



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**VALOR DE LA QUIMIOCINA IP-10 COMO MARCADOR DE
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS
CRÓNICA POR VIRUS C TRATADOS CON INTERFERÓN
PEGILADO Y RIBAVIRINA**

**TESIS DE GRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
UNIVERSITARIO DE**

MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

EDUARDO CERDA CONTRERAS

TUTOR

DR. JULIO GRANADOS ARRIOLA

MÉXICO D. F., MARZO DEL 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**VALOR DE LA QUIMIOCINA IP-10 COMO MARCADOR DE RESPUESTA
VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR
VIRUS C TRATADOS CON INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA**

**Dr. Julio Granados Arriola
Tutor de tesis
Departamento de Trasplantes
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición “Salvador Zubirán”**

**Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Co-Tutor de Tesis y Asesor Clínico
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición “Salvador Zubirán”**

**Dra. Florencia Vargas Vorácková
Co-Tutor de Tesis y Asesor Clínico
Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición “Salvador Zubirán”**

DEDICATORIA

A mis padres, Leticia y Eduardo, que a pesar de la distancia y de los obstáculos supieron siempre darme su apoyo, pronunciando palabras de aliento y consejos sabios y oportunos cuando más los necesitaba...

A mis hermanos Fernando y Ricardo que esperaron pacientemente por mí para poder disfrutar de un momento juntos...

A Charlene que se convirtió en mi pilar para no rendirme en los instantes más difíciles, sacrificando tiempo en pareja y compartiendo incondicionalmente mis desvelos, mis preocupaciones, mis sueños y mis logros...

A mis abuelos Toño y Coco, que siempre me dieron su bendición para seguir adelante y alcanzar todas mis metas, en especial a mi abuelo, que partió de nuestro lado en los últimos momentos de la preparación de este trabajo...

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros que me enseñaron y orientaron en esta complicada etapa de mi preparación, el posgrado...

A mis compañeros de trabajo y tutores, los doctores Julio Granados, Juan Francisco Sánchez, Javier Cabiedes y Juan Calva, la Dra. Florencia Vargas y la Lic. en Enfermería Diana Balderas, que de una u otra forma contribuyeron a la realización de este proyecto, y que sin ellos no hubiera sido posible llevar a cabo...

INDICE

	Página
Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Definición del problema y justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	12
Material y métodos.....	13
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	23
Conclusiones.....	27
Perspectivas.....	28
Bibliografía.....	29
Figuras, tablas y gráficas.....	32

RESUMEN

Introducción. La infección por el virus de hepatitis C (VHC) es una causa frecuente de hepatopatía crónica en nuestro medio con importante morbimortalidad. El tratamiento actual es efectivo sólo en alrededor de la mitad de los pacientes, además de ser costoso y con muchos efectos colaterales, algunos graves, haciéndolo poco accesible y limitado. Existen múltiples predictores de respuesta al tratamiento antiviral, siendo los niveles séricos de la quimiocina 10 inducida por interferón gamma (IP-10) uno de los marcadores inflamatorios que se han descrito recientemente. Los niveles elevados de IP-10, séricos como intrahepáticos, se asocian a falta de respuesta viral sostenida (RVS) al tratamiento en estudios previos.

Objetivos. Evaluar la relación de los niveles séricos de IP-10 con la respuesta al tratamiento antiviral estándar en pacientes con infección crónica por el VHC y su utilidad como predictor de respuesta. Como objetivo secundario se evaluó la asociación de IP-10 con el grado de fibrosis.

Material y métodos. Se estudió un grupo de 111 pacientes con hepatitis por virus C que se encontraban bajo tratamiento estándar con interferón pegilado y ribavirina. Se realizó determinación de niveles séricos de IP-10 basales y a las 12 semanas de tratamiento y se evaluó su asociación con el estatus de respuesta a los 6 meses de tratamiento (RVS vs no respuesta). También se evaluaron otras variables asociadas con respuesta viral sostenida y su correlación con los niveles de IP-10.

Resultados. Los niveles de IP-10 basales y a las 12 semanas de tratamiento se encontraron significativamente menores en los pacientes con RVS comparado con los no respondedores (medianas de 532 vs 837 pg/ml, $p=0.003$ y 304 vs 403 pg/ml, $p=0.049$, respectivamente). La correlación persistió en el subgrupo de pacientes infectado por el genotipo 1 ($n=88$, medianas 615 vs 870 $p=0.024$ y 304 vs 408, $p=0.081$, respectivamente). Se realizaron curvas ROC para los niveles de IP10 basales y a las 12 semanas, con áreas bajo la curva de 0.667 (IC 95% 0.566-0.767, $p=0.003$) y 0.609 (IC 95% 0.503-0.714, $p=0.49$) respectivamente. También se encontró asociación de los niveles de IP10 basales con el grado de fibrosis ($r=0.45$, $p<0.001$), con valores medianos más altos en fibrosis moderada-grave vs leve (895 vs 458, $p<0.001$).

Discusión. Niveles más elevados de IP-10 se asociaron a ausencia de respuesta al tratamiento. El mejor desempeño se observó con los niveles basales de IP-10. Valores de IP10 basal menores a 330 pg/ml y a las 12 semanas menores a 130 pg/ml tienen alta sensibilidad y VPN para no respuesta. IP-10 mostró sólo tendencia como predictor de pérdida de respuesta y de recaída, quizá por el tamaño de muestra pequeño en estos subgrupos. IP10 a las 12 semanas predice no RVS en el grupo de pacientes con factores de riesgo para no RVS (carga viral alta, genotipo 1 y fibrosis avanzada) con un ABC buena. Se observó disminución importante de los niveles basales de IP-10 durante el tratamiento en todos los sujetos. También se observó asociación con el genotipo y con el grado de fibrosis.

Conclusiones. Los niveles séricos de IP-10 en pacientes con infección crónica por VHC correlacionan con la RVS al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, en especial, IP10 a las 12 semanas predice respuesta viral en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo para no RVS. Existe asociación independiente de los niveles de IP-10 con el grado de fibrosis y con el genotipo. Estos hallazgos sugieren que la determinación de los niveles de IP-10 previo al tratamiento y a las 12 semanas del mismo, constituyen un marcador útil de respuesta a la terapia contra el VHC, además de sentar las bases para investigación dirigida a las implicaciones en el manejo de estos pacientes y al efecto que tiene sobre la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad el intervenir en la producción y/o función de esta quimiocina.

VALOR DE LA QUIMIOTICINA IP-10 COMO MARCADOR DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C TRATADOS CON INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA

ANTECEDENTES

La hepatitis crónica por virus C (VHC) es una de las causas principales de hepatopatía crónica en el mundo occidental, México incluido. Se sabe que el 85% de las personas infectadas con este virus desarrollarán infección crónica; el espectro clínico es amplio y varía desde hepatitis crónica leve hasta cirrosis establecida, presentándose la última en el 30% de los casos entre 20 y 30 años después del inicio de la infección. La morbi-mortalidad relacionada a la infección es considerable, e incluye una elevada frecuencia de hepatocarcinoma (1 a 4% de riesgo anual). En la actualidad la cirrosis secundaria a VHC representa una de las indicaciones más comunes para trasplante hepático y se espera que en las siguientes dos décadas el impacto de la enfermedad en materia de salud, así como los costos derivados, se eleven sustancialmente (1, 2).

El tratamiento actual se basa en la combinación de interferón pegilado (variante del interferón unida a una molécula de polietilenglicol que aumenta su vida media y disminuye por tanto la frecuencia de administración) y ribavirina. La eficacia terapéutica depende de sus propiedades antivirales y de la inducción de mecanismos inmunomoduladores. Con este esquema se alcanza respuesta viral sostenida (RVS, resolución de la infección medida por la ausencia de carga viral detectable y que se mantiene por más de 6 meses) en 54 a 61% de los casos. Sin embargo, la frecuencia de RVS varía dependiendo del genotipo viral infectante, observándose ausencia de la misma (falla terapéutica) en aproximadamente 20% de los pacientes infectados con los

genotipos 2 y 3, y hasta en 50% de los casos con el genotipo 1 (3).

