión del VHC

El VHC se transmite por vía percutánea, hemoderivados, causas iatrogénicas, ADVP, vía materno-fetal y transmisión sexual. Esta última es la menos frecuente, excepto en el caso de hombres que mantiene sexo con hombres (HSH) sin protección. En estos casos, conlleva prácticas de alto riesgo con el deterioro de la barrera de la mucosa, jugando un papel relevante en las nuevas transmisiones del VHC. Los HSH infectados por VIH con un comportamiento sexual de alto riesgo se han asociado a un amplio "transmission bottleneck", definido por el número de virus genéticamente distintos que pueden ser transmitidos durante el acto sexual, con un riesgo 3 veces mayor de adquirir el VHC.¹⁰

En los últimos años, la incidencia de nuevas infecciones por el VHC ha disminuido en un 83%, entre 157.000 y 315.000 nuevos casos al año. Sin embargo, complicaciones derivadas de la hepatopatía crónica como la cirrosis, el carcinoma hepatocelular (CHC), fallo hepático y/o muerte relacionada con el hígado han aumentado entre 1990 y 2013 de 31.7 a 42.5 millones de afectados, y seguirán en dicha tendencia, ya que la población infectada con VHC progresa, hasta la enfermedad hepática en etapa tardía, en ausencia de tratamiento y programas de detección universales. Además, la infección por VHC se asocia con numerosas manifestaciones extrahepáticas que mejoran tras alcanzar una respuesta viral sostenida (RVS) con el tratamiento.¹¹

II.1.4. Estructura y genoma del VHC

El VHC es un virus de la familia Flaviviridae, del género Hepacivirus. Los viriones de VHC presentan un tamaño de 45-65nm con envuelta formada por una bicapa lipídica donde se anclan dos glicoproteínas (gp35 y gp76) envolviendo la nucleocápside no icosaédrica, cuyo genoma es una única cadena de ARN de polaridad positiva de 9.6kb con un único marco de lectura abierto (ORF, del inglés Open Reading Frame) que codifica para una larga poliproteína de 3.010 aminoácidos flanqueada en ambos extremos 5' y 3' por dos regiones no codificantes (NTR), junto a los elementos reguladores en cis (CREs, del inglés cis-acting replication elements) en los NTR y en la secuencia del gen NS5B de la ARN polimerasa ARN-dependiente.

La traducción del ORF es dependiente de un sitio interno de iniciación (IRES) en la región 5' UTR, que interactúa directamente con la subunidad 40S ribosomal. La poliproteína viral se fragmenta co- y post-traduccionalmente, por proteasas del hospedador (signalasas y peptidasas) generando 3 proteínas estructurales (núcleo, E1 y E2) y por serin-proteasas virales para las 7 no estructurales o NS (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).¹²

El primer corte lo realiza una proteasa del hospedador en los primeros 191 aminoácidos del extremo N-terminal de la región estructural dando lugar a las proteínas de la cápside, con capacidad de unirse al ARN viral con una secuencia de aminoácidos altamente conservada entre los diferentes aislados virales. A

continuación se procesan las glicoproteínas de la envuelta E1 y E2, las cuales sirven para la fijación del virus y su entrada a la célula diana. La proteína E2 tiene dos zonas hipervariables HVR1 y HVR2 que permiten al virus escapar del sistema inmune y son las responsables de la aparición de infecciones persistentes y de los fracasos en el desarrollo de una vacuna profiláctica basada en las proteínas virales. Se postula como posible diana de anticuerpos neutralizantes.¹³

Las proteínas NS procesados por las serin-proteasas virales son una pequeña proteína de membrana (p7) y seis proteínas enzimáticas (NS2 a NS5). La viroporina p7, es un canal de iones capaz de formar poros en la membrana celular promoviendo la infectividad del virus. NS2 es una autoproteasa que inhibe la apoptosis y modula la transcripción de genes, pierde su actividad tras la escisión de NS3 y es rápidamente degradada por el proteasoma.

NS3 es una proteína multifuncional con acción serin-proteasa en el dominio N-terminal y helicasa/NTPasa en el dominio C-terminal. NS4A, actúa como cofactor de la NS3 serin-proteasa, mientras que NS4B, sirve de anclaje al complejo de replicación, inhibe la síntesis celular y modula la actividad RpRd. NS5A tiene su papel como mediador en la interacción con proteínas celulares como con el dominio catalítico de la proteín-quinasa PKR a través de su región determinante para la sensibilidad al interferón (ISDR), implicada en la resistencia al tratamiento con interferón; regulando la replicación y el ensamblaje viral. NS5B tiene actividad ARN polimerasa ARN-dependiente y codifica la región esencial para la replicación genómica de los replicones.

II.1.5. Heterogeneidad genética del VHC

La gran variabilidad genética del VHC entre sus secuencias genómicas da lugar a variantes intergenómica, dando lugar a los genotipos y subtipos; e intragenómica, dando lugar a las diferentes especies. El alto grado de heterogeneidad genética y la rápida dinámica de infección, son consecuencias de la baja fidelidad de la ARN-polimerasa dependiente de ARN responsable de la replicación viral y la alta cinética de replicación durante el ciclo viral.

La tasa de producción viral es de 1012 viriones al día (de 10 a 100 viriones por célula al día), con una vida media del virus en sangre de 2.7h. La frecuencia media de alteraciones de nucleótidos en el ARN del VHC se estima entre $1.46-1.96 \times 10^3$ sustituciones por nucleótido por año. De este modo, es fácil comprender como la elevada tasa de variación genética del VHC dentro de un mismo individuo genera la presencia simultánea de diferentes variantes virales estrechamente relacionados con una homología superior a los 98%, denominadas cuasi especies. Estas variantes virales permiten a la población viral dominante, mediante la selección clonal, eludir la respuesta inmune ejercida por el huésped y progresar a la cronicidad de la infección, y tiene consecuencias directas sobre la respuesta al tratamiento y la aparición de resistencias.¹⁴

II.1.6. Ciclo viral del VHC

Las partículas virales de VHC se asocian con lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés Low Density Lipoprotein), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, del inglés Very Low Density Lipoprotein), y apolipoproteínas B (APOB), C (APOC) y E (APOE) del huésped formando las lipoviripartículas (LVP). De modo que las LVP actúan a modo de ligando del receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL) para evadir la respuesta humoral y permitir la unión y entrada del VHC.¹⁵

En la unión viral a la superficie celular, en el paso inicial de acoplamiento las LVP interaccionan con baja afinidad con factores no específicos como los glicosaminoglicanos (GAG) y el rLDL.

A continuación en el proceso de unión las partículas virales interactúan con receptores de entrada específicos. En primer lugar con el receptor Scavenger ('receptor escoba') tipo 1 clase B (SR-B1), que facilita la unión de las glicoproteínas de la envuelta viral con la tetraspanina CD, estrechamente unida a la proteína claudin-1 (CLDN1) para formar el complejo multireceptor esencial para la entrada del VHC, regulado probablemente por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor de efrina tipo A2 (EphA2) y la GTPasa HRas.

Después de la interacción con el complejo CD81/CLDN1, el VHC interactúa con la proteína ocludina (OCLN), también estrechamente unida al complejo receptor. La

difusión de membrana de CD81, regula la entrada de la LVP. Otras moléculas como el receptor de transferrina (Ttf), la tetraspanina CD63 y el transportador del colesterol Nieman-pick C1-like1 (NPC1L1), éste localizado en los conductos biliares (BC), se ha demostrado su participación en la unión VHC-hepatocito, pero sus mecanismo aún no están claros. Los complejos formados por los receptores estrechamente unidos parece que permiten la transmisión directa célula-célula, ofreciendo una ruta de evasión de los anticuerpos neutralizantes.

A continuación, el virus se internaliza por endocitosis mediada en un proceso pH dependiente. Se produce la fusión de membranas viral y endosomal, se cree que favorecida por la glicoproteína E1 de la envuelta que actúa como fusógeno, para liberar el genoma viral al citosol, donde el ARN genómico de cadena positiva sirve como ARNm para la síntesis de la poliproteína.

La poliproteína precursora se traduce en esférulas membranosas del retículo endoplásmico, donde se generan las proteínas estructurales y las NS, a partir de la región no traducida 5' del VHC, la cual contiene el IRES que controla la traducción del ORF del VHC126 A B C D.

La replicación es catalizada por NS5B, jugando también la NS5A un papel importante en la regulación de la replicación del virus. La NS5A está involucrada en la unión del ARN y en el balance entre la replicación y las últimas etapas del ciclo viral dependiendo de su estado de fosforilación. Además, la helicasa-NTPasa NS3 es la encargada de separar las nuevas secuencias de ARN de las hebras molde, desenrollar las estructuras secundarias del ARN y desplazar las proteínas de unión a ARN. La proteína de membrana NS4B cataliza los cambios conformacionales reordenando la membrana dando lugar a la formación de la "membranous web" o complejo de replicación del VHC.¹⁶

Las hebras de polaridad positiva sirven de molde para la síntesis de un intermedio de polaridad negativa, que son empleadas para producir las nuevas cadenas de polaridad positiva para la posterior traducción en poliproteína, intermedios de replicación o ensamblaje de nuevos viriones. Varios factores del huésped parecen estar implicados en la síntesis del VHC, tales como la ciclofilina A (peptidilprolyl isomerasa A) que se une a NS5A y NS5B, el micro ARN-122 (mir122) que se une a

dos regiones conservadas de IRES necesarios para una la replicación y estabilización del ARN, así como la fosfatidilinositol 4- quinasa III α o las vías de biosíntesis de ácidos grasos y colesterol.¹⁷

El ensamblaje y la liberación de la partícula viral está regulado por las biogénesis de las VLDL generándose viriones como LVP. La proteína del núcleo madura (core) se relocaliza del RE a las gotitas lipídicas citoplasmáticas (cLDs, del inglés cytoplasmic lipid droplets) por la interacción de NS5A con la diacilglicerol aciltransferasa-1 (DGTA-1) para formar nucleocápsides cargadas con ARN.

Las nucleocápsides se transfieren a gotitas de lípidos luminal (luLDs, del inglés luminal lipid droplets) precursores de las VLDL que contienen APOB para formar las LVP que también adquieren APOE y APOC y por gemación al salir del RE adquieren la envuelta lipídica. Finalmente, el virión como LVP es liberado por la ruta de secreción mediada por el aparato de Golgi. En la coordinación del ensamblaje se encuentran implicadas las proteínas p7, NS2 y NS3-NS4A. La interacción de la proteína core con el ARN viral, parece que actúa como interruptor apagando el proceso de traducción/replicación y encendiendo el de ensamblaje.¹⁸

II.1.1.7.Historia Natural de la Infección por el VHC

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa del huésped que inicialmente detecta la infección por el VHC. Este proceso se activa de forma intrínseca cuando los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) dentro de la célula infectada perciben el virus como no propio desencadenando la activación de cascadas de señalización para suprimir la replicación viral y la propagación a otras células. Sin embargo, esta primera línea de defensa no es suficiente y es necesario que orqueste la respuesta inmune adaptativa frente a la infección.

