

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

**PREDICTORES DE RESPUESTA VIRAL RÁPIDA EN  
PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**INFECTOLOGÍA Y ECOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. ALBERTO CHAPARRO SÁNCHEZ**

**ASESOR:**

**DR. JESÚS ENRIQUE GAYTÁN MARTÍNEZ**

**CO-ASESORES:**

**DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARÍN  
DR. JOSÉ LUIS FUENTES ALLEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.**

**HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

---

**DRA. VERÓNICA ALEJANDRA GAONA FLORES**  
JEFE DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

**DRA. ELENA URDEZ HERNÁNDEZ**  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

**DR. JESÚS ENRIQUE GAYTÁN MARTÍNEZ**  
ASESOR DE TESIS  
JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO INFECTOLOGIA ADULTOS  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

---

**DR. ALBERTO CHAPARRO SANCHEZ**  
RESIDENTE DE INFECTOLOGIA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”  
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”.

**No. Protocolo: R-2008-3506-5**

## INDICE

<b>ABSTRACT.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO.....</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>16</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>19</b>

## ABSTRACT

### PREDICTIVE FACTORS FOR RAPID VIROLOGICAL RESPONSE IN HEPATITIS C CHRONIC PATIENTS

Gaytán-Martínez JE, Chaparro-Sánchez A, Fuentes-Allen JL, Mata-Marín JA.

The success of treatment in hepatitis C chronic patients is 50%. There are predictive factors to achieve response to treatment including rapid virological response (RVR). These factors are controversial among the different studies for RVR and response to treatment in these patients.

*Objective:* To determine the predictive factors for rapid virological response in patients with hepatitis C chronic beginning treatment.

*Design:* Prospective cohort.

*Methods:* We determine basal values of RNA HCV, complete blood count, liver panel, basic metabolic and genotype; at 4<sup>th</sup> week of treatment RNA HCV values again.

*Statistical analysis:* Descriptive statistic,  $\chi^2$  or Fisher exact test, association force with RR, logistic regression to establish independence among variables.

*Results:* 37 patients were included, 21 women, 16 men, 12 (32%) have RVR. In the analysis we found only significance to achieve RVR with male gender ( $P = 0.046$ ) RR 0.544 (95% CI 0.054–1.018) and genotype 1 ( $P = 0.008$ ) RR 0.087 (95% CI 0.14–0.545). In the logistic regression analysis the same variables remain significant.

*Conclusion:* There is an association between male gender and genotype 1 with the presence of RVR in hepatitis C chronic patients.

*Keywords:* Chronic hepatitis C, Rapid virological response, Predictive

## RESUMEN

### PREDICTORES DE RESPUESTA VIRAL RÁPIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA

Gaytán-Martínez JE, Chaparro-Sánchez A, Fuentes-Allen JL, Mata-Marín JA.

La tasa de éxito del tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica reportada es 50%, se han observado factores predictores de dicha respuesta como la respuesta viral rápida (RVR). Dentro de tales factores existe controversia en los diferentes estudios para alcanzar tanto la RVR como para la respuesta al tratamiento.

*Objetivo:* Determinar los factores predictivos de respuesta viral rápida en pacientes que inician tratamiento para hepatitis viral crónica C.

*Diseño:* Estudio de cohorte prospectivo.

*Métodos:* En pacientes con hepatitis C crónica en tratamiento se realizó evaluación basal incluyendo cuantificación de ARN-VHC, biometría hemática, panel de función hepática, metabólico básico y genotipo, así como cuantificación de ARN-VHC en la cuarta semana de tratamiento.

*Análisis estadístico:* Estadística descriptiva, se calculó  $X^2$  o prueba exacta de Fisher, fuerza de asociación mediante RR, regresión logística para establecer la independencia entre las variables.

*Resultados:* Se incluyeron 37 pacientes 21 mujeres, 16 hombres, 12 (32%) tuvo RVR. Al analizar mediante riesgo relativo para determinar la relación con la RVR se encontró para sexo masculino ( $P = 0.046$ ) RR 0.544 (IC 95% 0.054–1.018) y genotipo 1 ( $P = 0.008$ ) RR 0.087 (IC 95% 0.14–0.545). En el análisis de regresión logística para evaluar la independencia de las mismas continuaron con significancia estadística.