Además del genotipo, se han identificado otros factores que afectan la tasa de RVS y que permiten por tanto predecir la probabilidad que tiene un individuo de lograr dicha respuesta con el tratamiento. Estos factores predictores incluyen características propias del virus, aquellos concernientes al huésped, y otros relacionados al tratamiento (4, 5). Entre los primeros, una baja carga viral y genotipo distinto al "1" son factores independientes que predicen mayor frecuencia de RVS. En cuanto al huésped, la edad avanzada, el sobrepeso y la obesidad, así como la presencia de fibrosis avanzada, cirrosis y/o esteatosis, son características de mal pronóstico para RVS. Finalmente, el tiempo de tratamiento, la dosis de ribavirina (en el caso del genotipo 1) y los niveles del VHC a la semana 12 son factores que modifican la tasa de éxito para erradicar la infección.

La respuesta inmune dirigida contra el VHC implica la infiltración por linfocitos T citotóxicos Th1 al parénquima hepático con la finalidad de depurar la infección viral; no obstante, esta misma respuesta celular promoverá un proceso necro-inflamatorio que eventualmente culminará en hepatitis crónica, fibrosis y finalmente cirrosis (6), además de que en la mayoría de los casos no se consigue eliminar la infección. Los linfocitos involucrados expresan un gran número de receptores de citocinas, muchas de las cuales, además de participar en el daño hepático, se han asociado con una pobre respuesta a la terapia antiviral, tal como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1b, 8 y 10. Por esta razón, resulta evidente que los avances en el conocimiento de los mecanismos que regulan el reclutamiento de las células T en el tejido hepático y la respuesta inmune subyacente, proveerán nuevas evidencias sobre la patogénesis de la

hepatopatía relacionada al VHC y de los factores que median la resistencia al tratamiento.

Recientemente se ha descrito la asociación de RVS con los niveles séricos e intrahepáticos de diversas quimiocinas que participan en el proceso de polarización de las células T infiltrantes del hígado hacia el fenotipo Th1, siendo una de las más estudiadas la proteína 10 inducible por interferón gamma (IP-10), también llamada CXCL10. Esta proteína es una quimiocina de 98 amino-ácidos, específica de linfocitos Th1 secretada por las células endoteliales de los sinusoides hepáticos en respuesta al interferón gamma inducido por la infección viral. También se ha detectado en queratinocitos, linfocitos y monocitos activos inmunológicamente. La acción quimiotáctica de IP-10 se presenta al interactuar con su receptor en las células T (CXCR3). Este receptor se expresa en la mayoría de los linfocitos que infiltran la glándula hepática, sobre todo en aquellos activados por interleucina 2 (7-9), fue clonado y caracterizado por Loetscher (20). Se trata de una proteína de 368 aminoácidos con una masa molecular de 40,659 D, tiene 7 segmentos transmembrana y esta acoplado a proteínas G. La unión de IP10 con su receptor induce la movilización de calcio lo que inicia el mecanismo de quimiotaxis. El reclutamiento de linfocitos resultante desencadena una respuesta inflamatoria y el consecuente daño parenquimatoso hepático con progresión de la enfermedad. Distintos estudios han demostrado que los niveles de IP-10 y de su RNA mensajero se elevan en el hígado y el suero de sujetos infectados con VHC, particularmente por el genotipo 1 y en relación directa a la carga viral. Los pacientes que no responden a tratamiento, presentan niveles basales más altos de IP-10 que permanecen invariables al suspender los antivirales; en contraposición, los pacientes con RVS muestran disminución importante respecto a los valores

pretratamiento. Se han descrito puntos de corte para IP-10 que predicen respuesta a la terapia antiviral combinada (10-13).

Lo anterior sugiere que el VHC induce la expresión del gen de IP-10, y no sólo su secreción por parte de los hepatocitos. Estos hallazgos son similares a aquellos observados en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), donde valores elevados de esta quimiocina se asocian con falla a tratamiento antirretroviral y a estimulación de la replicación viral. Corroborando este hecho, algunas investigaciones muestran que el bloqueo de la unión de IP-10 con su receptor reduce la replicación del VIH (14, 16). También se han encontrado niveles elevados de IP10 y su mensajero en suero y linfocitos de sujetos infectados por el virus de hepatitis B (VHB) comparado con controles sanos, atribuyéndole un papel en el daño hepático mediado inmunológicamente y en el desarrollo de cronicidad (15).

Por otra parte, se ha observado asociación de los niveles de IP-10 con el grado de fibrosis en la biopsia de pacientes con hepatitis crónica por VHC, donde los mayores niveles corresponden a fibrosis avanzada. Esto se atribuye al efecto inductor de IP-10 sobre la activación, proliferación y migración de las células estelares, íntimamente ligadas al proceso de fibrosis, al interaccionar con el receptor expresado sobre estas células. Todos estos datos hacen suponer que la IP-10 tiene implicación en la patogénesis de la infección crónica por VHC.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Debido al gran número de pacientes afectados por el VHC en nuestro medio, al esperado incremento en la morbi-mortalidad asociada durante los siguientes años y al impacto económico que esto genera, es trascendental lograr un control adecuado de la infección. Si bien contamos con un tratamiento que es efectivo en más de la mitad de los pacientes, también es cierto que dicho tratamiento posee un costo elevado y por tanto no es accesible para la mayoría de los pacientes que acuden a nuestro instituto, además de que se asocia con una alta frecuencia de efectos colaterales.

Por todo lo mencionado, resulta de gran relevancia la búsqueda de factores predictores de respuesta al tratamiento antiviral que sean de suficiente peso y de fácil realización, pero sobre todo que sean útiles en la toma de decisiones respecto al riesgo-beneficio de recibir terapia antiviral. De especial importancia en la predicción de respuesta son los individuos infectados con el genotipo 1, que además de ser el más frecuente, se asocia a menores tasas de RVS y requiere mayor duración del tratamiento. Sin embargo, no existe actualmente un marcador adecuado que prediga en forma precisa que pacientes tienen mayor probabilidad de erradicar al VHC con el tratamiento.

Dado que la IP-10 ha mostrado relación con la respuesta viral al tratamiento y con el genotipo infectante, además de que la determinación de sus niveles séricos se realiza fácilmente por medio de ensayos comerciales con técnica de ELISA, esta quimiocina resulta un marcador accesible y promisorio en este campo.

HIPÓTESIS

Los niveles séricos de IP-10 en pacientes con infección crónica por el VHC correlacionan con la RVS al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, siendo mayores en los no respondedores.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar la relación de los niveles séricos de IP-10 con la respuesta virológica al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con infección crónica por el VHC.

Objetivos específicos

- Estudiar la correlación entre los niveles de IP-10 a diferentes tiempos (basal y 12 semanas) y los distintos patrones de cinética viral durante el tratamiento antiviral combinado (RVT, RFT, RVS, ver definiciones abajo).
- Evaluar la utilidad de los niveles de IP-10 como predictor de RVS.
- Investigar la utilidad de IP-10 como predictor de recaída.

Objetivos secundarios

- Investigar la utilidad de los niveles de IP-10 como predictor del grado de fibrosis.
- Evaluar la relación de los niveles de IP-10 con los diferentes genotipos del VHC.
- Determinar el mejor punto de corte de IP-10, si existe alguno, para obtener la mejor sensibilidad, especificidad y valores predictivos posibles como predictor de RVS.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

El presente es un estudio observacional prospectivo, de asociación tipo prueba diagnóstica, cuyo desenlace fue un evento dicotómico (RVS vs no respuesta). Se efectuó concatenado a una cohorte de pacientes con VHC en un protocolo de tratamiento intitulado *“Tratamiento combinado, ponderado por peso con Peg-interferón alfa2b más ribavirina en pacientes mexicanos con Hepatitis crónica C sin tratamiento previo. Ensayo clínico abierto”*. El proyecto fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y aprobado por el Comité de Ética del mismo con número de referencia 1431.