Aproximadamente el 20-30% de las personas que están infectadas con el VHC aclaran espontáneamente el virus durante la fase aguda de la infección, mientras que el 70-80% desarrollan una infección crónica a lo largo de toda la vida. Los mecanismos implicados en estas diferencias aún no se conocen completamente, pero reflejan la compleja interacción entre el virus y el huésped, donde la importancia de la inmunidad innata en el control de la infección viral ante muchos virus,

incluyendo el VHC, esta incrementada por los mecanismos de evasión que han desarrollado los virus.

II.1.1.8. Respuesta antiviral innata

El VHC puede ser detectado por las tres clases de PRRs, los receptores RIG-I (receptores del gen I inducible por el ácido retinoico), los receptores tipo toll (TLR) y el dominio de oligomerización de nucleótidos (NLRs). Estos receptores detectan los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) del VHC o procedentes de la traslación bacteriana, y los patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), que activan los factores de transcripción que dirigen la expresión de los genes antivirales y citoquinas, tales como los interferones de tipo I y III e IL-1 β .

La secreción de estas citoquinas desde la célula infectada activa la señalización de forma paracrina y/o autocrina, activando el estado antiviral completo del huésped. La activación de RIG-I en tiempos muy tempranos de la infección atenúa la replicación del VHC al reconocer como PAMP la región poli U/UC localizada dentro del 3'NTR junto a la región 5'ppp de los virus, altamente conservados entre los genotipos del VHC.¹⁹

Se promueve un cambio conformacional RIG-I que desencadena su activación y translocación a la membrana del RE asociada a la mitocondria para interactuar con la proteína antiviral de señalización mitocondrial (MAVS, de sus siglas en inglés) y formar el signalosoma que activa factores de transcripción IRF3 y NF κ B, para impulsar la señalización a IFN- β 28136.

Otro sensor de virus ARN es MDA5, similar a RIG-I, que también desencadena la respuesta innata vía activación de MAVS, pero aunque aún no se ha descrito su implicación definitiva en el VHC, su papel podría estar en la señalización a IFN- β a partir de los intermedios replicativos de dsARN que se acumulan en los tiempos posteriores durante la infección. Los TLRs pueden reconocer tanto el ácido nucleico viral del VHC (TLR3, TLR7, TLR9) como las proteínas virales (TLR2 y TLR4).

El TLR3 es expresado intracelularmente en los endosomas de los hepatocitos y las células de Kupffer (CKs), y detecta los dsARN del VHC durante la infección o el ARN extracelular de células infectadas moribundas mediante receptores Scavenger o

autofagia. El TLR3 es activado y desencadena la producción de citoquinas proinflamatorias e IFN- β a través del dominio TIR, para inducir los factores de transcripción IRF3 y NF κ B que inhiben la replicación del VHC. La detección del VHC por TLR7 en el endosoma ocurre tanto en las células dendríticas plasmocitoides (CDps) a partir del ARN adsorbido tras la transferencia exosomal de ARN vírico de hepatocitos infectados productivamente, como en las CKs, lo que conduce a la producción de IFN tipo I y III. Las proteínas del VHC pueden ser detectadas por TLR2 en la superficie de la célula, mientras que la infección por VHC puede inducir la expresión de TLR4.

Un mecanismo descrito recientemente es la activación de inflammasoma por el VHC, proceso que requiere dos señalizaciones. La primera es la señalización de TLR7 para la regulación transcripcional positiva de la proforma de IL-1 β e IL-18, y la segunda es la activación de la caspasa 1 por el eflujo de potasio mediado por NLRP3, para procesar y madurar IL-1 β e IL18 y secretarlas fuera de la célula. La combinación de IL-18 y IL-1 β podría reprogramar las células estrelladas hepáticas hacia la fibrogénesis. Otro mecanismo antiviral frente al VHC es la secreción del IFN de tipo III o IFN λ , compuestos por las citoquinas antivirales IFNL1, IFNL2 e IFNL3 o IL-29, IL-28A e IL-28B, respectivamente.²⁰

Se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) cerca del gen que codifica para la citoquina IL-28B, que permite predecir el desarrollo de la infección crónica o aguda, así como la respuesta al tratamiento. Recientemente se ha descubierto un cuarto IFN de tipo III, IFNL4, con SNPs asociados con el aclaramiento espontáneo y/o el inducido por el tratamiento. Similar al IFN tipo I, la señalización por IFN tipo III es la vía JAK/STAT con la formación del complejo de transcripción ISGF3 y la activación transcripcional de similares perfiles de ISG. Sin embargo, el receptor es diferente, y está compuesto por IL-10R2 e IFNLR1, con una distribución celular más limitada, pero a su vez una acción local más refinada.

A pesar de las muchas vías innatas para la detección inmune, el VHC tiene la capacidad para cronificar la infección mediante la evasión de la señalización inmune innata del huésped. El factor viral de evasión inmune más importante son las proteasas virales NS3/4A, que se oligomerizan formando un complejo proteico que

utiliza su dominio proteasa para escindir las proteínas innatas claves para la señalización de la detección del ARN viral.

Para RIG-I, escinde el MAVS de las membranas intracelulares, eliminando la señalización en el hepatocito por RIG-I y puesto que la proteína quinasa K (PKR), otro sensor de detección del VHC también señala a través de MAVS, es probable que NS3/4A también regule su señalización para prevenir la inducción de la respuesta antiviral frente al VHC por activación del IFN, contribuyendo a mecanismos de persistencia viral. NS3/4A también escinde a TRIF, el adaptador de la vía de señalización TLR3, bloqueando su acción antiviral, y dado que TRIF también se ha implicado en un complejo con helicasas para detectar dsARN en las células dendríticas independiente de TLR, la escisión también pudiera regular la señalización no mediada por TLR3.²¹

II.1.1.9. Respuesta adaptativa antiviral

La barrera definitiva para controlar la infección por VHC es la inmunidad adaptativa, mediante la respuesta humoral por anticuerpos neutralizantes (AcN) y la respuesta celular por medio de linfocitos citotóxicos (CTL) específicos de virus y células auxiliares T CD4+, que desempeñan funciones efectoras y reguladoras respectivamente. Estas células aclaran el virus mediante la destrucción directa de las células infectadas o por la producción de factores solubles capaces de eliminar el virus de manera no citolítica, pero que pueden atraer a células inflamatorias no específicas perpetuando la inflamación del hígado.²²

II.1.1.9.1. Respuesta humoral

El papel de los AcN en el control de la viremia inicial por VHC es controvertido, generalmente son detectables a las 7-8 semanas de la infección. Los anticuerpos generados durante la infección aguda pueden dirigirse contra epítomos de proteínas virales estructurales y no estructurales, sin embargo, la mayoría de los AcN son frente las glicoproteínas E1 y E2 de la envuelta. La evidencia de que los AcN podrían proteger contra la infección natural surgió de una cohorte de mujeres accidentalmente expuestas a la misma cepa del VHC, que presentaron una rápida

inducción de AcN durante la fase temprana de la infección, contribuyendo al control del VHC.

Sin embargo, la respuesta de anticuerpos neutralizantes suele estar retardada y ser ineficiente durante la infección aguda, detectándose altos títulos de AcN con reactividad cruzada en pacientes crónicamente infectados, pero que no eliminan el VHC debido a la aparición de mutaciones de escape del VHC en los sitios de reconocimiento de anticuerpos, causando la selección de mutantes víricos. Además, se ha propuesto que una estimulación exacerbada de las células B por el VHC provocaría la liberación de altos valores de anticuerpos no neutralizantes durante la infección crónica que puede favorecer el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas tales como enfermedades linfoproliferativas, crioglobulinemia, glomerulonefritis, porfiria cutánea tarda y vasculitis cutánea necrótica.²³

II.1.1.9.3. Respuesta celular

La respuesta inmune celular es la más importante. Las células T CD4⁺ reconocen los antígenos del VHC presentados por las moléculas del MHC clase II en la superficie de las células presentadoras de antígenos (APCs). A continuación las células T CD4⁺ ejercen su función efectora con la activación directa de macrófagos y células B antígeno específicas, así como la activación de las células efectoras T CD8⁺ (CTL) dependiente de citoquinas. Recientemente se ha demostrado que las CTLs VHC-específicas también pueden ser activadas mediante la presentación cruzada de antígenos por células dendríticas (CD).²⁴

La eficacia de la respuesta CTL depende del origen de las células, siendo eficiente cuando proviene de órganos linfoides ya que hay secreción de IFN γ y TNF α que inhiben la replicación viral sin matar a la célula o ejercen su acción citotóxica matando a las células diana infectada, mientras que si proceden del hígado tienden a inducir la inactivación de las células T, tolerancia o apoptosis. Las células T efectoras no llegan controlar el VHC, persistiendo debido a múltiples causas, tales como la mutación de escape del VHC para el sitio de reconocimiento del receptor de células T, efectos inmunosupresores del virus, agotamiento o delección de CTLs e inducción de células T reguladoras (Tregs). Es importante destacar que, incluso después del

aclaramiento del VHC, las respuestas de células T CD4+ y CD8+ específicas del virus permanecen detectables durante muchos años, mientras que los AcN circulantes específicos de VHC se pierden más rápidamente.²⁵

II.1.1.10. Respuesta celular adaptativa durante la infección aguda por el VHC

La respuesta de células T CD4+ y CD8+ específicas del VHC puede ser detectable en sangre periférica o en hígado varias semanas después de la infección aguda, dirigiéndose frente a múltiples regiones del virus; junto a un pico primario de las transaminasas. Posteriormente, ambos disminuyen junto al título viral, con la producción intrahepática de interferón IFN- γ de estas células.

La función protectora de las células T CD4+, relacionada con el aclaramiento viral espontáneo, parece ser debido a la producción sostenida de citoquinas antivirales tales como IL-2 e IFN- γ , y a su naturaleza colaboradora, reclutando a las células B y T CD8+; mientras que en la infección crónica por VHC, la respuesta de células T CD4+ específicas del VHC no se observa tras varios meses de infección. Al contrario, en la infección aguda por VHC magnitud de la respuesta de células T CD8+ no se correlaciona con el resultado clínico o viral. La expresión de un fenotipo disfuncional con una débil proliferación, producción de IFN- γ , citotoxicidad y aumento de los niveles de agotamiento (PD-1) es propio de la infección por VHC, independientemente del desenlace clínico (aclaramiento o cronificación).²⁶

II.1.1.10.1. Respuesta celular adaptativa durante la infección crónica por VHC

La alta tasa de error y de replicación de la NS5B permite la aparición de rápidas mutaciones de escape del virus, con la evasión de la respuesta humoral y celular; dando lugar a una infección persistente. Parece ser que la selección de mutaciones de escape viral podría ocurrir al inicio de la infección aguda, ante la incapacidad de las CTLs para controlar la persistencia viral. La secreción de ciertas citoquinas inmunorreguladoras se encuentran aumentadas en la infección crónica por VHC.²⁶

La producción de IL-10 se ha observado tanto por las CTL VHC específicas que suprimen la producción de IFN- α y promueven la apoptosis de CDp, como por los monocitos o células NK que disminuyen la respuesta de las células T efectoras,

permitiendo la persistencia viral. Se promueve la activación de las CKs en el hígado con el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y mediadores profibróticos como el factor de crecimiento tumoral (TGF)- β involucrado en la supresión inmune antiviral y en la evolución crónica de la infección por VHC a través de la activación de las células hepáticas estrelladas (HSC, de sus siglas en inglés).