*Conclusión:* Existe asociación entre el género masculino y el genotipo 1 con el desarrollo de RVR.

*Palabras clave:* Hepatitis C crónica, Respuesta viral rápida, Predicción.

## INTRODUCCION

La infección por virus hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatopatía en el mundo, y constituye la primera indicación de trasplante hepático. La Organización mundial de la Salud informa que un de 3% de la población mundial está infectada por VHC lo que corresponde a aproximadamente a 170 millones de personas. La prevalencia varía en las diferentes regiones del mundo y grupos de edad. En México la prevalencia considerada es de 0.7%, informándose en estudios (principalmente de bancos de sangre) con rangos de 0.47 a 2% ( 1, 2, 3).

La infección es ocasionada por un flavivirus RNA monocatenario que se caracteriza por su heterogeneidad genética y por la secuencia de nucleótidos del genoma. Se han identificado 6 genotipos, dentro de los cuales hay hasta 50 subtipos, su material genético codifica para proteínas no estructurales y estructurales; las primeras tienen como finalidad la síntesis de nuevos viriones, las segundas forman parte del core y la envoltura (4). Las Proteínas virales y algunos genotipos se relacionan con respuesta inadecuada al tratamiento actual, sin embargo hay algunos otros factores que se han identificado tanto del hospedero como del medio ambiente y otros que aún no se determinan (5). El tratamiento actual recomendado es la combinación de interferón pegilado (IFN)  $\alpha 2b$  a dosis de 1.5 $\mu$ g/Kg o  $\alpha 2a$  180  $\mu$ g cada semana subcutáneo + Ribavirina (RBV) 1.3mg/Kg/día ó, 1000mg/día si el peso es <75Kg ó, 1200mg/día si el peso es > a 75Kg por 24 a 48 semanas dependiendo del genotipo con una tasa general de respuesta del 50-56% general (6, 7, 8). Para la evaluación y seguimiento del tratamiento se han tomado conceptos como carga viral basal, que es el valor de ARN-VHC detectado al inicio del tratamiento, Respuesta viral rápida determinada por indetectabilidad de ARN-VHC en la 4a semana después del inicio de tratamiento mediante métodos ultrasensibles. La Respuesta viral temprana se determina con la disminución de al menos 2 log<sup>10</sup> en la carga viral con respecto a la basal en la semana 12 de tratamiento. La Respuesta viral sostenida se logra al mantener indetectable por un periodo de 6 meses mediante métodos ultrasensibles del ARN-VHC. La recaída se considera cuando hay detección de nuevo de ARN-VHC después de haber negativizado

dentro de los siguientes 6 meses de seguimiento al término del tratamiento (9, 10).

Hasta el momento no hay un tratamiento eficaz al 100%, que permita prevenir la infección, además de los costos que implica tanto por los fármacos empleados como por el seguimiento requerido y manejo de secuelas asociadas, es necesario evaluar los factores relacionados con falla o recaída al tratamiento que permitan decidir la necesidad de suspender, continuar o prolongar el tratamiento (11, 12, 13). Los factores identificados como condicionantes de falla al tratamiento tienen mayor relación con el virus con respecto al hospedero, otros son la reducción de las dosis principalmente de ribavirina y el apego, pero aún no han sido identificados todos los factores relacionados a falla terapéutica y recaídas principalmente en la población mexicana ya que los estudios realizados son de otros países de América del norte, Europa y Asia (14, 15).

Acorde a los ensayos clínicos, el genotipo y carga viral basal, son los factores predictivos más importantes de la respuesta viral sostenida (RVS) por lo que su determinación basal es obligatoria para definir el tiempo de tratamiento y evaluar el pronóstico de respuesta de los pacientes infectados con VHC (16, 17).