Enfermos

Se incluyeron los 125 pacientes con VHC de la clínica de hepatitis del INCMNSZ que participaron en el protocolo de tratamiento arriba mencionado. El diagnóstico de infección crónica por el VHC se estableció por medio de PCR cuantitativa. Los pacientes fueron reclutados de julio del 2005 a julio del 2006, siendo septiembre de 2007 la fecha en que el último paciente acabó tratamiento. Recibieron interferón pegilado alfa 2b a dosis de 1.5 µg/kg de peso corporal y ribavirina a dosis de 13.6 mg/kg/día por un periodo previamente estipulado que varió en función del genotipo y el tipo de respuesta a las 12 semanas (24 semanas para genotipo 2, 48 semanas para genotipo no 2, y 72 semanas para respondedores lentos). Los criterios para incluir a los pacientes en el estudio se describen en seguida. El esquema de tratamiento utilizado en pacientes con genotipo 1 se muestra en la fig. 1, dividiéndose en tres subgrupos dependiendo el tipo de respuesta a la semana 12 y en base a las definiciones abajo mencionadas. La decisión respecto al tiempo de tratamiento se basa en recomendaciones internacionales de acuerdo al

genotipo y en el caso de respondedores lentos, se ha sugerido que prolongar el tiempo de tratamiento mejora la respuesta por lo que en el protocolo base se administró por 72 semanas, de hecho es parte de la información que busca obtener dicho protocolo.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

1. Pacientes con hepatitis crónica C confirmada por PCR cualitativa con cualquier genotipo sin importar el tiempo de evolución ni el valor de las transaminasas séricas.
2. Entre 18 y 70 años.
3. En tratamiento estándar combinado con interferón pegilado alfa-2b y ribavirina y que no hayan recibido tratamiento con estos fármacos previamente.
4. Carga viral mediante técnica cuantitativa al inicio del tratamiento.
5. Biopsia de hígado durante los 6 meses previos al inicio de tratamiento con reporte basado en la escala de METAVIR y/o Knodell que demuestre la presencia de hepatitis crónica y describa el grado de fibrosis.
6. Consentimiento informado firmado por el paciente en el cual acepte la toma de las muestras sanguíneas y se le informe el motivo del estudio.

Criterios de exclusión

1. Co-infección con VHB o VIH.
2. Consumo actual de drogas ilícitas, alcohol, esteroides, inmunosupresores o medicamentos hepatotóxicos.
3. Presencia de hepatocarcinoma diagnosticado por los criterios imagenológicos,

serológicos y/o histopatológicos actuales.

4. Cualquier enfermedad autoinmune incluyendo hepatopatía, diagnosticada por criterios estándar.
5. Contraindicación para recibir alguno de los dos fármacos usados en el estudio.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no cuenten con el estatus de respuesta a los 6 meses postratamiento por cualquier razón (suspensión del tratamiento, abandono del estudio o ausencia de CV a los 6 meses).
2. Pacientes que no tengan determinación de niveles de IP-10 basales o a las 12 semanas de tratamiento.

Ensayo para niveles séricos de IP-10

Se tomaron muestras de suero a todos los pacientes antes de iniciar el protocolo y en los diferentes tiempos mencionados (12 semanas, 24 semanas, fin de tratamiento y 6 meses postratamiento) y se almacenaron en congelación (a una temperatura de -70° C). Posteriormente se realizó determinación cuantitativa de los niveles de IP-10 previo al tratamiento (basales) y a las 12 semanas con un equipo comercialmente disponible de ELISA (RayBio ELISA Kit, Human IP-10, con número de catálogo ELH-IP10-001) siguiendo las instrucciones del fabricante. También se realizó medición de IP-10 al final del tratamiento y 6 meses después con la finalidad de conocer el comportamiento de los niveles en estos tiempos pero ya sin objetivo predictor. El nivel mínimo detectable de IP10 por este ensayo es de 8 pg/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo son de <10% y <12% respectivamente.

Definiciones operacionales

- a. **Infección por el VHC.** RNA para VHC positivo en sangre, independientemente de los niveles de transaminasas y los hallazgos histopatológicos.
- b. **Respuesta viral temprana (RVT).** PCR cuantitativo para VHC negativo a las 12 semanas de tratamiento (Laboratorio Quest Diagnostics, 35645X [3030]-Hepatitis C Viral RNA, Quantitative Real-Time PCR Laboratory Developed Test ASR Class 1, con límite inferior de detección de 50 UI/ml o 1.70 log UI/ml). Estos pacientes completarán 24 semanas de tratamiento para el genotipo 2 y 48 semanas para genotipo no 2.
- c. **Respondedores lentos (RL).** Disminución de PCR cuantitativo para VHC ≥ 2 logaritmos en base 10 con respecto al basal pero con RNA para VHC detectable a la semana 12 y que negativice a la semana 24. Estos pacientes recibirán tratamiento por 72 semanas.
- d. **No respondedores (NR).** Ausencia de disminución de PCR cuantitativo para VHC o disminución no mayor a 2 logaritmos a la semana 12, o bien, disminución de PCR cuantitativo para VHC ≥ 2 logaritmos en base 10 con respecto al basal con RNA para VHC detectable a la semana 12 y que no negativice a la semana 24. Estos pacientes no continuarán tratamiento.
- e. **Recaída.** Pacientes con RNA para VHC negativo al final del tratamiento pero que sea detectable nuevamente durante el periodo de seguimiento.
- f. **Respuesta viral sostenida (RVS).** PCR cualitativo para VHC negativo 24 semanas posterior a concluir el tratamiento. (Laboratorio Quest, con límite inferior de detección de 50 UI/ml).

Análisis estadístico

Todos los valores paramétricos se expresan como medias y desviación estándar. Para datos con distribución no normal, se usó mediana e intervalo intercuartilar (IIC). Diferentes grupos se compararon usando la prueba de U de Mann-Whitney o la “t” de Student para variables continuas, y por medio de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para datos categóricos. Se empleó el coeficiente de Spearman para evaluar correlaciones con datos no paramétricos. Se aplicó la prueba de Kruskal Wallis para comparaciones independientes múltiples (niveles de IP-10 para diferentes grados de fibrosis) y las pruebas de Wilcoxon y Friedman para comparaciones relacionadas no paramétricas, para dos muestras y más de dos muestras respectivamente (niveles de IP10 en los diferentes tiempos).

Se construyeron curvas ROC y se determinaron áreas bajo la curva (ABC) para los valores de IP10 basales y a las 12 semanas en relación a la RVS y se buscaron puntos de corte con la mejor especificidad, sensibilidad y valores predictivos (entre el 80 y 90% en base a tablas de 2x2 tomando como factor de riesgo para “no respuesta” niveles arriba del valor de corte). Lo mismo se realizó para otros predictores con fines comparativos.

Finalmente se realizó análisis multivariado de los diferentes factores asociados a RVS por medio de regresión logística buscando variables confusoras o interacción.

Todas las pruebas se hicieron con el programa estadístico SPSS versión 13. No se calculó tamaño de muestra ya que se trata de un estudio basado en una cohorte y se tomaron todos los pacientes de la misma.

RESULTADOS

De los 125 pacientes que ingresaron al protocolo fuente, 14 fueron eliminados del estudio porque no se realizaron la carga viral a los 6 meses postratamiento, la cual define la RVS (dos pacientes abandonaron el estudio, 3 lo suspendieron por intolerancia y/o toxicidad y 9 no regresaron a realizarse la última carga viral). Se incluyeron por tanto 111 pacientes en el análisis final, 63 fueron mujeres (57%). La media de edad fue 48.8 ± 12.3 años y el peso de 70.5 ± 14.9 kg. Setenta y nueve por ciento de los pacientes (n=88) estaban infectados por el genotipo 1 del VHC, 48% (n=47) tenían fibrosis avanzada (definida como igual o mayor a 2 en las escalas METAVIR o Knodell) y 10% (n=11) presentaban cirrosis. El resto de las características basales se muestran en la tabla 1.

En cuanto al comportamiento de los niveles de IP10 llamó la atención una distribución no normal con gran dispersión y un sesgo a la izquierda por valores altos extremos, por lo que todas las pruebas utilizadas para comparación de estos valores fueron no paramétricas. Todas las curvas estándar (DO vs concentración) mostraron una correlación lineal. La tabla 2 muestra las estadísticas descriptivas de los niveles de IP10 en los diferentes tiempos.

Pacientes con RVS

Cincuenta y ocho pacientes (52%) alcanzaron RVS, 35 (60%) fueron mujeres. La edad media fue de 48.2 ± 12 años y el peso de 70.9 ± 12.1 kg. Treinta y ocho (65%) eran genotipo 1, 7 (12%) fueron respondedores lentos y 19 (36%) tenían fibrosis avanzada. En este grupo hubo 4 pacientes (7%) con cirrosis. La mediana de PCR basal fue 442 UI/ml y de aspartato aminotransferasa (AST) 42 UI/L.

Pacientes no respondedores (NR)

Este grupo se conformó por 53 pacientes (48%), 28 de ellos (53%) fueron mujeres. La edad media de este grupo fue 49.4 ± 12.7 años y el peso 70.8 ± 17.7 kg. La mayoría (94%) eran genotipo 1, 15 (28%) fueron respondedores lentos y 28 (62%) tenían fibrosis avanzada. Hubo 7 pacientes (13.7%) con cirrosis. La mediana de PCR basal fue 829 UI/ml y de AST 66 UI/L.