Además, las CKs expresan ligandos de receptores de cascadas de señalización de apoptosis como TNF α , TRAIL y FasL, con efecto en la sobreproducción de TGF- β . Las células T encargadas de regular el equilibrio entre el daño en el huésped y el control viral son las células Tregs con función supresora y fenotipo CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺; las cuales se encargan de inducir tolerancia inmune, controlando la autoinmunidad al inhibir la presentación antigénica, la maduración celular y la activación de las células T. A nivel hepático, las células Tregs se han relacionado con la modulación de la respuesta inflamatoria y menor progresión a cirrosis. Se ha observado mayor frecuencia de células Tregs durante la infección crónica que en pacientes con aclaramientos del VHC.²⁶

Por otra parte, el VHC es capaz de inducir la regulación positiva de diferentes moléculas coestimuladoras negativas con el fin de provocar un estado anérgico en las células T específicas del VHC, incapaces de matar a los hepatocitos infectados. En general, las células T producen IL-2, predominantemente por células T CD4⁺, que ayudan a las T CD8⁺, seguido por la pérdida secuencial de citotoxicidad y producción de TNF- α y IFN- γ . El estado de agotamiento en las células T CD8⁺ específicas se refleja por la expresión de los marcadores PD-1, CTLA4, KLRG1, CD162 y Tim-3 entre otras, que se correlacionan con bajos niveles de expresión de CD127, que alteran su capacidad proliferativa. Además, el VHC también es capaz de regular vías pro-apoptóticas vía Bcl-2 que inducen la supresión de la respuesta CTL.²⁷

IV.1.1.11. Epidemiología del HCV

El HCV es responsable del 20% de las hepatitis agudas y más del 70% de las crónicas. La hepatopatía crónica por el HCV afecta del 1 al 3% de la población mundial, aproximadamente unos 170 millones de personas, lo cual constituye un

problema sanitario de gran magnitud.¹⁰ En el 70-80% de los casos la infección aguda por el HCV es asintomática y raramente evoluciona a la forma fulminante.²⁸

Tras la infección aguda, aproximadamente el 20% de los pacientes son capaces de aclarar la viremia y por tanto curarse, mientras que el resto permanecerán con una infección crónica. Algunos genotipos del HCV se distribuyen mundialmente, mientras que otros están más confinados geográficamente. Los más comúnmente encontrados en los países del Oeste han sido clasificados como 1a y 1b para el genotipo 1, y 2a, 2b y 2c para el genotipo 2.²⁸

Es así como los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a se encuentran en más del 90% de las infecciones por el HCV en América del Norte y del Sur, en Europa, Rusia, China, Japón, Australia y en Nueva Zelanda. El genotipo 3a se encuentra más comúnmente distribuido en Asia, aunque su distribución ha sido mundialmente descrita. Otros subtipos del genotipo 3 son altamente prevalentes en Nepal, India y Pakistán.

En Egipto se ha encontrado una gran dominancia del genotipo 4a. En África central se encuentran tanto genotipos 4a como otros subtipos del genotipo 4, mientras que en Sudáfrica el genotipo 5a predomina en el 50% de todas las infecciones. El genotipo 6 se ha encontrado principalmente en el sudeste asiático. Estas variantes se han distribuido ampliamente en los últimos 50-70 años debido a la transfusión sanguínea, al intercambio de agujas en los usuarios de drogas inyectables y a varios procedimientos médicos invasivos como las cirugías. Es por esto que la distribución de los genotipos puede variar significativamente entre los diferentes grupos poblacionales, aunque se encuentren presentes en la misma área geográfica.²⁹

IV.1.2. Hemofilia

IV.1.2.1. Definición

La hemofilia es una de las principales diátesis hemorrágicas congénitas. La enfermedad se produce como consecuencia del déficit o defecto funcional congénito de la actividad coagulante del FVIII en la hemofilia A o clásica, y del FIX en la hemofilia B o enfermedad de Christmas. El FVIII es una glucoproteína plasmática

compleja de 2351 aminoácidos que se sintetiza principalmente en los hepatocitos, aunque el riñón, las células endoteliales sinusoidales y los tejidos linfáticos también pueden sintetizar pequeñas cantidades de factor VIII. El FVIII es uno de los factores de coagulación más grandes y menos estables, que circula en plasma formando un complejo no covalente con el FvW. El FvW protege al FVIII de la degradación proteolítica prematura y lo concentra en sitios de lesión vascular. La vida media del FVIII es de unas 8-12 horas.

El FIX es una serina proteasa de 415 aminoácidos sintetizada en el hígado y dependiente de la vitamina K. La concentración plasmática del FIX es aproximadamente 50 veces la del FVIII, y tiene una semivida mayor, de aproximadamente 24 horas.

Los factores VIII y IX de la coagulación son claves en el proceso hemostático a través de la generación adecuada de trombina. Después de la lesión vascular, la activación del complejo del FT y el FVII median la generación del FXa. Esta producción debe ser amplificada por el factor IX y el factor VIII para permitir que la coagulación progrese hasta su terminación. En condiciones normales, el FVIII circula en el plasma de forma inactiva unido fuertemente a su transportador, el FvW. La activación del FVIII se produce fundamentalmente por la acción proteolítica de la trombina, otros activadores menos potentes son el FXa y el FIXa. Una vez que se genera el FVIIIa, éste se libera del FvW y se une tanto a los FL de la membrana de las plaquetas activadas, como al FIXa.³¹

El complejo FVIIIa/FIXa se une a su sustrato, el FX, integrando el complejo tenasa, que, a su vez, conduce a la activación del FX. Por ello, el déficit o ausencia de FVIII o FIX producirá un sangrado ya que la amplificación y consolidación de la generación de factor Xa será insuficiente para mantener la hemostasia.

Los pacientes con hemofilia A y B van a presentar episodios de sangrado debido al fracaso de la hemostasia secundaria o coagulación. La hemostasia primaria responsable de la formación del tapón plaquetario es normal en la hemofilia, sin embargo, la estabilización del mismo es defectuosa por la generación de cantidades inadecuadas de trombina.

IV.1.2.2. Historia

Las primeras descripciones de la hemofilia están escritas en los papiros egipcios y en el libro antiguo sagrado de los judíos, conocido como el Talmud babilonio, que data del siglo V después de cristo (d.c). En este libro viene recogida la no obligación de realizar una circuncisión al tercer hijo de una mujer de la que hubieran fallecido sus dos primeros hijos varones tras la realización de dicho procedimiento. El médico hebreo Moisés Maimónides, en el siglo XII, descubrió que si los niños tenían hemofilia eran las madres las que la transmitían, por lo que aplicó una nueva ley, si una madre tenía hijos con este problema de sangrado y ella se volvía a casar, ninguno de sus nuevos descendientes varones deberían ser circuncidados. Este hecho fue un reconocimiento temprano de la naturaleza hereditaria de la enfermedad.^{32,33}

Los comienzos del siglo XIX se caracterizaron por un gran interés por esta enfermedad. Es aquí cuando se escriben las grandes revisiones monográficas sobre la hemofilia, especialmente referentes a su transmisión hereditaria y su sintomatología clínica.

El americano John Conrad Otto, en 1803, describió por primera vez la enfermedad señalando que, eran las mujeres las responsables de transmitir la enfermedad a una proporción de sus hijos varones. Esta alteración de la coagulación de la sangre recibió diferentes nombres a lo largo de la historia. Friedrich Hopff en 1828, denominó por primera vez a esta enfermedad con el término actual de Hemofilia. Este término proviene del griego y significa amor por la sangre; "Hemofilia", del griego "hemo" (sangre) y "philia" (amor).^{34,35}

A lo largo de los años, la hemofilia ha sido relacionada con la realeza, ya que la padecieron diversos miembros de la nobleza europea. Esto se debe a que el gen de la hemofilia fue transmitido de la Reina Victoria, a las familias regentes de España, Alemania y Rusia. De sus hijos, un varón llamado Leopoldo heredó la hemofilia, y dos hijas, Alicia y Beatriz, fueron portadoras de la enfermedad.

La Reina Victoria no tenía antepasados con este trastorno, por lo que constituyó un ejemplo de que la hemofilia podía aparecer por una nueva mutación, sin antecedentes familiares. La hija de Beatriz se casó con un miembro de la familia real

española, y fue la responsable de transmitir el gen de la hemofilia al varón heredero del trono de España. Durante el siglo XIX y principios del siglo XX se definía a la hemofilia como una enfermedad congénita, hereditaria, transmitida por las mujeres y padecida por los varones, con tendencia acentuada a las hemorragias cutáneas y en mucosas, espontáneas o por leves e insignificantes lesiones traumáticas.

La enfermedad se incluyó dentro del grupo de las hemodistrofias endócrinas, pensando en que su origen estaba en la fragilidad de los endotelios vasculares. En 1840, resultó eficaz la transfusión de sangre total, como tratamiento de un episodio hemorrágico en un paciente con hemofilia A. En 1893, Wright descubrió que la sangre extraída de los pacientes con hemofilia tenía una deficiencia en la coagulación comparada con la sangre normal. Posteriormente, en 1911, Addis llegó a la conclusión de que en la sangre de los pacientes con hemofilia había un retraso en la formación de trombina y que la anomalía del proceso de coagulación se podía corregir si se agregaba un preparado conteniendo sangre de un paciente sano. En el año 1937 Patek y Taylor purificaron una parte del plasma de personas sanas que corregía el defecto de coagulación de los pacientes hemofílicos. Nació entonces lo que ellos llamaron "globulina" que más tarde denominaron, "globulina antihemofílica humana" El Dr. Pavlovsky en 1944 logró la diferenciación de los dos tipos de hemofilia A y B.^{36,37}

IV.1.2.3. Etiología de la hemofilia.

Cada célula tiene 46 cromosomas, la mitad son del padre y la otra de la madre, las cuales ordenan a las células como fabricar proteínas que el organismo requiere para su funcionamiento y éstas instrucciones a su vez están contenidas en pequeñas formaciones que se llaman genes constituidas de ADN. El sexo femenino está determinado por dos cromosomas X (XX), y el sexo masculino tiene un cromosoma X y un Y (XY). El cromosoma X contiene muchos genes que son comunes a ambos sexos, como los genes para la producción del factor VIII y el factor IX, relacionado con la coagulación sanguínea. La mujer tiene dos copias de esos genes específicos mientras que los varones sólo uno. Si el varón hereda un cromosoma con un gen

dañado del factor VIII, es el único gen que recibe y no tiene información de respaldo, por lo que no podrá producir ese factor de coagulación.^{38,39}

Las hemofilia A y la hemofilia B son de herencia gonosómica (sexual, ligada al cromosoma X. Padre Hemofílico y madre sana: 100% hijas portadoras sanas (heredan el alelo mutado del padre), y el 100% de los hijos serán sanos no portadores (no tienen de quién recibir el X mutado). Padre hemofílico y madre sana portadora el 50% de las hijas serán portadoras sanas y el 50% de las hijas serán hemofílicas. En cuanto a los hijos varones, el 50% serán hemofílicos y el 50% serán sanos no portadores. Padre sano y madre portadora sana: el 50% de las hijas serán sanas no portadoras, y el 50% serán sanas portadoras hijos varones, al igual que en el caso anterior, el 50% serán hemofílicos y el 50% serán sanos no portadores.^{38,39}

IV.1.2.4. Epidemiología de la hemofilia.