El monitoreo para evaluar la evolución y predecir la respuesta ha ido modificandose acorde a lo informado en diferentes estudios. Inicialmente se propuso realizar la determinación de ARN-VHC a las 24 semanas de iniciado el tratamiento informandose que los pacientes en quienes permanece positivo no tienen posibilidad de responder, aún continuando el tratamiento por 24 semanas más por lo que se concluye es posible detener el tratamiento en pacientes sin respuesta virológica a la semana 24, con ahorro en costos y reducción de efectos adversos. La evaluación a la semana 24 se recomendó para genotipos 1, 4, 5 y 6 debido a que el tratamiento de los genotipos 2 y 3 termina a la semana 24 (18, 19).

Después se propuso monitoreo de ARN-VHC a la semana 12 de iniciado el tratamiento, que se aplica en tratamientos prolongados de 48 o más semanas; sugiriendo que solo los ARN-VHC negativos o en los que la carga viral disminuya al menos  $2 \log^{10}$  llamada respuesta viral temprana tienen posibilidad de presentar una RVS, (20). La RVS en los pacientes que no presentan una

RVT es prácticamente nula, considerándose la suspensión del tratamiento. En pacientes en quienes disminuye  $>2 \log^{10}$  a la semana 12 el ARN –VHC pero no se negativiza, se les realizó control a la semana 24. La RVT permite definir que pacientes deben suspender el tratamiento, y cuales tienen posibilidad de respuesta al tratamiento. Actualmente se plantea el concepto de respuesta viral rápida (RVR), definido como aquellos pacientes que tienen ARN-VHC indetectable a la semana 4. La RVR se considera un factor predictor de respuesta al tratamiento y de respuesta viral sostenida y se puede aplicar a todos los genotipos (21, 22, 23, 24).

Se han identificado factores predictivos positivos para obtener una RVR y RVS con el tratamiento combinado de IFN + RBV, dentro de los principales se identifican al genotipo y carga viral basal otros son edad menor a 70 años, género femenino, peso menor a 75Kg, grado de fibrosis leve, presencia de antígeno leucocitario humano clase IB44, carga viral basal  $<200\ 000$  UI/mL. Se ha informado RVR en 49% frente a 9% de aquellos que tienen  $>600\ 000$  UI/mL. Las cargas  $<600\ 000$  UI/mL y RVR en genotipo 1 logran una RVS en 74%; durante el tratamiento se han identificado factores asociados a tasas altas de respuesta como la adherencia a tratamiento principalmente (25, 26, 27).

La edad, el peso, la talla, y la variación en la capacidad para detoxificar fármacos o para metabolizarlos y el consiguiente umbral para sufrir eventos adversos son variables epidemiológicas que muy probablemente difieran entre razas y países, por lo cual es de utilidad identificar dichas características en la población mexicana. (28).

## **OBJETIVO**

Determinar los factores predictivos de respuesta viral rápida en pacientes que inician tratamiento para hepatitis viral crónica C

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: **Estudio de cohorte prospectivo**

De agosto del 2007 a julio del 2008 se incluyeron al estudio 37 pacientes con hepatitis C crónica tratados en el Hospital de Infectología “Dr Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional “La Raza”. El estudio cumplió con los estatutos de ética de la Ley General de Salud de la Republica Mexicana. El cálculo del tamaño de muestra se realizó buscando  $Z\alpha 0.05 = 1.960$  y  $Z\beta 0.80 = 0.842$ , considerando además un 10% pérdidas. Los criterios de selección para el estudio fueron para inclusión pacientes con serología positiva para hepatitis C, carga viral detectable, sexo masculino o femenino, edad de 18 a 70 años, derechohabientes del HI CMN La Raza, consentimiento informado por escrito, sin contraindicación para tratamiento con Interferon pegilado alfa 2b, sin contraindicación para tratamiento con ribavirina. Para no inclusión paciente coinfectado con virus de hepatitis B o VIH, paciente con recaída, paciente con insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, paciente con cirrosis hepática Child-Pugh C, paciente con enfermedad autoinmune. En los de exclusión se encontraban intolerancia a tratamiento, modificación de dosis, retiro de consentimiento informado, falta de cumplimiento al 100% de la dosis de interferon, falta de cumplimiento al 98% de la dosis de ribavirina.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, medición de peso (Kg), talla (m), determinación basal de RNA-VHC (COBAS AMPLICOR HCV TEST, V2.0 con un límite de detección inferior <50 IU/mL), así como biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático que incluyan determinación de alaninotransferasa (ALT), Aspartatotransferasa (AST), Lactato deshidrogenasa (DHL), Gama glutamil transferasa (GGT) dentro del perfil hepático completo, glucosa sérica en ayuno. Determinación de genotipo mediante secuenciación por PCR.