Comparación entre RVS y NR. Todos los pacientes

No se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo y peso. Los niveles de PCR basal mostraron tendencia a ser mayores en el grupo de NR (829 vs 442 pg/ml, $p = 0.095$) y sólo los de AST fueron significativamente más elevados en este mismo grupo (66 vs 42 UI/L, $p = 0.007$). Las medianas de los niveles de IP-10 basales y a las 12 semanas fueron menores en los pacientes con RVS (532 vs 837 pg/ml, $p = 0.003$ y 304 vs 403 pg/ml, $p = 0.049$, respectivamente. Gráficas 1 y 2). Ser genotipo 1 (94 vs 65%), respondedor lento (28 vs 12%), tener CV mayor a 400 UI/ml (73 vs 53%) y fibrosis avanzada (62 vs 36%) fueron factores de riesgo para no respuesta, siendo el genotipo el de mayor riesgo. Las razones de momios y los intervalos de confianza se muestran en la tabla 3. En el análisis multivariado con regresión logística, la IP10 basal mantuvo independencia como predictor de NR ($p = 0.049$) sólo cuando se incluyeron ambas determinaciones (basal y 12 semanas). Sin embargo la colinearidad entre ellas fue mayor a 0.85, por lo que al excluir la IP a la semana 12, la basal perdió significancia. El único factor que persistió como predictor fue el genotipo, la fibrosis y la CV sólo mostraron tendencia.

También se obtuvieron las curvas ROC y ABC de IP10 basal, a las 12 semanas y AST (Gráfica 3). IP10 basal mostró la mejor ABC: 0.667 ($p = 0.003$, IC 95% 0.566-0.767). Se encontró que un valor de corte de IP10 basal menor a 330 pg/ml tenía un RR para NR de 0.59 (IC 95% 0.43-0.83), con una sensibilidad del 90% (IC 95% 80-96), especificidad del 29% (19-42) y un valor predictivo negativo (VPN) del 77% (IC 95% 57-90). En el caso de IP10 a las 12 semanas, valores por debajo de 130 pg/ml tuvieron RR 0.55 (0.4-0.77), sensibilidad 98% (90-99.7%), especificidad 12% (6-23) y VPN 87% (53-98).

Finalmente, se evaluó el comportamiento en el tiempo de los niveles de IP10, mostrándose una disminución significativa de los niveles a las 12 semanas respecto a los basales, con el mayor descenso para el grupo de no respondedores (de 837 a 403 pg/ml vs de 532 a 304 en el grupo RVS, $p < 0.001$ en ambos grupos. Gráfica 4).

Comparación entre RVS y NR. Sólo genotipo 1

Este subgrupo estuvo conformado por 88 pacientes, 38 de los cuales (43%) lograron RVS. También en este grupo los niveles de AST fueron mayores en los NR (65 vs 45 UI/L, $p = 0.037$). Como en el grupo total, la PCR basal sólo mostró tendencia a ser mayor en los NR (798 vs 442 pg/ml, $p = 0.078$). En cuanto a los niveles de IP10 se observó igualmente valores menores en los que lograron RVS, pero sólo los basales alcanzaron significancia estadística (615 vs 871 pg/ml, $p = 0.024$. Gráfica 5). Ser respondedor lento en este grupo también fue factor de riesgo para no respuesta. No se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo o peso. El resto de las comparaciones dentro de este subgrupo, con sus riesgos relativos e intervalos de confianza cuando

aplican, se muestran en la tabla 4. En el análisis multivariado con regresión logística, todos los predictores perdieron significancia.

Como con el grupo total, se construyeron curvas ROC y ABC de los mejores predictores (IP10 basal y AST), mostrándose en la Gráfica 6. Nuevamente, el mejor desempeño fue para IP10 basal con un ABC de 0.0641 ($p = 0.024$, IC 95% 0.520-0.761). Valores de corte menores a 280 pg/ml tienen un RR de NR de 0.4 (IC 95% 0.15-1.09, $p = 0.026$), sensibilidad del 94% (84-98), especificidad del 24% (13-39) y VPN del 75% (47-91).

Al evaluar el comportamiento en el tiempo de los niveles de IP10, también en este subgrupo se encontró disminución importante de los niveles a las 12 semanas respecto a los basales, de nuevo con el mayor descenso para el grupo de no respondedores (de 858 a 373 pg/ml vs de 642 a 348 en el grupo RVS, $p < 0.001$ en ambos grupos. Gráfica 7).

Correlación de los niveles de IP-10 con otras variables

Realizamos una búsqueda de asociaciones de los niveles de IP10 con diferentes factores, encontrándose que los pacientes con genotipo 1 (Gráfica 8), con peso menor a 75 kg, fibrosis avanzada (Gráfica 9) y cirrosis tenían niveles significativamente más elevados de IP10. Estos resultados se muestran en la tabla 5. Los niveles de AST y de carga viral, que fueron factores asociados a no respuesta no correlacionaron con los niveles de IP10. También en el subgrupo de pacientes con genotipo 1 se hizo este análisis, encontrándose los mismos hallazgos (Tabla 6 y Gráfica 10). El valor de IP10 basal como predictor de fibrosis persistió en el análisis multivariado con regresión logística ($p = 0.032$). El otro factor asociado a fibrosis fue la AST ($p = 0.001$). No hubo

colinealidad entre ellos (0.163). PCR basal y edad mostraron tendencia, el genotipo no se asoció a riesgo de fibrosis. El mismo comportamiento se observó en el subgrupo de pacientes con genotipo 1 ($p = 0.043$ para IP10 basal).

Comparación de los niveles de IP10 entre diferentes subgrupos de pacientes

Además del análisis del grupo de pacientes con genotipo 1, se investigó si había diferencia en los niveles de IP10 en RVS vs NR en otros tres subgrupos de pacientes (Tabla 7):

- a. Pacientes con pérdida de respuesta, es decir aquellos que a las 12 semanas tenían carga viral negativa o 2 logaritmos menos respecto a la basal (respondedores lentos) y que mostraron recurrencia durante el tratamiento.
- b. Pacientes con recaída, que mostrando CV negativa al final del tratamiento recurrían a los 6 meses.
- c. Pacientes de alto riesgo de no respuesta, los cuales se definieron por presentar tres factores de riesgo para falla al tratamiento: CV mayor a 400,000 UI/ml, fibrosis avanzada (≥ 2) y genotipo 1.

Sólo en el subgrupo de alto riesgo se mostró diferencia entre los niveles de IP10 (únicamente a la semana 12), siendo el valor mediano más alto en el grupo de NR (500 vs 254 pg/ml, $p = 0.005$, Gráfica 11) con un ABC de 0.808 (IC 95% 0.649-0.967, Gráfica 12). Se encontró que un valor de corte menor de 260 pg/ml tiene un RR de NR de 0.32 (IC 95% 0.13-0.75), con sensibilidad de 89% (IC 95% 69-97), especificidad de 55% (28-79), VPP de 76% (55-89) y VPN de 75% (41-93). En el otro extremo, valores de IP10 mayores a 400 pg/ml mostraron un RR de 2.4 (1.17-5), sensibilidad 72% (49-87), especificidad 82% (52-95), VPP 87 (62-96) y VPN 64% (39-83).

DISCUSIÓN

La proteína 10 inducida por interferón gamma, también llamada CXCL10, es una citocina con actividad quimiotáctica sobre diferentes tipos de células, principalmente los linfocitos Th1, ejerce su acción al unirse a su receptor CXCR3, el cual se expresa en la mayoría de las células inflamatorias que infiltran el hígado de pacientes con VHC. Estudios previos han mostrado que esta y otras quimiocinas se encuentran elevadas en forma importante en el suero de estos individuos. De la misma manera, otros investigadores han encontrado niveles elevados del mensajero para IP10 en hepatocitos de enfermos con hepatitis C (7-13). Estos hallazgos sugirieron que esta proteína juega un papel importante en la patogenia de la infección crónica por VHC, de hecho hay evidencia de que interfiere directamente en el daño inflamatorio y en la fibrosis, ya que además se le ha involucrado en la activación de células estelares. Hallazgos similares se han encontrado en pacientes con hepatitis B crónica (15).