La hemofilia (A y B) es una enfermedad hereditaria ligada al sexo ya que se produce por un defecto en los genes que se encuentran localizados en el brazo largo del cromosoma X. Es de carácter recesivo, por esta razón, afecta mayoritariamente a los hombres, siendo las mujeres generalmente portadoras y transmisoras del defecto genético. La hemofilia A o B sintomática raramente afecta a las mujeres, pero puede darse cuando aparecen determinados mecanismos genéticos, como son la presencia de una alto grado de lyonización de los alelos del factor VIII o IX en las portadoras, en mujeres con síndrome de Turner y en presencia de una mutación que afecte a ambos padres (padre con hemofilia y madre portadora).^{40,41}

Los genes del FVIII y el FIX se encuentran en el brazo largo del cromosoma X. El gen del FVIII contiene 186.000 pares de bases (26 exones y 25 intrones) y es considerablemente mayor que el gen del FIX, que contiene 34.000 pares de bases (8 exones y 7 intrones). Debido a su gran tamaño, el gen del FVIII es más susceptible a las mutaciones, lo que puede explicar la mayor prevalencia de la hemofilia A que de la hemofilia B (alrededor de 5:1).^{38,39}

Se han identificado más de 4.000 variantes patogénicas en los genes del FVIII y del FIX de la coagulación. Se han descrito diferentes tipos de mutaciones responsables de la hemofilia A, según los diferentes grados de gravedad de la

enfermedad. Así, la mutación más común del gen del FVIII, responsable de al menos el 45% de los casos de hemofilia A grave, implica la inversión del intrón 22 en el cromosoma X.²⁷ Se ha descrito una segunda inversión, que implica el intrón 1, hasta en un 5% de los casos.²⁸

Las mutaciones que conducen a estas recombinaciones parecen surgir predominantemente en la línea germinal masculina y producen secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) desunidas e invertidas, que impiden la transcripción de una molécula normal de longitud completa del factor VIII. Otras posibles alteraciones genéticas en la enfermedad grave son, la pérdida de un fragmento del gen (deleción), mutaciones puntuales o la pérdida o inserción de uno o dos nucleótidos. Sin embargo, en la hemofilia A de carácter leve o moderada, las causas más frecuentes son una mutación puntual de un nucleótido que da lugar a la sustitución de un aminoácido por otro, con disminución subsiguiente de su secreción a la sangre o de su función coagulante.

En la hemofilia B las alteraciones más frecuentes son deleciones y mutaciones puntuales del tipo codón de parada.²⁹ Por lo general, la hemofilia afecta a los individuos varones por herencia materna. No obstante, tanto los genes del FVIII como del FIX son proclives a nuevas mutaciones, por lo que en aproximadamente el 30% de los casos de hemofilia ocurren espontáneamente, sin antecedentes familiares de hemofilia o portador materno de una mutación.³⁰

Según los datos existentes actualmente, la incidencia de la hemofilia A y B es igual en todos los grupos étnicos y raciales.⁷ Se estima que la prevalencia de la hemofilia a nivel mundial es de aproximadamente 400.000 varones afectados.³¹ La hemofilia A ocurre en 1 de cada 5.000 nacimientos de varones vivos y representa alrededor del 80% de los casos de hemofilia.

La hemofilia B ocurre menos frecuentemente, con una incidencia de 1 de cada 30.000 nacimientos de varones vivos. A nivel nacional, el estudio de Aznar, et al., (32) constituye el primer trabajo llevado a cabo en España para determinar la prevalencia de la hemofilia A y B y sus complicaciones. Este estudio mostró, que aproximadamente 2.900 personas (1 de cada 7.700 varones) se ven afectados por esta enfermedad en España y que la frecuencia de la hemofilia A frente a la B es de

aproximadamente 6,5:1. Hoy en día, el aumento de la esperanza de vida de los pacientes hemofílicos ha provocado un aumento de la prevalencia, sobre todo a expensas de los hemofílicos graves, que en el pasado fallecían durante los primeros años de su vida.

Según el Sondeo Anual Global que realiza la Federación Mundial de Hemofilia, para el año 2014, la cantidad de personas con hemofilia en el mundo era de 178 500 individuos. Se estima que en Estados Unidos hay alrededor de 18 000 hemofílicos, de los cuales 60% están severamente afectados.^{42,43}

La hemofilia A afecta a 1 por cada 5 000 a 10 000 nacidos varones y la B a 1 por cada 30 000 a 50 000 nacidos varones. Así mismo, refieren que la hemofilia A es más frecuente que la B en una proporción de 5 a 1. Según datos del Centro Nacional de Hemofilia, en el 2015 se contabilizan 211 hemofílicos en Costa Rica, de los cuales 180 son hemofílicos de tipo A, para un 85%, mientras que 31 son hemofílicos tipo B, para un 15%.

IV.1.2.5. Clasificación de la hemofilia

La severidad de la hemofilia se ha clasificado en función de los niveles circulantes del factor de la coagulación en:¹⁵ graves cuando los niveles de factor son menores al 1%, moderadas cuando los niveles de factor oscilan entre el 1 al 5% y, leves cuando los niveles de factor se encuentran entre el 5 al 40%. Dicha clasificación se describió por primera vez en 1958, cuando Biggs y MacFarlane describieron la relación entre el sangrado y la actividad del factor residual en un estudio con 187 pacientes hemofílicos tipo A. Esta clasificación se sigue utilizando hoy en día y se convirtió formalmente en una clasificación estándar mundial en el 2001. La manifestación clínica más representativa de la hemofilia son los sangrados. Así, en la hemofilia leve y moderada los sangrados se suelen presentar únicamente posterior a traumas o cirugías, de forma leve o moderada respectivamente. No obstante, en la hemofilia grave los sangrados se pueden presentar de forma espontánea, es decir sin necesidad de que exista un factor desencadenante.^{42,43}

IV.1.2.7. Inhibidores en hemofilia

Los inhibidores son anticuerpos contra el factor VIII y el factor IX de la coagulación, ante una respuesta inmunológica al tratamiento con concentrados del factor de coagulación. Según Martín, Álvarez y Jiménez (2013), la frecuencia de aparición de inhibidores se estima entre un 20 a un 33% en los pacientes con hemofilia A grave, siendo menor en los casos de hemofilia A moderada y leve (3-13%) y en los pacientes con hemofilia B (1.5-3%).

Usualmente los inhibidores se desarrollan en la infancia. Entre los factores predisponentes se encuentran: la edad de la primera exposición al factor de la coagulación, la cantidad del factor y modo de aplicación, cambios en el sistema inmune (inmunizaciones, inflamaciones, infecciones, traumas o cirugías), así como características propias del paciente. La presencia de un inhibidor representa la complicación más importante del tratamiento en el paciente hemofílico, ya que reduce la efectividad del tratamiento y genera un aumento de la morbilidad.^{44,45}

IV.1.2.8. Identificación de casos de VHC

La mayoría de los pacientes expuestos a hemoderivados y concentrados de factor antes de la introducción de los procedimientos de inactivación viral en los años ochenta han sido sometidos a pruebas de detección del VHC en sus centros de tratamiento. No obstante, es probable que haya un número considerable de pacientes con trastornos moderados que haya recibido concentrados en una o varias ocasiones y que haya contraído el VHC, pero que no ha recibido seguimiento ni ha sido sometido a pruebas de detección.

Todos los pacientes con trastornos de la coagulación que recibieron hemoderivados antes de 1992 deberían ser sometidos a pruebas de detección del anticuerpo del VHC, usando una prueba ELISA de tercera generación. Los pacientes con anticuerpos positivos al VHC deberían someterse a la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) del ácido ribonucleico (ARN) del VHC a fin de determinar si padecen infección crónica. Se requiere cuantificar el ARN del VHC y determinar el genotipo del VHC para la valoración previa al tratamiento de los pacientes.¹⁸ Los pacientes con resultados negativos al ARN del VHC que han

erradicado la infección de manera natural deberían recibir asesoría, aunque generalmente no se requiere su seguimiento hepatológico a largo plazo.^{46,47}

IV.1.2.9. Valoración de la gravedad de la enfermedad hepática

Recientemente se han logrado considerables avances en la investigación y el tratamiento del VHC. Métodos y técnicas no invasoras, tales como los biomarcadores y la elastografía hepática transitoria (FibroScan) han surgido como alternativa a la biopsia hepática para la valoración de la fibrosis hepática ocasionada por el VHC. Para determinar la gravedad de la enfermedad hepática se han desarrollado varios algoritmos basados en resultados de pruebas bioquímicas, entre ellos el índice aspartato-aminotransferasa (ASAT)/plaquetas (APRI por sus siglas en inglés), el fibrómetro, el FIB-4 y el Fibrotest. Estas pruebas no invasoras son útiles para definir si los pacientes presentan cirrosis o únicamente enfermedad hepática leve, aunque tienen limitaciones en cuanto a la valoración de estadios intermedios de la enfermedad.^{48,49}

Se han realizado pocos estudios para valorar estos métodos en el tratamiento de pacientes con hemofilia infectados con el VHC. La elastografía hepática transitoria (FibroScan) se está convirtiendo en una alternativa a la biopsia hepática y parece ser preferible en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios.¹⁹ Una sonda que emite una onda ultrasónica pulsátil se coloca sobre el hígado.

Se registra el grado de propagación de la onda ultrasónica transversal como un valor numérico, el puntaje FibroScan, el cual es inversamente proporcional a la elasticidad del hígado, de modo que constituye una medida del grado de fibrosis. La elastografía transitoria podría no ser eficaz en pacientes con alto índice de masa corporal en quienes los marcadores de fibrosis o la biopsia hepática podrían representar una alternativa para valorar el estadio de fibrosis hepática. No obstante, ahora está disponible una sonda para la valoración de pacientes obesos (sonda XL). La combinación de biomarcadores y FibroScan puede ser útil para mejorar la precisión del pronóstico de fibrosis hepática. Ambos métodos indican la gravedad de la fibrosis, pero no la causa de la misma. Cuando la causa de la enfermedad

hepática es incierta o multifactorial pudiera ser necesario un examen del tejido hepático.