Los pacientes incluidos al estudio recibieron tratamiento con interferon pegilado alfa-2b a dosis de 1.5µg/Kg de peso semanal subcutáneo + Ribavirina 1, 000mg/día si el peso era <75Kg o 1, 200mg/día si el peso era > a 75Kg. Se tomaron nuevas determinaciones de RNA-VHC y pruebas de funcionamiento

hepático y glucosa sérica en ayuno a las 4 semanas posterior al inicio del tratamiento (un día antes de la aplicación de quinta dosis de interferon pegilado).

Las variables incluidas fueron respuesta viral rápida definida como ARN-VHC no detectable a la semana 4 de iniciado el tratamiento. Factores predictores en pacientes con hepatitis C definidos como aquellos factores tanto del hospedero como del virus de hepatitis C relacionados a la presencia de una respuesta viral rápida en el tratamiento de hepatitis crónica C mediante variables subrogadas [Genotipo viral, carga viral (mayor o menor 800 000 UI/ml), Edad (mayor o menor a 40 años), Peso (mayor o menor a 75Kg), Género, Talla, Hemoglobina, Glucosa sérica en ayuno, Índice APRI, valores séricos de AST y ALT, así como de bilirrubina total].

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el análisis del estudio se realizó estadística descriptiva, se calculó  $X^2$  o prueba exacta de Fisher de acuerdo a las variables, se realizó una fuerza de asociación mediante un RR además de regresión logística para establecer la independencia entre las variables. Los datos fueron procesados mediante software SPSS para Windows versión 14.0.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 37 pacientes: 21 mujeres y 16 hombres. El promedio de edad fue ( $\pm$ SD) 47.3 años ( $\pm$  14.8) con una mínima de 17 años y máxima 81 años. El peso promedio de 69 Kg. ( $\pm$  11.2) el mínimo 52 Kg. y el máximo de 94 Kg. Los valores de hemoglobina promedio fueron 14.4 g/dL, ( $\pm$  1.9) mínimo 8.7 g/dL y máximo 17.5 g/dL; para leucocitos se obtuvo un promedio de 5548 / $\mu$ l ( $\pm$  1700), mínimo 3200 / $\mu$ l y máximo 10700/ $\mu$ l; la cuenta promedio de plaquetas fue 185, 456.76 / $\mu$ l ( $\pm$  95602.4) mínimo 48200, máximo 346000 / $\mu$ l. El valor promedio de glucosa sérica en ayuno fue 100.2 mg/dl ( $\pm$  24.8) con mínimo 72 mg/dl y máximo 172 mg/dl. La concentración sérica de albúmina en promedio 4.4 g/dl ( $\pm$  0.6) con valores mínimos de 3.1 g/dl y máximos 5.7 g/dl. La determinación de ALT sérica promedio obtenida fue 69.4 UI/dl ( $\pm$  44.5) con mínima 19 UI/dl y máxima 231 UI/dl, mientras que la de AST promedio fue 73.7 UI/ml ( $\pm$  52.18) mínima 21 y máxima 268. El promedio de bilirrubina total fue 0.82mg/ml ( $\pm$  0.4) con mínimo 0.2mg/ml y máximo 1.9mg/ml. Los valores de los conteos de ARN-VHC obtenidos mediante PCR cuantitativa fueron 663233.5 UI/ml ( $\pm$  1359278.7) como promedio con un mínimo de 1200 UI/ml y máximo 7260000 UI/ml. Al calcular el índice APRI el promedio obtenido fue 2.4 ( $\pm$  2.7) con un mínimo de 0.01 y máximo 9.6. [Tabla 1]