El presente estudio mostró asociación de los niveles basales de IP10 con la respuesta al final del tratamiento combinado estándar (RVS vs NR), tanto en el grupo total de pacientes como en aquellos con genotipo 1. Los pacientes que no respondieron presentaron niveles basales más elevados. Un valor de corte menor a 330 tiene una sensibilidad del 90% y un RR de 1.7 para no respuesta, es decir, la mayoría de los pacientes con IP10 basal por debajo de este valor van a tener RVS. La especificidad para este punto de corte es mala, y al buscar valores más elevados para mejorarla no se encontró alguno con significancia para predecir NR ya que valores extremos altos se presentaron en ambos grupos de respuesta. Si bien en el análisis multivariado se perdió la significancia de IP10, esto quizá sólo indica que existe asociación con otros factores,

tal y como se demostró al encontrar correlación con fibrosis y con el genotipo, pero no anula el potencial predictor de IP10.

Cuando limitamos el análisis al subgrupo de pacientes de alto riesgo, definidos como aquellos con genotipo 1, CV elevada (con corte en 400,000 UI/ml) y fibrosis avanzada (≥ 2), que son factores de riesgo que tradicionalmente se han asociado a no respuesta, incluyendo este estudio, encontramos que IP10 a las 12 semanas predijo NR con un ABC de 0.800, teniendo el valor de corte de 400 pg/ml un RR de 2.4, una especificidad de 82% y un VPP de 87%. La importancia de este hallazgo radica en que se cuenta con un parámetro más para la toma de decisiones en la semana 12, donde al tener un paciente con estos factores de riesgo y un nivel de IP10 mayor a este corte, indica que tiene una alta probabilidad de NR y probablemente deba suspenderse el tratamiento, sobre todo si ha tenido síntomas incapacitantes, efectos adversos o poca tolerancia que limiten su calidad de vida o que le confiera ciertos riesgos (por ejemplo citopenias). Igualmente, un valor de corte menor a 260 pg/ml indica una probabilidad de respuesta elevada.

También se evaluaron otros subgrupos de pacientes. En el caso de los sujetos que presentan recaída, no se pudo encontrar asociación con los niveles de IP10, aunque los valores medianos de los grupos con RVS y NR son muy similares a los encontrados en otras comparaciones. La explicación podría ser por el tamaño de muestra (sólo 14 pacientes recayeron). El otro subgrupo estudiado es el de pérdida de respuesta, donde están incluidos los respondedores lentos que finalmente no lograron RVS. En este subgrupo hubo tendencia franca a encontrar valores más elevados de IP10 en los sujetos con NR. Estos datos resultan importantes porque IP10 puede representar un predictor de

recaída o de pérdida de respuesta, quizá con implicaciones terapéuticas ya que una posible conducta sería aumentar el periodo de tratamiento. Sin embargo este aspecto no está evaluado y primero habrá que demostrar la utilidad de IP10 en un estudio con mayor número de enfermos.

Los resultados obtenidos apoyan la hipótesis de que IP10 interviene no sólo en el daño hepático, sino también en la falla al tratamiento en sujetos con hepatitis C crónica. Esto se ha observado en pacientes con infección por el VIH, donde niveles elevados de IP10 se asociaron a falla al tratamiento antiviral (16). El mecanismo por el cual IP10 ejercería esta acción no es conocido, pero podría estar relacionado a varios factores: el grado de lesión hepática y fibrosis, inducción de la replicación viral, aparición de cepas mutantes resistentes del VHC secundario a la intensa actividad inmunológica (de predominio Th1) inducida por IP10. Hasta el momento ninguno de estos mecanismos está completamente demostrado y probablemente intervenga más de uno. Un hecho interesante es que IP10 es un factor de riesgo independiente para la presencia de fibrosis, lo cual apoya la teoría de que interviene en la génesis y progresión de la misma. Como ya se comentó, existe evidencia de que IP10 es expresada por las células estelares y a su vez induce quimiotaxis de las mismas. Con esta información, IP10 podría formar parte de un modelo para predecir fibrosis al momento del diagnóstico. Por otra parte, se observó franca asociación de IP10 con el genotipo 1, el principal factor de riesgo para no respuesta y el genotipo más común, lo que lleva a formular la hipótesis de que el grado de actividad necroinflamatoria y por tanto de actividad inmunológica son en parte mediados por el mismo virus. De hecho se ha postulado que el VHC participa en la activación e inducción de los genes que regulan la producción de IP10.

Estos datos son especialmente importantes en nuestro medio ya que evidencia reciente muestra que el VHC es más frecuente y tiene un comportamiento más agresivo en población hispana, con esteatosis más comúnmente, mayor necesidad de tratamiento pero también más abandonos y menor tasa de RVS, incluso se ha sugerido que en nuestra población la progresión hacia la fibrosis es más rápida, si bien este punto permanece en controversia (17-19).

Por todo lo ya mencionado, resulta obvio la importancia de predecir la respuesta viral en el manejo de estos enfermos. Se conocen ya muchos factores asociados a esta respuesta, tanto del huésped como del propio virus, por lo que este sentido, el incorporar IP10 a este grupo de factores aumentará el poder de predicción y ayudará en la toma de decisiones de estos enfermos, sobre todo en aquellos con un riesgo basal elevado de “no respuesta” (genotipo 1, fibrosis avanzada, esteatosis y resistencia a insulina, sobrepeso, etc.).

CONCLUSIONES

Los niveles séricos de IP-10 en pacientes con infección crónica por VHC correlacionan con la RVS al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, en especial, IP10 a las 12 semanas predice respuesta viral en el subgrupo de pacientes con factores de alto riesgo para no RVS. Existe asociación independiente de los niveles de IP-10 con el grado de fibrosis y con el genotipo.

Estos hallazgos sugieren que la determinación de los niveles de IP-10 previo al tratamiento y a las 12 semanas del mismo, constituyen un marcador útil de respuesta a la terapia contra el VHC, además de sentar las bases para investigación dirigida a las implicaciones de los niveles de IP10 en el manejo de estos pacientes y al efecto que tiene sobre la respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad el intervenir en la producción y/o función de esta quimiocina.

PERSPECTIVAS

Nuestros resultados indican que la participación de IP10 como factor predictor de respuesta y de fibrosis parece promisorio, quizá no en forma aislada, pero si conjuntamente a otros predictores ya conocidos. Sin embargo falta por determinar cual es la conducta más adecuada a seguir cuando se esta ante un paciente con varios factores de riesgo y niveles elevados de IP10 con el fin de mejorar la RVS. Es decir, habrá que investigar si estos pacientes se benefician de ajustar la dosis o la duración del tratamiento, o incluso si se requiere modificar los esquemas con fármacos adicionales.