IV.1.2.9.1. Tratamiento de la infección crónica por VHC con interferón pegilado y ribavirina

El tratamiento farmacológico del VHC en pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios no es diferente del que se administra a otros individuos infectados y debería seguir directrices establecidas, como las recientemente publicadas por la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado. La terapia combinada de interferón pegilado (IFN-PEG) o peginterferón (P) y ribavirina (R) es el tratamiento habitual actual para la infección causada por genotipo no 1 del VHC.²⁰ Este régimen debería ofrecerse a pacientes con enfermedad hepática crónica provocada por el VHC que no han recibido tratamiento previo, y a pacientes que no hubieran respondido o que hubieran presentado una recaída después de una monoterapia anterior con interferón o de una terapia combinada con interferón estándar y ribavirina.^{50,51}

Se recomienda verificar los niveles de ARN del VHC a las 4 y a las 12 semanas de iniciado el tratamiento a fin de valorar las respuestas cinéticas virales iniciales. Una respuesta virológica rápida (RVR, definida como eliminación del VHC a las 4 semanas) es un indicador muy confiable de que se logrará una respuesta virológica sostenida (RVS, definida como ARN del VHC no detectable a las 24 semanas después de la suspensión del tratamiento) independientemente del genotipo. La respuesta virológica precoz (RVP, definida como una disminución en la carga viral de por lo menos dos en la escala logarítmica) se valora a las 12 semanas. La ausencia de RVP constituye un indicador muy confiable de la imposibilidad de lograr una RVS, particularmente en pacientes con genotipo 1 del virus, y el tratamiento debería ser suspendido. Los pacientes que no logran una RVP completa (VHC no detectable a la semana 12) deberían someterse nuevamente a la prueba a las 24 semanas y, en caso del que el ARN del VHC siguiera siendo detectable, el tratamiento debería suspenderse. Los pacientes con genotipos 2 y 3 del virus, que logran una RVR o una

RVP completa deberían recibir tratamiento durante 24 semanas. Los pacientes afectados por el genotipo 1 que tiene una RVR también pueden suspender el tratamiento a las 24 semanas, sin por ello disminuir sus posibilidades de lograr una RVS. No obstante, la recomendación es que los pacientes con infección causada por el genotipo 1 que no tienen una RVR, pero que logran una RVP completa deberían recibir tratamiento durante un total de 48 semanas.^{50,51}

En pacientes con infección provocada por el genotipo 1 que logran una RVP parcial (disminución en la carga viral de por lo menos dos en la escala logarítmica a las 12 semanas, pero no eliminación total) y eventualmente eliminan el virus entre las semanas 12 y 24, podría considerarse ampliar el tratamiento a 72 semanas a fin de incrementar las posibilidades de lograr una RVS. Sin embargo, la práctica habitual es suspender el tratamiento a las 48 semanas, y si la RVS no se mantuviera, considerar otro tratamiento con medicamentos más nuevos para combatir el VHC. En pacientes con infección crónica por VHC que ha evolucionado hasta cirrosis, el riesgo de aparición de CHC es de 3-6 por ciento por año.^{50,51}

El riesgo relativo de CHC se reduce considerablemente en pacientes que han recibido tratamiento, en comparación con quienes no lo han recibido. Si bien el riesgo relativo en pacientes que han recibido tratamiento eficaz con interferón/ribavirina es bajo en comparación con pacientes que no han respondido al tratamiento, dado que el riesgo permanece, los pacientes con cirrosis que logren una RVS deberían seguir siendo monitoreados a intervalos de seis meses para detectar la aparición de CHC.

IV.1.1.10.2. Profilaxis en hemofilia

Profilaxis es aplicar preventiva y regularmente el factor deficiente a un hemofílico. Se usa hace más de 50 años en Europa; hoy se acepta como el estándar de oro del tratamiento de la hemofilia grave y es la primera opción para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Mundial de Hemofilia. Protege contra la hemorragia y el deterioro articular al inducir un fenotipo moderado en un hemofílico grave, con lo cual el paciente logra una vida casi normal, actividad física aceptable, asistencia escolar regular y reintegración social. Algunas dificultades para generalizar su uso son el acceso venoso, su costo elevado y el apego del paciente.^{52,53}

IV.1.2. Tratamiento de la hemofilia

El tratamiento de la hemofilia se basa fundamentalmente en la reposición de la proteína deficitaria, el factor VIII en la hemofilia A y factor IX en la hemofilia B. El objetivo del tratamiento es la prevención y tratamiento de los sangrados^{54,55}

IV.1.2.1. Principios generales del tratamiento

El concepto de terapéutica en pacientes con hemofilia, se define como el desarrollo de todas las medidas encaminadas a conseguir la misma calidad de vida que otro individuo coetáneo no afecto. Este concepto se contempla dentro de lo que se conoce como "tratamiento integral de la hemofilia" y es competencia de los Centros y Unidades de Hemofilia.³²

La atención integral por un equipo multidisciplinar con experiencia en trastornos de la coagulación contribuye a la salud física y psicosocial y la calidad de vida. Del mismo modo que disminuye la morbilidad y mortalidad de los paciente hemofílicos.³⁰

La base del tratamiento de la hemofilia es la administración intravenosa sustitutiva del factor deficitario mediante concentrados del factor de la coagulación correspondiente. La dosis, el modo de administración y la frecuencia de las infusiones dependerán del tipo de hemofilia, el lugar y la gravedad del sangrado, el peso del paciente y la existencia o no de inhibidores contra el factor deficitario. Se considera como puntos básicos del tratamiento sustitutivo son los siguientes: - Ante un episodio hemorrágico, el tratamiento debe iniciarse de manera precoz, incluso antes de la aparición de los primeros síntomas. Los pacientes saben, en general, cuándo se inicia una hemorragia articular. El inicio del tratamiento en esta fase temprana permite detener la hemorragia, requiere menos dosis de factor y se consigue una recuperación más rápida.³³

Ante la duda de la presencia de un episodio hemorrágico se recomienda administrar tratamiento.

Evitar inyecciones musculares y la realización de ejercicios violentos.

Evitar el uso de fármacos que afecten a la funcionalidad plaquetaria, como antiagregantes y antiinflamatorios (excepto los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 [COX-2]). En caso de dolor o fiebre, puede utilizarse paracetamol o metamizol.³⁴

Tanto para la prevención del sangrado como para la resolución de los episodios hemorrágicos se utilizan medicamentos constituidos por concentrados de factores de la coagulación.

Concentrados de factor de la coagulación Hasta hace poco más de 50 años, los pacientes hemofílicos sólo podían ser tratados con sangre completa o plasma cuyo contenido en FVIII y FIX era insuficiente para detener las hemorragias graves. Judith Pool en 1964, encontró que la fracción del plasma insoluble en frío, conocida como crioprecipitado, contenía cantidades elevadas de FVIII.

Este hallazgo facilitó la elaboración de grandes cantidades de crioprecipitados en los bancos de sangre y marcó el inicio del fraccionamiento plasmático por parte de la industria para la producción de concentrados comerciales. La aplicación de esta terapia cambió el pronóstico de la hemofilia y la esperanza de vida de los pacientes experimentó un crecimiento significativo.

Los primeros concentrados de FVIII y FIX se obtuvieron en la década de los años 70. Posteriormente, la demostración de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del virus de la hepatitis C (VHC), obligó a realizar una selección más rigurosa de los donantes, a la introducción de métodos de inactivación y/o eliminación viral y el desarrollo de nuevas metodologías para conseguir concentrados de mayor pureza. En los últimos años, la aplicación de técnicas de ingeniería genética y la secuenciación de los genes del FVIII y del FIX culminaron con el desarrollo en 1990, de concentrados de factores recombinantes altamente seguros y eficaces (Figura 9). Actualmente, los concentrados de factores de la coagulación se clasifican en dos tipos:

Derivados del plasma: los hemoderivados disponibles actualmente son muy eficaces para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos y poseen un bajo riesgo de transmisión de enfermedades virales. No obstante, caber mencionar que su fuente de obtención es limitada.

Recombinantes: su interés se relacionó con el deseo de obviar la necesidad de donantes y de disponer de una producción ilimitada de concentrados de factores de la coagulación sistémicos, que evitaran la transmisión de enfermedades virales secundarias al uso de hemoderivados.

IV.1.3. Pacientes coinfectados con VIH/VHC

El ARN del VHC debería valorarse en todas las personas seropositivas al VIH, ya que aproximadamente 6 por ciento de estos pacientes no presenta anticuerpos del VHC detectables, de modo que un resultado negativo de una prueba de anticuerpos no debería interpretarse como indicador de que el paciente no tiene infección por VHC. En las directrices de la Organización de Directores de Centros de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO), recientemente se modificó el tratamiento para estos pacientes.²⁵

Los pacientes coinfectados con VIH y VHC tienen un riesgo aproximadamente dos veces mayor de presentar cirrosis y evolucionar más rápidamente a insuficiencia hepática, en comparación con individuos mono infectados con el VHC. Por ende, debería enfatizarse la importancia de la necesidad del tratamiento de la infección por VHC en este grupo de pacientes. A fin de optimizar la respuesta al tratamiento contra el VHC, la infección por VIH debería suprimirse totalmente usando TARGA.

Los regímenes TARGA no deberían incluir zidovudina (AZT), ya que su administración junto con la ribavirina está contraindicada debido a que podrían provocar una anemia grave.^{56,57}

También deberían evitarse la didanosina y la stavudina debido a su interacción con la ribavirina y al riesgo de acidosis láctica potencialmente mortal. En la actualidad se debate sobre el impacto del abacavir en las respuestas al tratamiento como parte de una terapia combinada contra el VHC.

A los pacientes con VIH cuya enfermedad no empeora, que mantienen un conteo normal de CD4, y que no reciben TARGA también debería animárseles a someterse a tratamiento contra el VHC. Los pacientes coinfectados presentan una menor RVS al tratamiento con IFN PEG/ribavirina, en comparación con pacientes mono infectados.

En la meta análisis reportado por Franchini, los pacientes coinfectados presentaron una RVS general de 29 por ciento. Actualmente se realizan ensayos clínicos de la terapia triple basada en inhibidores de la proteasa en pacientes coinfectados con VIH/VHC a fin de evaluar su seguridad y eficacia, así como las

interacciones entre fármacos que pueden ser problemáticas en esta población de pacientes.^{58,59}

Nuevos agentes contra el VHC Recientemente se aprobaron los primeros antivirales de acción directa pertenecientes al grupo de inhibidores de la proteasa (boceprevir, telaprevir), pero están restringidos al tratamiento de infecciones provocadas por el genotipo 1 del VHC.

Como resultado de la variabilidad genómica viral responsable de la rápida aparición de virus resistentes a los medicamentos cuando estos fármacos se administran como monoterapia, los inhibidores de la proteasa se aprobaron en combinación con el peginterferón y la ribavirina.

Las tasas de RVS se incrementaron en 30 por ciento, en comparación con la norma de atención anterior, llegando aproximadamente al 75 por ciento en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo.