Se analizó la asociación de las variables mediante riesgo relativo para determinar su relación con la respuesta viral rápida, tales como peso menor a 75 Kg, género masculino, edad mayor a 40 años, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hipoalbuminemia, hiperglucemia, transaminasemia (elevaciones de ALT o AST), elevación de fosfatasa alcalina, hiperbilirrubinemia, grado de fibrosis calculado por APRI y genotipo; las que tuvieron significancia estadística fueron el sexo (P = 0.046) con RR 0.544 (IC 95% 0.054 – 1.018) y estar infectado por virus del genotipo 1 (P = 0.008) con RR 0.087 (IC 95% 0.14 – 0.545). [Tabla 2]

Al someterse las variables a un análisis de regresión logística para evaluar la independencia de las mismas se mantuvo la significancia estadística sexo (P = 0.046) y genotipo1 (P = 0.004). [Tabla 3]

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la hepatitis C incluye la combinación de interferón pegilado alfa más ribavirina ajustada por kilo de peso corporal, cuya duración dependerá del genotipo que se trate 48 semanas para genotipos 1 o 4 y 24 semanas para los genotipos 2 o 3. Se han realizado diversos estudios para acortar dichos tratamientos y evitar los efectos colaterales y costos inherentes a la terapia. Ha resultado problemático identificar los factores asociados a la tasa de respuesta viral sostenida tales como genotipo y carga viral basal, tiempo de evolución, sexo, peso y otros ya conocidos con influencia importante en el curso clínico de la patología. En los casos en los que se decida acortar el tratamiento, uno de estos factores es la respuesta viral rápida definida como la negativización de la carga viral a la cuarta semana de tratamiento. En los estudios que buscan demostrar la utilidad y seguridad de acortar el tratamiento, se realiza esta determinación, donde es importante conocer los factores predictores de respuesta viral rápida para saber cuales pacientes pueden beneficiarse de esta modalidad, toda vez que la negativización en la semana 4 es un factor determinante en la respuesta viral sostenida como demostraron Ferenci et al, Zeuzem et al, Sherman et al y Shiffman et al. (9, 16, 25, 29)

El objetivo principal del presente estudio fue buscar los factores pronósticos asociados a la RVR en nuestra población con el afán de identificar los pacientes que potencialmente alcanzarán la respuesta viral sostenida teniendo como punto de partida la negativización en la semana 4 (9, 16) En nuestra población prevaleció el genotipo 1 (29/37 pacientes) a diferencia de otros estudios donde la mayoría de los pacientes tenían genotipo 2 y 3 debido a las tasas altas de RVS (80%) a diferencia del genotipo 1 donde en el mejor de los casos se alcanza un 50% de RVS. La información no es concluyente debido a que los informes de la literatura internacional es controversial ya que mientras algunos no encontraron asociación de factores conocidos en poblaciones especiales donde sólo los valores elevados de AST al inicio del tratamiento tuvieron una débil asociación, tal como lo reportaron Crespo M *et al*. En nuestro estudio la asociación apareció sin llegar a ser significativa ( $P=0.54$ ). En otro estudio realizado por Shea DO *et al* encontraron asociación para alcanzar RVR solo cuando la carga viral basal es baja y está presente el genotipo 2 o 3 (23,

30). En el trabajo de Ferenci *et al* encontraron que para genotipo 1 el porcentaje de pacientes que alcanzan la RVR es similar tanto en los que tienen carga viral alta como baja y sólo el genotipo se asoció con la RVR. (16)

Entre los factores analizados, se encontró que el genotipo 1 y el género masculino tuvieron correlación significativa con la respuesta de semana 4 la cual se mantuvo en el análisis multivariado a diferencia de otros trabajos donde el genotipo 1 se excluye debido a la dificultad de alcanzar la RVS, y donde el sexo femenino alcanza mayor tasa de RVR (9, 22) Sin embargo y debido a que se trata de un estudio preliminar, hace falta hacer un seguimiento completo para verificar la tasa de RVS y su correlación con la respuesta a la semana 4 lo que es una limitante del presente estudio en este momento, duda que se resolverá una vez se alcance el tiempo necesario para establecer la tasa de respuesta. La carga viral en el grupo que estudiamos se considera baja puesto que la mayoría de los pacientes tuvo conteos menores a 800000 UI/ml, lo cual estaría a favor de una tasa mayor de respuesta como se ha informado en la mayoría de los estudios.