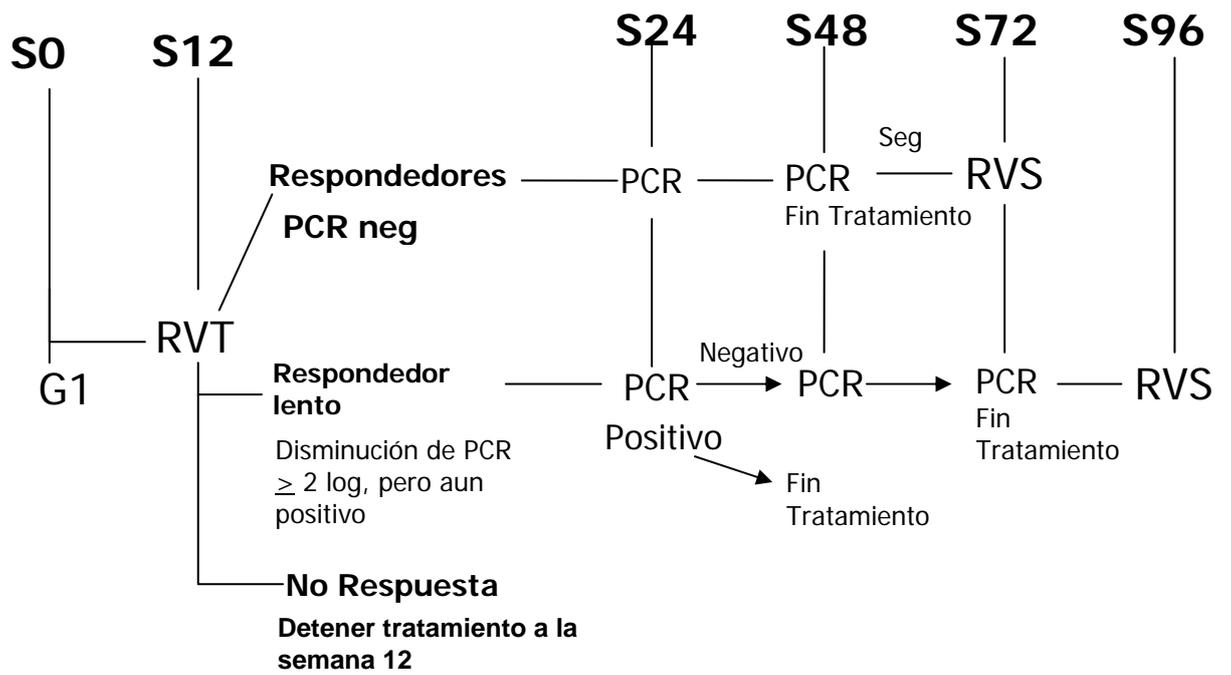
De la misma forma, falta establecer si existe algún beneficio en la tasa de RVS y progresión de la enfermedad, así como en el grado de lesión histológica (fibrosis fundamentalmente), al intervenir en la producción y/o función de esta quimiocina, por ejemplo, mediante el empleo de anticuerpos neutralizantes, antagonistas del receptor de IP10 o manipulación de los mecanismos de regulación genética para esta proteína.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-230.
2. Bruix J. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
3. American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231–264.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41–52.
5. Fried MW, Schiffman ML, Reddy R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975–82.
6. Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon-alpha treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 2004; 39: 880–90.
7. Apolinario A, Diago M, Lo lacono O, et al. Increased circulating and intrahepatic T-cell-specific chemokines in chronic hepatitis C: relationship with the type of virological response to peginterferon plus ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 551-62.
8. Apolinario A, Majano PL, Alvarez-Pérez E, et al. Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: relationship with the histological activity of liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2861-70.
9. Apolinario A, Majano PL, Lorente R, et al. Gene expression profile of T cell-specific chemokines in human hepatocyte-derived cells: Evidence for a synergistic inducer effect of cytokines and hepatitis C virus proteins. *J Viral*

- Hepat 2005; 12: 27-37.
10. Shields PL, Morland CM, Salmon M, et al. Chemokine and chemokine receptor interactions provide a mechanism for selective T cell recruitment to specific liver compartments within hepatitis C-infected liver. *J Immunol* 1999; 163: 6236-43.
 11. Itoh Y. Clinical significance of elevated serum interferon- inducible protein-10 levels in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum transaminase levels. *J Viral Hepat* 2001; 8: 341-8.
 12. Narumi S. Expression of IFN-inducible protein-10 in chronic hepatitis. *J Immunol* 1997; 158: 5536-44.
 13. Harvey CE; Post JJ; Palladinetti P, et al. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol* 2003; 74:360-9.
 14. Lane BR, King SR, Bock PJ, et al. The C-X-C chemokine IP-10 stimulates HIV-1 replication. *Virology* 2003; 307: 122–34.
 15. Wang J, Zhao J, Wang P, et al. Expression of CXC chemokine IP-10 in patients with chronic hepatitis B. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7: 45-50.
 16. Stylianou E, Aukrust P, Bendtzen K, et al. Interferon and interferon (IFN) inducible protein 10 during highly active anti-retroviral therapy (HAART) possible immunosuppressive role of IFN-alpha in HIV infection. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:479–85.
 17. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Martínez-García S, Estrada-Martínez S. Hepatitis virus and HIV infections in inmates of a state correctional facility in Mexico. *Epidemiol Infect.* 2005; 133: 679-85.

18. Ramamurthy M, Muir AJ. Treatment of hepatitis C in special populations. *Clin Liver Dis.* 2006; 10: 851-65.
19. Ramsey C, Sue C, Hui S, et al. Chronic Hepatitis C in Latinos: Natural History, Treatment Eligibility, Acceptance, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2186–2193.
20. Loetscher M, Gerber B, Loetscher P et al. Chemokine receptor specific for IP10 and mig: structure, function, and expression in activated T-lymphocytes. *J Exp Med.* 1996; 184: 963-9.



S = semana

RVT = Respuesta Viral Temprana

RVS = Respuesta Viral Sostenida

Sg = seguimiento

Fig. 1. Esquema de tratamiento para genotipo 1 según respuesta a las 12 semanas

Tabla 1. Características basales de los pacientes (n=111)

Edad (años \pm DE)	48.8 \pm 12.3
Sexo (%)	
Femenino	63 (57)
Masculino	48 (43)
Peso (kg \pm DE)	70.5 \pm 14.9
AST basal (UI/L, M)	50 (32-92)
Genotipo (%)	
Genotipo 1	88 (79)
Genotipo no 1	23 (21)
PCR basal (UI/ml, M)	687,000
CV >400 UI/ml (%)	69 (63)
CV >600 UI/ml (%)	60 (54)
CV >800 UI/ml (%)	48 (44)
Fibrosis* (%)	
Leve (0-1)	50 (51.5)
Avanzada (\geq 2)	47 (48.5)
Cirrosis (%)	11 (10)

M = Mediana, ICC = Intervalo intercuartilar

PCR = Reacción en cadena de polimerasa VHC, CV = Carga viral

VHC, AST = Aspartato aminotransferasa

*Fibrosis de 0 a 4 en base a METAVIR o Knodell

Tabla 2. Comportamiento de los niveles de IP-10

	Basal (n=111)	12 sem (n=111)	Fin Tratamiento (n=63)	6 meses postratam. (n=38)
Media	1064	563	1156	881
Mediana	692	328	386	286
Desv Estándar	1249	801	3304	2036
Rango	85-6936	37-5525	17-24,500	33-12,300

Tabla 3. Comparación de variables entre RVS y NR

Característica	RVS (n=58)	NR (n=53)	p	RR (IC 95%)^a
Demográficas				
Edad (años ± DE)	48.2±12	49.4±12.7	0.63	
Sexo femenino (%)	35 (60)	28 (53)	0.42	0.85 (0.58-1.25)
Peso (kg ± DE)	70.9±12.1	70.8±17.7	0.78	
IMC (kg/m ² ± DE)	27.4±4.1	27.6±5.4	0.89	
Bioquímicas				
AST basal (mediana e IIC)	42 (29-76)	66 (40-107)	0.007	
IP10 basal (pg/ml, M e IIC)	532 (220-997)	837 (525-1439)	0.003	
IP10 sem 12 (pg/ml, M e IIC)	305 (193-433)	403 (239-640)	0.049	
Virales				
Genotipo 1 (%)	38 (65)	50 (94)	<0.001	4.35 (1.5-12.7)
PCR basal ^b (UI/ml, M e IIC)	442.5 (132-2,467.5)	829 (329.25-2,575)	0.095	
CV >400 UI/ml (%)	31 (53.4)	38 (73)	0.034	1.61 (1-2.6)
CV >600 UI/ml (%)	27 (46.6)	33 (63.5)	0.075	1.45 (0.95-2.2)
CV >800 UI/ml (%)	22 (38)	26 (50)	0.2	1.3 (0.87-1.9)
Respondedor Lento (%)	7 (12)	15 (28)	<0.001	
Histológicas^c				
Fibrosis avanzada (≥2, %)	19 (36)	28 (62)	0.012	1.75 (1.1-2.75)
Cirrosis (%)	4 (7)	7 (13.7)	0.25	1.4 (0.85-2.3)

^aRR en relación a NR, ^bResultado x 1000

^cFibrosis de 0 a 4 en base a METAVIR o Knodell

M = Mediana, IIC = Intervalo intercuartilar, AST = Aspartato aminotransferasa, CV = Carga viral VHC,

RVS = Respuesta viral sostenida, NR = No respuesta, IC = Intervalo de confianza, VHC