Los resultados de los ensayos sugieren que las terapias combinadas que incluyen peginterferón, ribavirina e inhibidores de la proteasa incrementan las tasas de RVS de pacientes infectados con el genotipo 1 y sin tratamiento previo, en comparación con el tratamiento habitual actual; asimismo, si se utilizan terapias guiadas por la respuesta (TGR) es posible administrar tratamientos más cortos a pacientes infectados con el genotipo 1 que logran una RVR.^{60,61}

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Conceptos	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Condición genotípicas de los individuos	Masculino Femenino	Nominal
Estado civil	Condición de la persona en estudio según las relaciones de la sociedad	Casado, soltero, viudo, unió libre	Nominal
Cantidad de años con VHC	Su duración es breve: 12 a 24 semanas, dependiendo de la presencia o ausencia de cirrosis. La OMS recomienda que se traten todas las personas de más de 12 años con infección crónica por el VHC.	<1 año 1-6 años 7-10 años Mayor de 10 años	Numérica
Antecedentes de hemofilia en la familia	Casos anteriores detectados entre los familiares.	Hermanos, primos, tíos, otros	Nominal
Manifestaciones clínicas	Signos y síntomas característicos de las personas con hemofilia.	Hemartrosis, dolor, sangrado, hemorragia, hematomas, limitación funcional, artropatía, anemia, hematuria, sangre en heces, otras.	Nominal

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó una investigación observacional, descriptiva y transversal, evolución natural de la Hepatitis C en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019. (Ver anexo VIII.1. Cronograma)

VI.2. Demarcación geográfica

El estudio fue realizado en el Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, ubicado El Hospital Docente Padre Billini está localizado en la calle Santomé No.155, zona colonial, Distrito Nacional, área V de Salud de la Región Metropolitana. Delimitado; al Norte, por la calle Arzobispo Noel; al Sur, la Padre Billini; al Este, por la Sánchez, y al Oeste por la Santomé. El Hospital José María Cabral y Báez. Está ubicado en la Av. 27 de febrero, delimitado al norte, calle Sabana Larga, al sur, la calle Sánchez, al este, Av. Las carreras. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



VI.3 Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019.

VI.4. Población

Todos los pacientes de la Hepatitis C en la población hemofilia adulto Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019.

VI.5. Muestra

La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes con Hepatitis C en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-dicimebre 2019.

VI.6. Criterios de inclusión.

1. Pacientes que presenten Hepatitis C.
2. Pacientes que presenten datos clínicos de infección.
4. Pacientes adultos (≥ 18 años).
5. No se discriminó el sexo.

VI.7. Criterios de exclusión.

1. Pacientes que no estuvieron de acuerdo a firmar el consentimiento informado.
2. Carga viral negativa.
3. Expedientes incompletos y no localizados.

VI.8. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó mediante el test de estrés y ansiedad de Hamilton que constan de 20 y 13 preguntas cerradas respectivamente, las cuales poseen datos socio-demográficos como edad, sexo, procedencia a responderse de manera anónima. (Ver anexo VIII.2. Instrumento de recolección de datos).

VI.9. Procedimiento.

Para la obtención de la información, se completaron los formularios con el test de Hamilton que será realizada por la sustentante a los estudiantes que asistan a clases, el día de realizarse la encuesta.

VI.10. Tabulación y análisis

Las operaciones de tabulación de la información obtenida fue sometidas a revisión para su procesamiento y tabulación para los que se utilizará un paquete de Microsoft Word y Excel para el diseño y manejo de los datos. Dichos resultados se presentarán en tablas y gráficos de porcentajes.

VI.11. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki²⁷ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).²⁸ Todos los datos recopilados en este estudio serán estudiados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de estudiantes participantes está protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente

VII. RESULTADOS

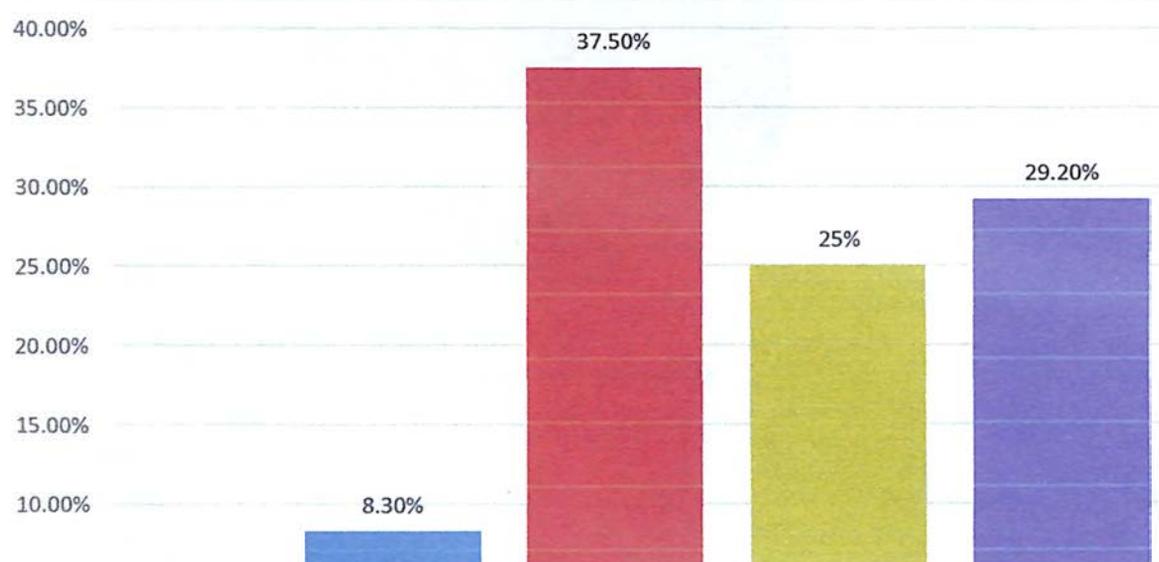
Cuadro 1. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018-Diciembre 2019, según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
< 30	2	8.3
30 – 39	9	37.5
40 – 49	6	25
≥ 50	7	29.2
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 37.5 por ciento de los pacientes tenía una edad entre 30 a 39 años, el 29.2 por ciento mayor e igual a los 50 años, el 25 por ciento entre 40 a 49 años y el 8.3 por ciento menor a los 30 años.

Gráfico 1. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018-Diciembre 2019, según edad.



Fuente cuadro 1.

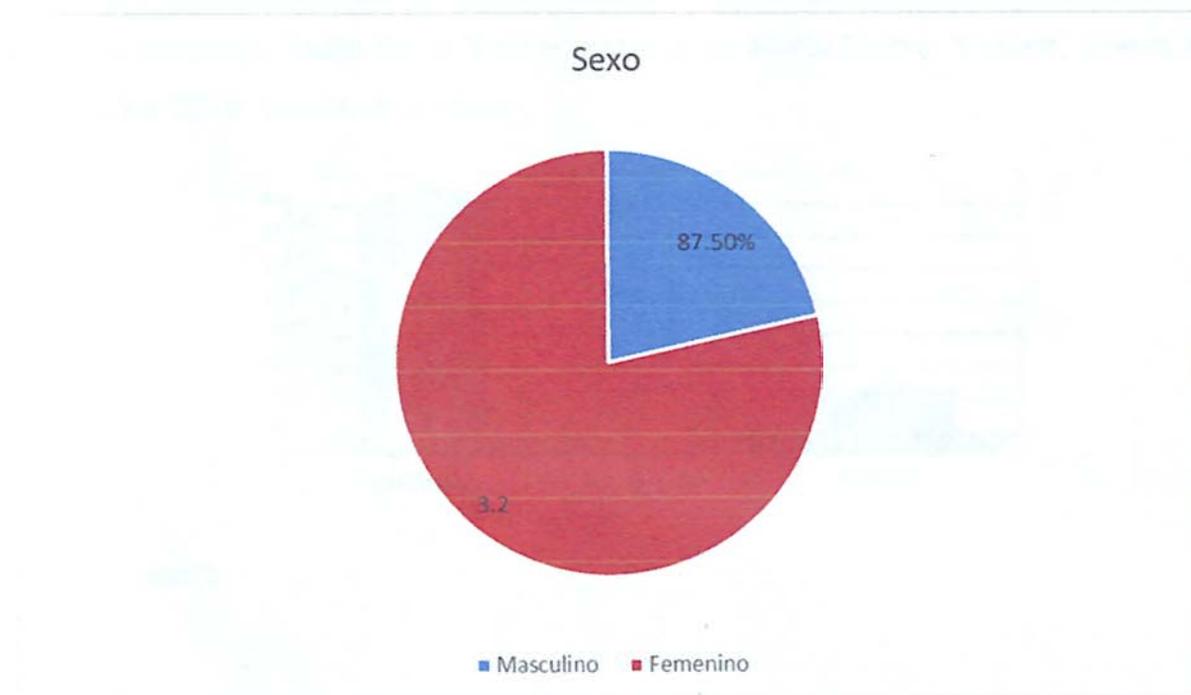
Cuadro 2. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Diciembre 2019, según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	21	87.5
Femenino	3	12.5
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 87.5 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino y el 12.5 por ciento del sexo femenino.

Gráfico 2. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Diciembre 2019, según sexo.



Fuente: cuadro 2.

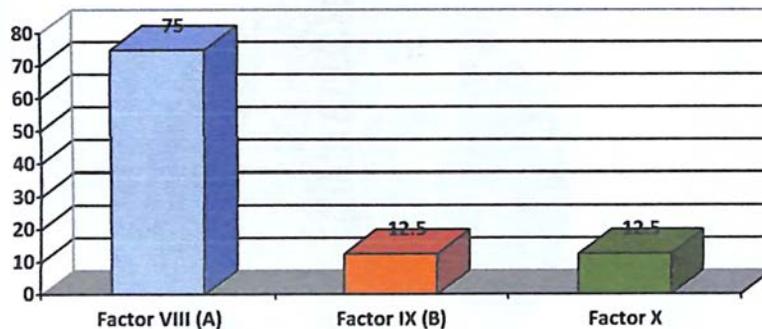
Cuadro 3. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini Y El Hospital José María Cabral Y Báez, Enero 2018- Dicimebre 2019. Según condición.

Condición	Frecuencia	%
Factor VIII (A)	18	75.0
Factor IX (B)	3	12.5
Factor X	3	12.5
Total	24	100.0

Fuente directa.

El 75.0 por ciento de los pacientes presentaron factor VIII (A), 12.5 por ciento factor IX (B) y el 12.5 por ciento factor X.

Gráfico 3. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini Y El Hospital José María Cabral Y Báez, Enero 2018- Dicimebre 2019. Según condición.



Fuente cuadro 3.