## **CONCLUSIONES**

De acuerdo a lo observado en nuestro estudio se encontró asociación del género masculino y el genotipo 1 con el desarrollo de respuesta viral rápida lo que nos pudiera indicar que ante la presencia de dichas características en pacientes con hepatitis crónica C, la tasa de éxito al tratamiento puede ser alta e inclusive considerar el acortamiento del tratamiento; sin embargo será necesario incrementar el tamaño de la muestra y continuar el seguimiento para considerar la relevancia que tiene cada una de las variables para influir en el desarrollo de una respuesta viral rápida.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Méndez SN, Baptista GH, Sánchez G RH. The prevalence of hepatitis B and C in blood donors in a 3rd-level hospital of México City. *Salud Pública Méx* 1999; 41: 475-8.
2. Ladrón de Guevara L, Gómez N, Vázquez CM. Prevalencia y factores de riesgo para hepatitis C en donadores de sangre. *Rev Gastroenterol Méx* 2002; 67: 11-6.
3. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *N Engl J Med* 2006; 355: 2444-51.
4. Glenn JS. Molecular virology of the hepatitis C virus: implication for novel therapies. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:81-98.
5. Fontana RJ. Non responder to Hepatitis C Virus antiviral therapy: Pegylated interferons and beyond. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:527-547
6. Berg T, Von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, et al. Extended treatment duration hepatitis C virus type 1 : Comparison 48 vs 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirine. *Gastroenterology*;130:1086-1097
7. Pearlman BL. Hepatitis C Treatment Update. *Am J Med.* 2004;117:344-352
8. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enríquez J, Romero-Gómez M, et al. Peginterferon alfa 2<sup>a</sup> Plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at weeks of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451-460
9. Sherman M, Shafran S, Burak K, Docuette K, Wong W, Girgrah N et al. Management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2007; 21 (Suppl C): 25C-34C.
10. Dienstag JL, Mchutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231-64.
11. Gehring S, Gregory SH, Kuzushita N and Wands JR. Type 1 interferon augments DNA-based vaccination against hepatitis C virus Core protein. *J Med Virol* 2005; 75:249-257
12. Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alfa 2b combined with ribavirin for the treatment of hepatitis C virus. *Hepatology* 1999;30:1318-1324

13. Koff RS. Therapy of Hepatitis C: Cost effectiveness analysis. *Hepatology* 1997;26:152S-155S
14. Dahari H, Ribeiro RM, Perelson AS. Triphasic decline of hepatitis C virus RNA during antiviral therapy. *Hepatology* 2007; 46: 16-21.
15. Ebeling F, Lappalainen M, Vuoristo M, Nutinen H, Leino R et al. Factors preedicting interferon treatment response en patients with chronic hepatitis C: Late viral clearence does not preclude a sustained response. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1237-1242
16. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçales FL et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-33.
17. Bekkering FC, Stalgis C, McHutchison JG, Brouwer JT, Perelson AS et al. Estimation of early hepatitis C viral clearance in patients receiving daily interferon and ribavirin therapy using a mathematical model. *Hepatology* 2001; 33: 419-23.
18. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros P, Reddy KR, Hadziyannis SJ et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon  $\alpha$ -2a (40kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006; 43: 954-60.
19. Trimoulet P, de Lédighen V, Foucher J, Castéra L, Fleury H, Couzigou P. Predictive value of early HCV RNA quantitation for sustained response in nonresponders receiving daily interferon and ribavirin therapy. *J Med Virol* 2004; 72: 46-51.
20. Tsubota A, Arase Y, Someya T, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naïve patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* 2005; 75: 27-34.
21. Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: A pilot study. *Hepatology* 2004; 40: 1260-65.
22. Mangia A, Santoro R, Nicola, Minerva N, Ricci GL, Carretta V et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-17.