RR = Riesgo Relativo, PCR = Reacción en cadena de polimerasa VHC

Tabla 4. Comparación de variables entre RVS y NR. Genotipo 1

Característica	RVS (n=38)	NR (n=50)	p	RR (IC 95%)^a
Demográficas				
Edad (años ± DE)	48.6±12.1	49.2±12.8	0.81	
Sexo femenino (%)	24 (63)	27 (54)	0.39	0.85 (0.59-1.22)
Peso (kg ± DE)	69.5±11.1	69.3±18	0.97	
IMC (kg/m ² ± DE)	27.4±4	27.2±5.3	0.86	
Bioquímicas				
AST basal (mediana e IIC)	45 (32-72)	65 (39-109)	0.037	
IP10 basal (pg/ml, M e IIC)	615 (312-1076)	871 (527-1478)	0.024	
IP10 sem 12 (pg/ml, M e IIC)	305 (195-392)	408 (239-666)	0.081	
Virales				
PCR basal ^b (UI/ml, M e IIC)	442.5 (129.2-1,610)	798 (310-2,550)	0.078	
CV >400 UI/ml (%)	21 (55)	35 (71.4)	0.12	1.4 (0.89-2.15)
CV >600 UI/ml (%)	17 (44.7)	31 (63.3)	0.085	1.4 (0.94-2.1)
CV >800 UI/ml (%)	12 (31.6)	24 (49)	0.1	1.36 (0.94-1.95)
Respondedor Lento (%)	6 (16)	14 (28)	<0.001	
Histológicas^c				
Fibrosis avanzada (≥2, %)	14 (42)	26 (62)	0.09	1.42 (0.93-2.18)
Cirrosis (%)	3 (8)	7 (14.6)	0.5	

^aRR en relación a NR, ^bResultado x 1000

^cFibrosis de 0 a 4 en base a METAVIR o Knodell

M = Mediana, IIC = Intervalo intercuartilar, AST = Aspartato aminotransferasa, CV = Carga viral VHC,

RVS = Respuesta viral sostenida, NR = No respuesta, IC = Intervalo de confianza, VHC

RR = Riesgo Relativo, PCR = Reacción en cadena de polimerasa VHC

Tabla 5. Asociación de niveles de IP10 basales con diferentes parámetros

Parámetro	IP10 (pg/ml)	p
Genotipo		
Genotipo 1	779	
Genotipo no 1	486	p=0.010
Peso		
<75 kg	803	
>75 kg	467	p=0.003
Fibrosis		
Leve (0-1)	458	
Avanzada (≥2)	895	p<0.001
Cirrosis		
NO	658	p<0.019
SI	1122	

NO asociada a peso como variable continua, IMC, AST, edad, sexo ni carga viral

Tabla 6. Asociación de niveles de IP10 basales con diferentes parámetros. Genotipo 1

Parámetro	IP10 (pg/ml)	p
Peso		
<75 kg	860	
>75 kg	535	p=0.036
Fibrosis		
Leve (0-1)	520	
Avanzada (≥2)	947	p<0.001
Cirrosis		
NO	771	p=0.038
SI	1157	

NO asociada a peso como variable continua, IMC, AST, edad, sexo ni carga viral

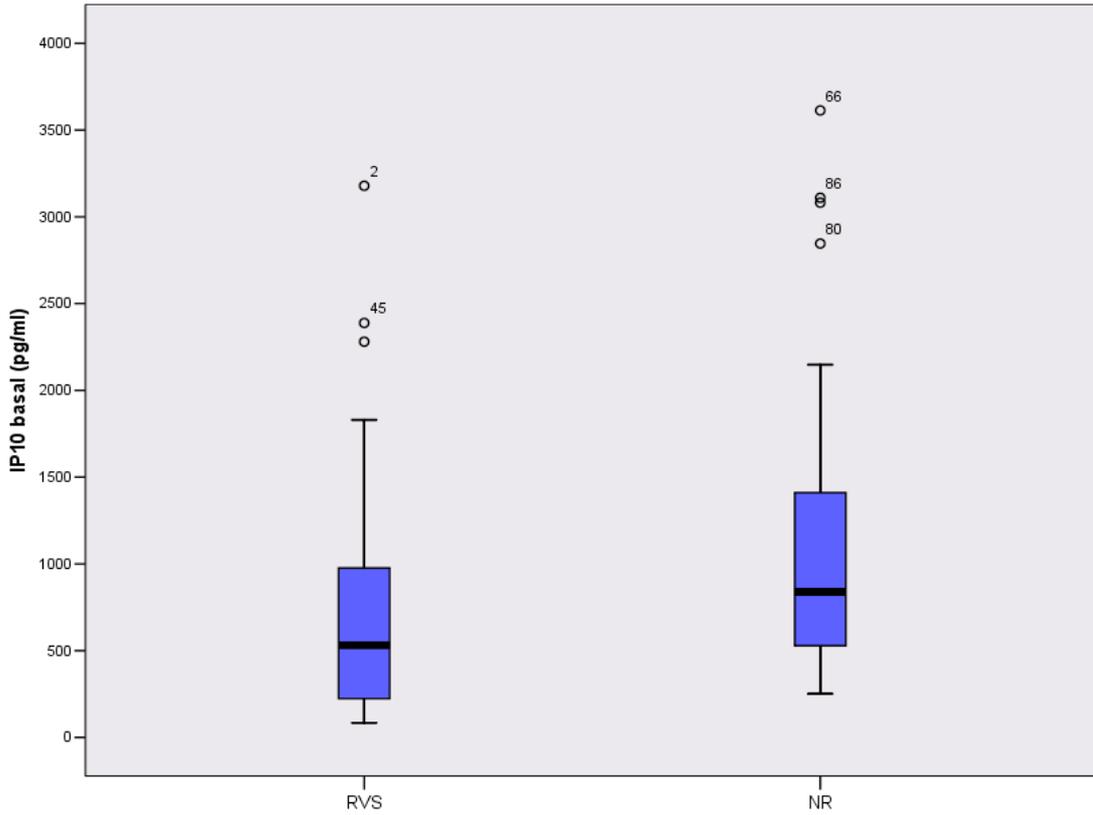
Tabla 7. Utilidad de los niveles de IP10 como predictores de respuesta en diferentes subgrupos de pacientes

Característica	RVS	NR	p	ABC (IC 95%)
Subgrupo de pacientes con pérdida de respuesta^a				
	n=58	n=30		
IP10 basal (pg/ml, M e IIC)	532 (220-997)	799 (466-1032)	0.057	0.624 (0.508-0.741)
IP10 sem 12 (pg/ml, M e IIC)	305 (193-433)	330 (168-448)	0.47	
Subgrupo de pacientes con recaída^b				
	n=58	n=14		
IP10 basal (pg/ml, M e IIC)	532 (220-997)	827 (466-1179)	0.14	0.627 (0.486-0.767)
IP10 sem 12 (pg/ml, M e IIC)	305 (193-433)	302 (205-406)	0.96	
Subgrupo de pacientes de alto riesgo^c				
	n=11	n=18		
IP10 basal (pg/ml, M e IIC)	962 (612-1177)	1003 (772-2166)	0.27	0.626 (0.415-0.838)
IP10 sem 12 (pg/ml, M e IIC)	254 (192-377)	500 (293-1179)	0.005	0.808 (0.649-0.967)

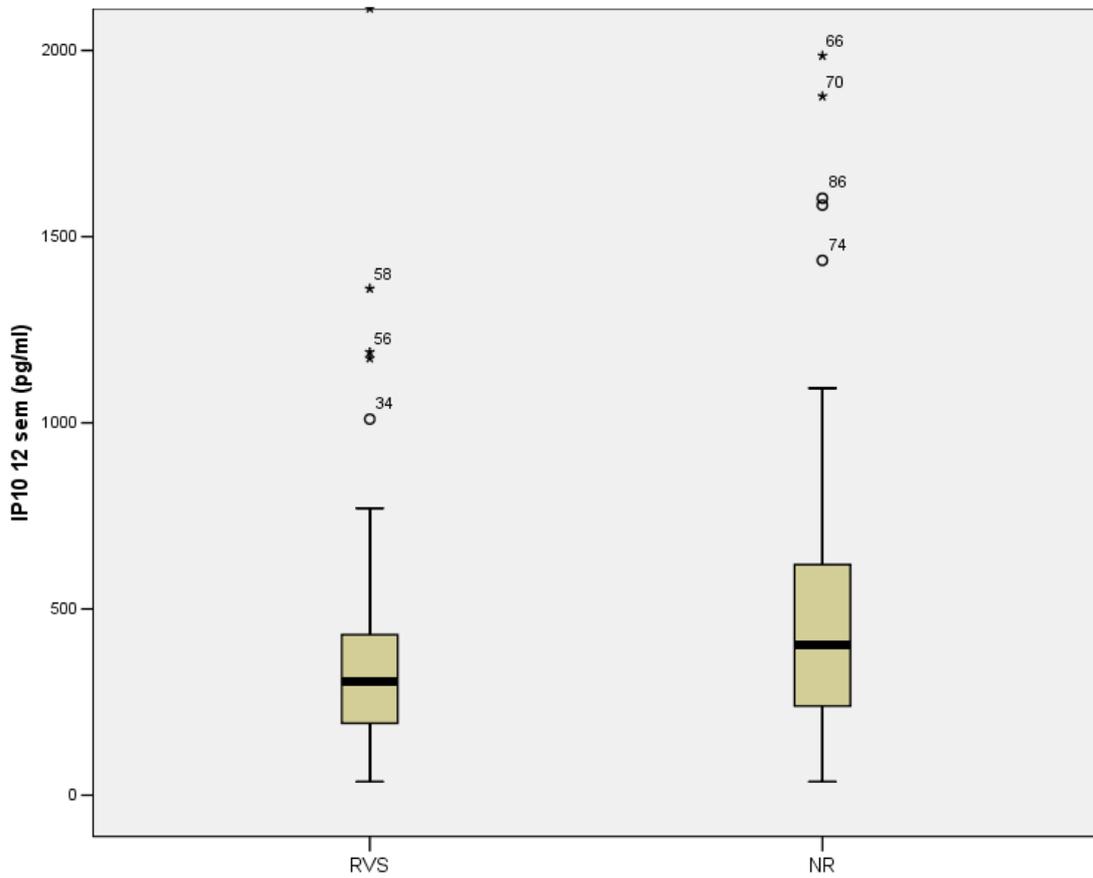
^aPérdida respuesta: CV neg o <2 log (RL) a las 12 semanas que ocurre durante el tratamiento