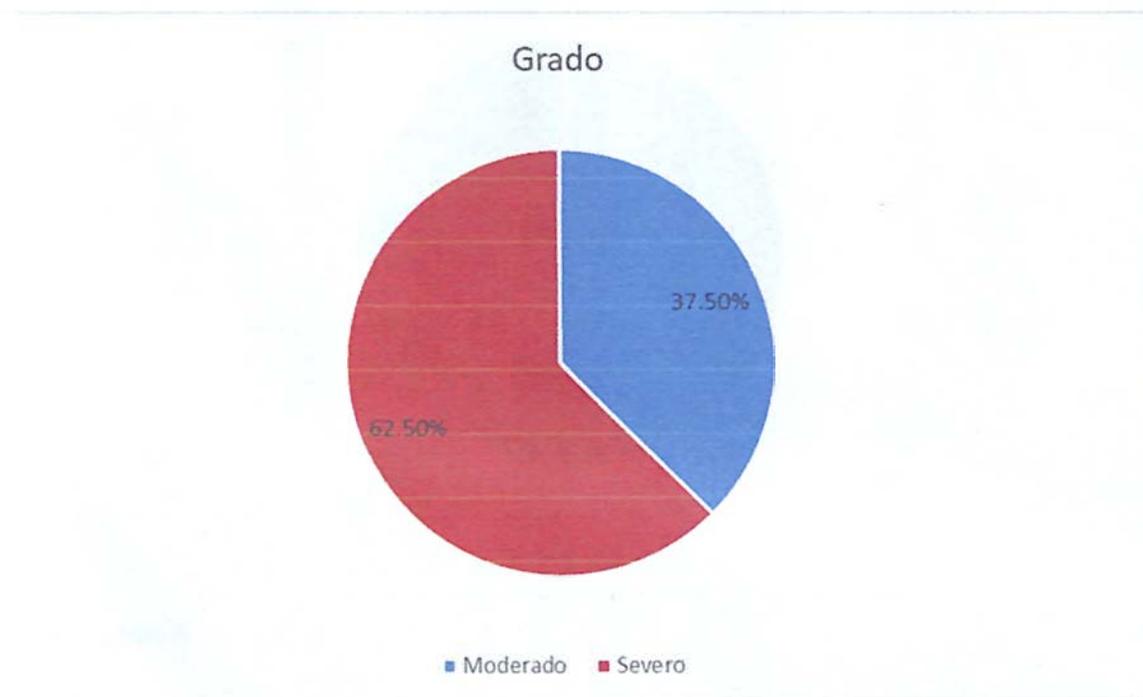
Cuadro 4. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Dicimebre 2019, según grado.

Grado	Frecuencia	%
Moderado	9	37.5
Severo	15	62.5
Total	24	100.0

Fuente: según grado.

El 62.5 por ciento de los pacientes presentaron un grado de hemofilia severo y el 37.5 por ciento moderado.

Gráfico 4. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Diciembre 2019, según grado.



Fuente: cuadro 4.

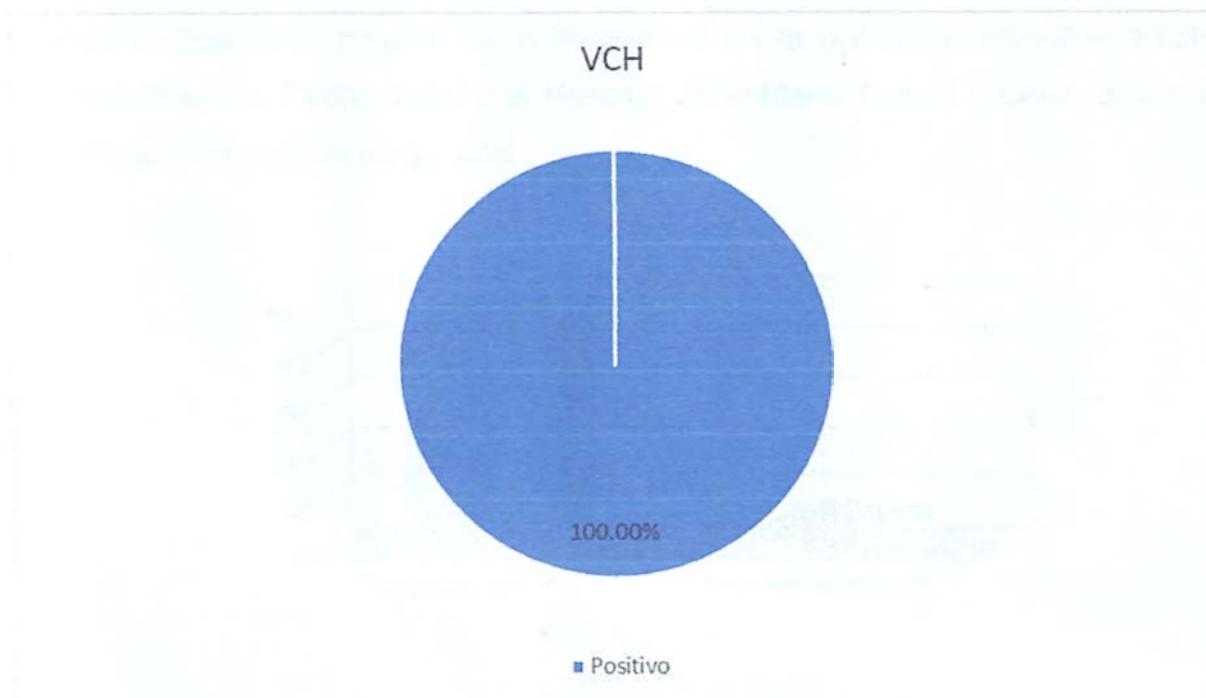
Cuadro 5. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Dicimebre 2019, según VCH.

VCH	Frecuencia	%
Positivo	24	100.0
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 100 por ciento de los pacientes presento VCH positivo.

Gráfico 5. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Diciembre 2019, según VCH.



Fuente: cuadro 5.

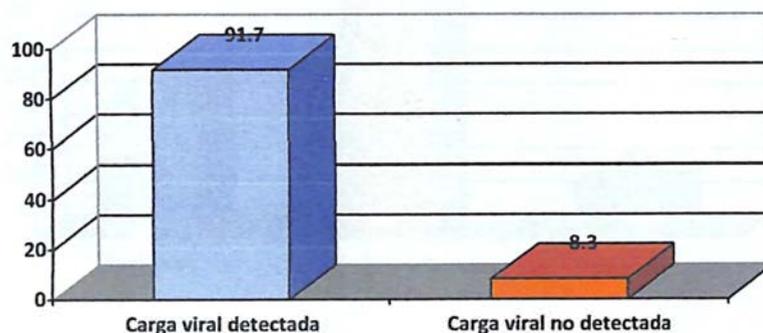
Cuadro 6. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, Enero 2018- Dicimebre 2019, según carga viral.

Carga viral	Frecuencia	%
Detectada	22	91.7
Carga viral no detectada	2	8.3
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 91.7por ciento de los pacientes presenta la carga viral detectada y el 8.3 por ciento presenta la carga viral no detectada.

Gráfico 6. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018- diciembre 2019, según carga viral.



Fuente: cuadro 6.

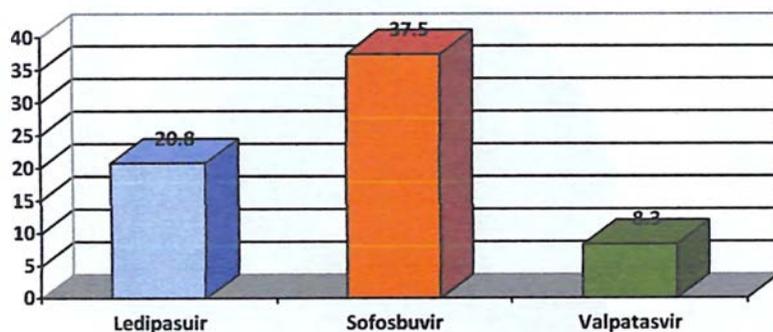
Cuadro 7. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018- Diciembre 2019, según tratamiento.

Tratamiento	Frecuencia	%
Ledipasuir	5	20.8
Sofosbuvir	9	37.5
Velpatasvir	2	8.3

Fuente: expedientes

El 37.5 por ciento de los pacientes los trataron con Sofosbuvir, el 20.8 por ciento Ledipasuir y 8.3 por ciento Velpatasvir.

Gráfico 7. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero, 2018- Diciembre, 2019, según tratamiento.



Fuente: cuadro 7.

Cuadro 8. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-diciembre 2019, según carga viral después del tratamiento.

Carga viral después del tratamiento.	frecuencia	%
No detectada	14	58.3

Fuente: expedientes clínicos.

El 58.3 por ciento de los pacientes no se le detectó carga viral después del tratamiento.

Gráfico 8. Evolución natural de la hepatitis c en la población hemofilia adulto del Hospital Docente Padre Billini y el Hospital José María Cabral y Báez, enero 2018-diciembre 2019, según carga viral después del tratamiento.



Fuente: cuadro 8.

VIII. DISCUSIÓN

El 37.5 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 30 a 39 años. Coincidiendo con el estudio realizado por Jaime García-Chávez en el Hospital de Especialidades, CMN La Raza, IMSS, en el año 2013, donde el 45 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 35 a 45 años.

El 87.5 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino. Coincidiendo con el estudio realizado por José Félix en la Universidad de Zaragoza España en el año 2014, donde el 95 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.

El 87.5 por ciento de los pacientes presentaron una condición tipo A. coincidiendo con el estudio realizado por Yadira Valderrama Vargas en la Universidad Sergio Arboleda Bogotá en el año 2015, donde el 90 por ciento de los pacientes presentaron una condición tipo A.

El 62.5 por ciento de los pacientes presentaron un grado de hemofilia severo. Coincidiendo con el estudio realizado por Lucy Andrea Bautista Ríos en la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A) Bogotá en el año 2015, donde el 55 por ciento de los pacientes presentaron un grado de hemofilia severo.

El 100 por ciento de los pacientes presento VCH positivo. Coincidiendo con el estudio realizado por Diego Andrés Mazabanda López en la Universidad Tecnica de Ambato Ecuador en el año 2013. Donde el 100 por ciento de los pacientes fueron positivos a VCH.

El 91.7 por ciento de los pacientes presenta la carga viral detectada. Coincidiendo con el estudio realizado por María Elena Dávila Narváez en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en el año 2017, donde el 95 por ciento de los pacientes presentaron carga viral.

El 37.5 por ciento de los pacientes los trataron con Sofosbuvir. Coincidiendo con el estudio realizado por Lucy Andrea Bautista Ríos en la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A) Bogotá en el año 2015, donde el 45 por ciento de los pacientes fueron tratados con Sofosbuvir.

IX. CONCLUSIONES

Analizados y discutidos los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 37.5 por ciento de los pacientes tenía una edad entre 30 a 39 años.
2. El 87.5 por ciento de los pacientes eran del sexo masculino.
3. El 75.0 por ciento de los pacientes presentaron factor VIII (A).
4. El 62.5 por ciento de los pacientes presentaron un grado de hemofilia severo.
5. El 100 por ciento de los pacientes presento VCH positivo.
6. El 91.7 por ciento de los pacientes presenta la carga viral detectada.
7. El 37.5 por ciento de los pacientes los trataron con Sofosbuvir.
8. El 58.3 por ciento de los pacientes no se le detectó carga viral después del tratamiento.

X. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la continuar de grupo de apoyo de pacientes hemofílicos en cada provincia del país, para el intercambio de información y experiencias.
- La realización de nuevas investigaciones no solo para indagar acerca del desempeño sino también su relación con el rendimiento escolar de los niños y adolescentes hemofílicos.
- Implantar un programa integral de información acerca de la enfermedad en las instituciones educativas y laborales donde se desempeñan los pacientes hemofílicos.
- Realizar estudios de epidemiología acerca de estilo de vida y sobrevida de los pacientes hemofílicos.
- Recomendamos a la Fundación de Apoyo al Hemofílico (FAHEM) y a los grupos de hemofílico y otros mantener el seguimiento y rastreo de personas con hemofilia – Hepatitis C para lograr detección, diagnóstico y tratamiento de Hepatitis C.
- Motivar a los detectados con hepatitis C que no han recibido el tratamiento.