- 23.** Crespo M, Esteban JI, Ribera E, Falco V, Sauleda S, Buti M. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 477-81.
- 24.** Bräu N, Rodriguez-Torres M, Prokopenko D, Bonacini M, Giffen CA, Smith JJ et al. Treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfection with interferon  $\alpha$ -2b + full-course vs. 16-week delayed ribavirin. *Hepatology* 2004; 39: 989-98.
- 25.** Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103.
- 26.** Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T et al. Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1 and high viral load. *J Med Virol* 2006; 78: 83-90.
- 27.** Lukasiewicz E, Hellstrand K, Westin J, Ferrari C, Neumann AU, Pawlotsky JM et al. Predicting treatment outcome following 24 weeks peginterferon  $\alpha$ -2a/ribavirin therapy in patients infected with HCV genotype 1: Utility of HCV-RNA at day 0, day 22, day 29 and week 6. *Hepatology* 2007; 45 (1):258-9.
- 28.** Kelleher TB, Afdhal N. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Clin Liver Dis* 2005;9:667-683.
- 29.** Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007; 357: 124-34.
- 30.** Shea DO, Tuite H, Farrell G, Codd M, Mulcahy F, Norris S, et al. Role of rapid virological response in prediction of sustained virological response to Peg-IFN plus ribavirin in HCV/HIV co-infected individuals. *J Viral Hepatitis* 2008; 15: 482-89.

## ANEXOS

**Tabla 1.- Características generales**

Variable	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Edad	17	81	47.30	14.802
Peso	52	94	69.00	11.279
Hemoglobina g/dl	8.7	17.5	14.473	1.9675
Plaquetas/ $\mu$ l	48200	346000	185456.76	95602.483
Leucocitos miles/ $\mu$ l	3.2	10.7	5.548	1.7216
Glucosa mg/dl	72.0	172.0	100.270	24.8369
Creatinina mg/dl	0.6	2.5	0.936	0.3759
Albúmina g/dL	3.1	5.7	4.489	0.6363
AST UI/ml	21.0	268.0	73.730	52.1875
ALT UI/ml	19.0	231.0	69.405	44.5686
FA UI/ml	55.0	253.0	115.189	49.3631
Bilirrubina total mg/ml	0.2	1.9	0.820	0.4157
Carga viral basal VHC UI/ml	1200	7260000	663233.51	1359278.708
Indice de APRI	0.01	9.60	2.4064	2.72019

**Tabla 2.- Variables analizadas para RVR**

Variable	P	RR	IC 95%
Peso <75Kg	0.406	0.544	0.129 – 2.302
<b>Sexo (H:M)</b>	<b>0.046</b>	<b>0.235</b>	<b>0.054 – 1.018</b>
Edad >40 años	0.84	1.167	0.242 – 5.616
Hb <12.2g/dl	0.537	0.880	0.761 – 1.017
Plaquetas <150 K/μl	0.503	0.593	0.127 – 2.767
Leucocitos K/μl	0.523	0.477	0.047 – 4.806
Glucosa normal	0.265	2.357	0.512 – 10.85
Albumina <3.5g/dl	0.537	0.880	0.761 – 1.017
AST >36UI/ml	0.663	1.412	0.299 – 6.675
ALT >28UI/ml	0.091	0.125	0.011 – 1.363
Aminotransferasas normales	1.0	2.182	0.125 – 38.182
BT >12.2 mg/ml	0.612	0.633	0.107 – 3.73
CV >800 000 UI/ml	1.0	0.800	0.131 – 4.87
<b>Genotipo 1</b>	<b>0.008</b>	<b>0.087</b>	<b>0.14 – 0.545</b>
APRI >1.2	0.893	0.909	0.226 – 3.66
Fosfatasa alcalina >141 UI/ml	0.222	0.222	0.023 – 2.122

**Tabla 3.- Regresión logística**

Variable	P
Edad >40 años	0.847
<b>Género H:M</b>	<b>0.046</b>
Peso <75Kg	0.406
Glucosa normal	0.265
APRI >1.2	0.893
<b>Genotipo1</b>	<b>0.004</b>
Hemoglobina baja <12.2g/dl	0.211
Plaquetas <150000/ $\mu$ l	0.503
Leucocitos <4000/ $\mu$ l	0.523
Albumina <3.5g/dl	0.211
AST >36UI/ml	0.663
ALT >28UI/ml	0.054
Transaminasas normales	0.585
Fosfatasa alcalina >141 UI/ml	0.174
Bilirrubina total alta	0.612
Carga viral basal >800 000UI/ml	0.809