XI. REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid, 21 de mayo de 2015. Febrero 2017].
2. WHO. Combating Hepatitis B and C to Reach Elimination by 2030. Geneva: World Health Organization;2016.
3. WHO. Draft Global Health Sector Strategies Viral Hepatitis 2016–2021. Assembly WHOS-NWH; 11-29-2016 2016.
4. Sibley A, Han KH, Abourached A, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm - volume 3. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 4:21-41.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014;59(1):318-327.
6. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015; 61(1):77-87.
7. Collaborators TPOH. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2016; Vol. 2 (3):161–176.
8. PetruzzIELLO 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; 22(34):7824- 7840.
9. Aguilera A, Navarro D, Rodríguez Frías F, et al. Prevalence and distribution of hepatitis C virus genotypes in Spain during the 2000-2015 periods (The GEHEP 005 study). *J Viral Hepat.* 2017.
10. Schmidt AJ, Falcato L, Zahno B, et al. Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection? *BMC Public Health.* 2014;14:3
11. Kouyos RD, Rauch A, Braun DL, et al. Higher risk of incident hepatitis C virus coinfection among men who have sex with men, in whom the HIV genetic

- bottleneck at transmission was wide. *J Infect Dis.* 2014;210(10):1555-1561.
12. 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- 832.
 13. Feneant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and hepatitis C virus (HCV) infection. *Viruses.* 2014;6(2):535-572.
 14. Brown RS, et al. AASLD 2014. Abstract LB-4 Recurrence: Preliminary Results of a Prospective, Multicenter Study. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
 15. Aqel BA, Pungapong S, Tuesday W, Chervenak AM, Raquela J, Watt KD, et al. The use of Simeprevir and Sofosbuvir in the pre-liver transplant setting: The Mayo Clinic experience. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD
 16. Curry MP, Forns X, Chung RT, Terrault NA, Brown R Jr, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Ribavirin prevent recurrence of HCV infection afeter liver transplantation: an open-label study. *Gastroenterology* 2015; 148; 100-107.
 17. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, Marinho RT, Poordad F, Bourlière M, Sulkowski MS, et al. Retreatment of HCV with ABT-450/r-Ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014; 370: 1604-14.
 18. Nelson DR, et al. All-Oral 12-Week Combination Treatment With Daclatasvir and Sofosbuvir in Patients Infected With HCV Genotype 3: ALLY-3 Phase 3 Study. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.
 19. Esteban R, et al. Retreatment of Sofosbuvir + Ribavirin Failure with Sofosbuvir-Containing Regimens in Patients with Genotype 2or 3 49thEASL; April 2014. Abstract 08.
 20. Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, Sherman KE, Kwo PY, Mailliard ME, Kowdley KV, et al. Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort. *Hepatology* 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014. Oral 19.
 21. Sherman AC, Sherman KE. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12(3):353-361.

22. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, Lawitz E, et al; A1444040 Study Group. Daclatasvir plus Sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2014; 370: 211-21.
23. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153- 194.
24. Medina-Fernández FJ, Díaz-Jiménez N, Gallardo-Herrera AB, et al. New trends in the management of diverticulitis and colonic diverticular disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(3):162-70.
25. Alazawi, W., et al., *Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 32(3): p. 344-55.
26. Nakano, T., et al., *An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region*. *Liver Int*, 2012. 32(2): p. 339-45.
27. Chen, C.H. and M.L. Yu, *Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C*. *Hepat Res Treat*, 2010. 2010: p. 140953.
28. Jensen, D.M., *A new era of hepatitis C therapy begins*. *N Engl J Med*, 2011. 364(13): p. 1272-4.
29. Au, J.S. and P.J. Pockros, *Novel therapeutic approaches for hepatitis C*. *Clin Pharmacol Ther*, 2014. 95(1): p. 78-88.
30. Zeuzem, S., et al., *Efficacy of the Protease Inhibitor BI 201335, Polymerase Inhibitor BI 207127, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV infection*. *Gastroenterology*, 2011.
31. Zeuzem, S., et al., *Efficacy of the Protease Inhibitor BI 201335, Polymerase Inhibitor BI 207127, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV infection*. *Gastroenterology*, 2011.
32. Páramo, J.A.; Fernández, A. y Martínez-Calle N. (2012). *Coagulopatías congénitas*. *Medicine*, 11(22), 1353-1358. Doi: 10.1016/S0304-5412(12)70462-6.
33. Srivastava, A., Mauser-Bunschoten, E.P., Key, N., Kitchen, S., Llinás, A., Ludlam, C. ... y Street, A. *Guías para el tratamiento de la hemofilia*. (2o ed). Canada: Federación Mundial de Hemofilia. (2012).

34. Sondeo Anual Global 2014. (2015). Federación Mundial de Hemofilia. Montreal, Canada. Disponible en www.wfh.org
35. De La Corte, H. y Rodríguez-Merchan, E.C. (2012). The Role of Physical Medicine and Rehabilitation in Haemophilic Patients [El rol de la Medicina Física y Rehabilitación en pacientes hemofílicos]. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Doi: 10.1097/MBC.0b013e32835a72f3
36. Soriano V, Sherman KE, Rockstroh J et al. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-hepatitis C virusco-infected patients. *AIDS* 2011; 25: 2197–208.
37. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP et al. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive. *Hepatology* 2012; 55:58–67.
38. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012; 366: 216–24.
39. Reddy KR, Lin F, Zoulim F. Response-guided and -unguided treatment of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 64–73.
40. Guidelines for the Management of Hemophilia. World Federation of Hemophilia 2005. http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Guidelines_Mng_Hemophilia.pdf. Último acceso: 16 de mayo de 2012.
41. Castera L, Vergniol J, Foucher J et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2012; 128: 343-50.
42. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2010; 461: 399-401.
43. Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 61: 1191–200.
44. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2018; 112: 2617–26.
45. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación

- médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
46. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Génova, 2015.
 47. Características técnicas de los concentrados de factores de la coagulación: Manual para Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Letramédica SCP; 2014.
 48. Jimenez V, Romero JA. Bloque 1. Laboratorio. Fisiología de la hemostasia. In: *Atlas de hemofilia*. Momento Medico s.r.l.; 2013. p. 3–7.
 49. Cromwell C, Aledort LM. History of Hemophilia. In: MD E-CR-M, MD LAV, editors. *Current and Future Issues in Hemophilia Care* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2011 [cited 2017 Jan 14]. p. 1–5. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119979401.ch1/summary>
 50. Hartmann J, Croteau SE. 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol*. 2016 Dec;91(12):1252–60.
 51. Patrick F, Fogarty MD, Craig M, Kessler MD. Hemophilia A and B. In: *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. 2013. p. 45–59. 34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Nov;12(11):1935–9.
 52. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of ondemand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012 Mar;10(3):359–67. 115.
 53. Aznar JA, García-Dasí M, Pérez-Alenda S, Marco A, Jaca M, Moret A, et al. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. *Vox Sang*. 2014 Jan;106(1):68–74.
 54. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 20;(11):CD000011.

55. Anoje C, Agu KA, Oladele EA, Badru T, Adedokun O, Oqua D, et al. Adherence to OnTime ART Drug Pick-Up and Its Association with CD4 Changes and Clinical Outcomes Amongst HIV Infected Adults on First-Line Antiretroviral Therapy in Nigerian Hospitals. *AIDS Behav.* 2017 Feb;21(2):386–92.
56. Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ, et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health.* 2014 Oct 4;14:1035.
57. Sacha T, Góra-Tybor J, Wąsak-Szulowska E, Kyrzcz-Krzemień S, Mędraś E, Becht R, et al. Quality of Life and Adherence to Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Nilotinib as a Second-Line Therapy: A Multicenter Prospective Observational Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Jan 10; 149.
58. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(4):e5641. 150. Machado-Alba JE, Medina-Morales DA, Echeverri-Cataño LF. Comparison of medication adherence in diabetes mellitus patients on human versus analogue insulins. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Feb;16(2):133–7. 151.
59. Cordero A, Rodriguez Padial L, Batalla A, López Barreiro L, Torres Calvo F, Castellano JM, et al. Optimal pharmacological treatment and adherence to medication in secondary prevention of cardiovascular events in Spain. Results from the CAPS study. *Cardiovasc Ther.* 2016 Dec 13; 152.
60. Peyre M, Gauchet A, Roustit M, Leclercq P, Epaulard O. Influence of the First Consultation on Adherence to Antiretroviral Therapy for HIV-infected Patients. *Open AIDS J.* 2016;10:182–9. 153.
61. Al-Foraih M, Somerset S. Factors Affecting Adherence to Statins in Hypercholesterolemic Kuwaiti Patients: A Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract.* 2017;26(1):35–40. 154. Turan O, Turan PA, Mirici A. Parameters affecting inhalation therapy adherence in elderly patients with chronic obstructive lung disease and asthma. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Jul 18;

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Actividades	Tiempo: 2019-2020	
Selección del tema	2020-2019	Diciembre 2019
Búsqueda de referencias		Diciembre 2019
Elaboración del anteproyecto		Diciembre 2019
Sometimiento y aprobación		Diciembre 2019
Recolección de la información		Diciembre 2019
Tabulación y análisis de la información		Enero febrero 2020
Redacción del informe		Enero –febrero 2020
Revisión del informe		Enero –febrero 2020
Encuadernación		Marzo 2020
Presentación		Marzo 2020

XII.2. Instrumento de recolección de los datos

EVOLUCION NATURAL DE LA HEPATITIS C EN LA POBLACION HEMOFILIA ADULTO DEL HOSPITAL DOCENTE PADRE BILLINI Y EL HOSPITAL JOSÉ MARÍA CABRAL Y BÁEZ, ENERO 2018-DICIMEBRE 2019.

1. Edad: ____ años

2. Sexo: Femenino ____ Masculino ____

3. Condición:

Factor VIII (A)

Factor IX (B)

Factor X

4. Grado de hemofía:

Moderado ____ Severo ____

5. Virus del Hepatitis C:

Positivo ____ Negativo ____

6. Carga Viral:

Carga viral detectada ____ Carga viral no detectada ____

7. Tratamiento

Ledipasuir ____ Sofosbuvir ____ Velpatasvir ____

8. Carga Viral después del tratamiento:

Carga viral detectada ____ Carga viral no detectada ____

XII.3. Costos y Recursos

Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Digitadores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
Información			
Libros, Revistas, Artículos online Otros documentos			
Económicos			
Inscripción de anteproyecto tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	4		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
Total			42,750.00

V.4.4. Evaluación

Sustentante:

[Signature]
Dra. Joanne Altagracia de Los M. Taveras O.

Asesores:

[Signature]
Dra. Claridania Rodríguez Berroa
(Metodológica)

[Signature]
Dra. Doralisa Ramírez Carrasco
(Clínica)

Jurado:

[Signature]
Dra. Marlenys Alvarez

[Signature]
Dra. Dennis Díaz

Autoridades:

[Signature]
Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

[Signature]
Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia



[Signature]
Dr. John Gonzalez
Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

[Signature]
Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de Unidad Posgrado y
Residencias Médicas (UNPHU)

[Signature]
Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de
la Salud



Fecha de presentación: 18/8/2020

Calificación: 98