^bRecaída: CV negativa al final del tratamiento que ocurre a los 6 meses o después

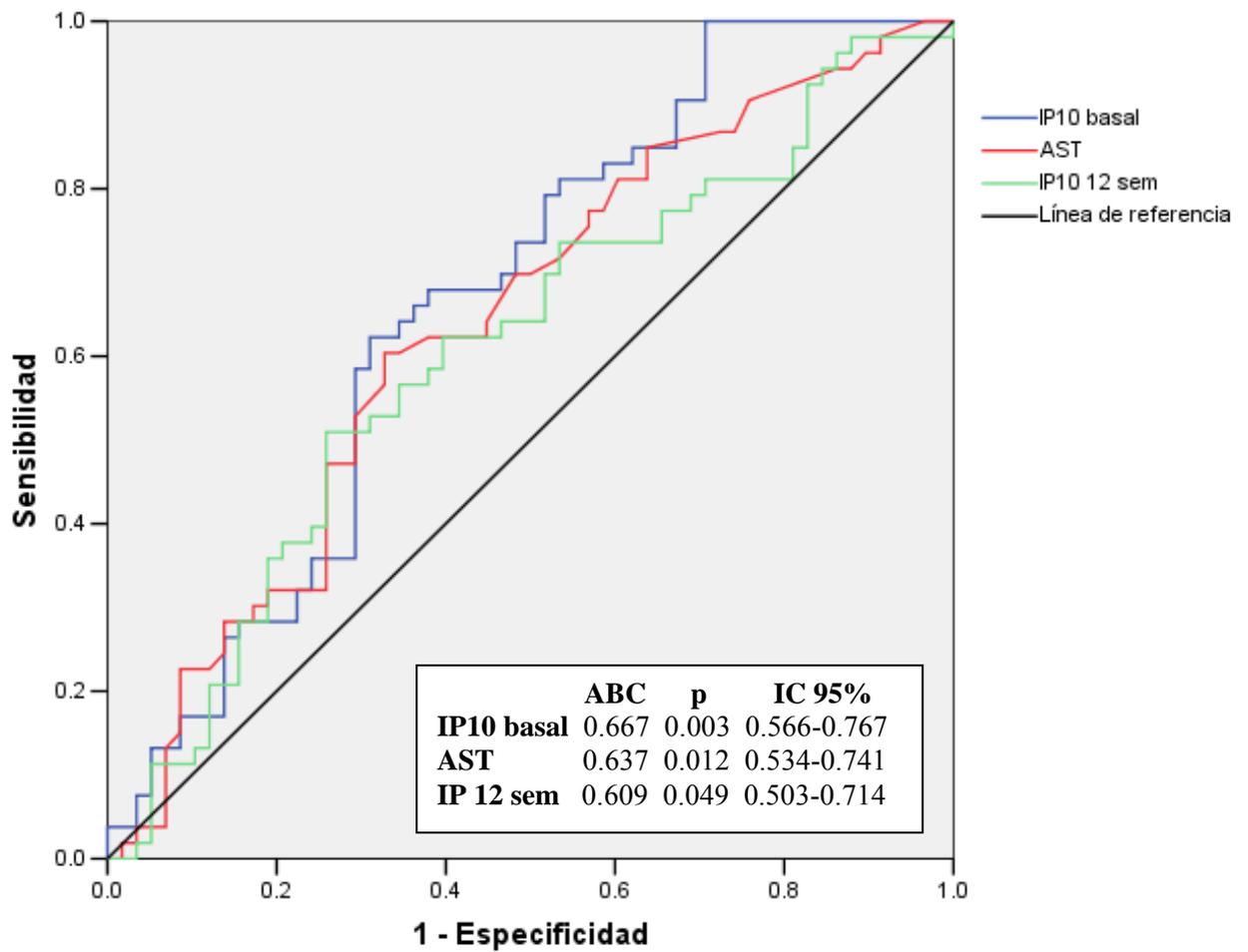
^cAlto riesgo: CV >400,000 UI/ml, fibrosis ≥2 y genotipo 1



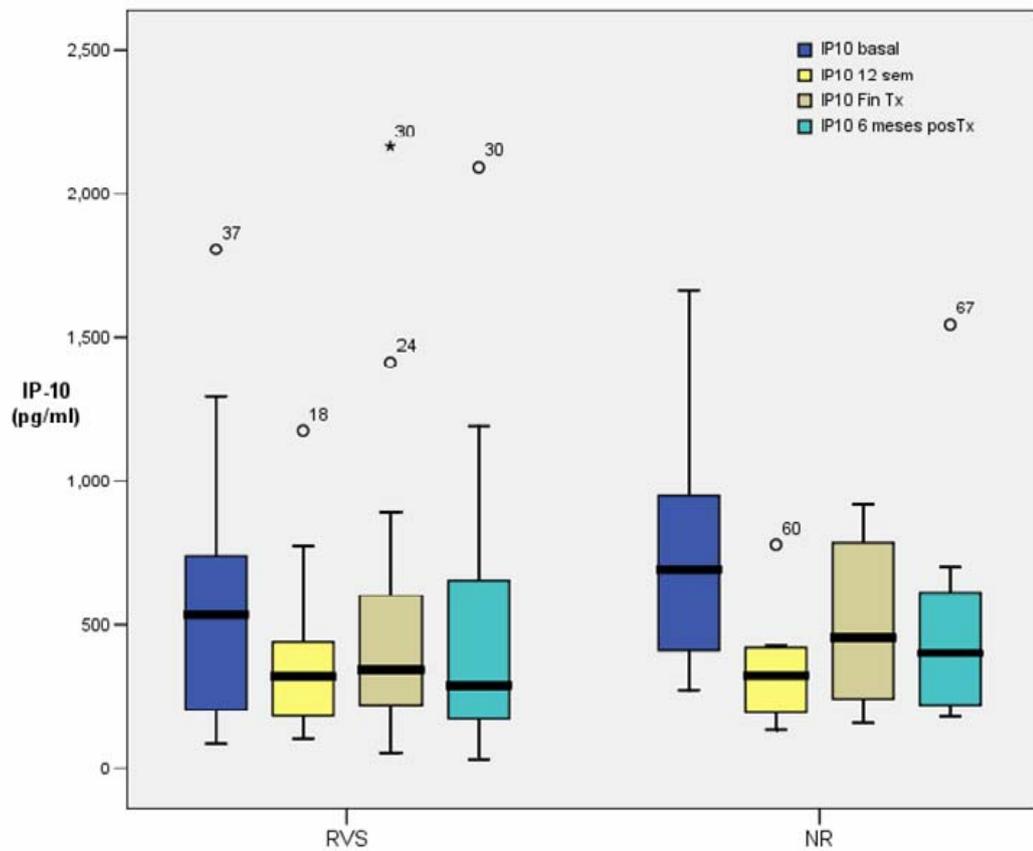
Gráfica 1. Comparación de niveles de IP10 basal entre RVS y NR



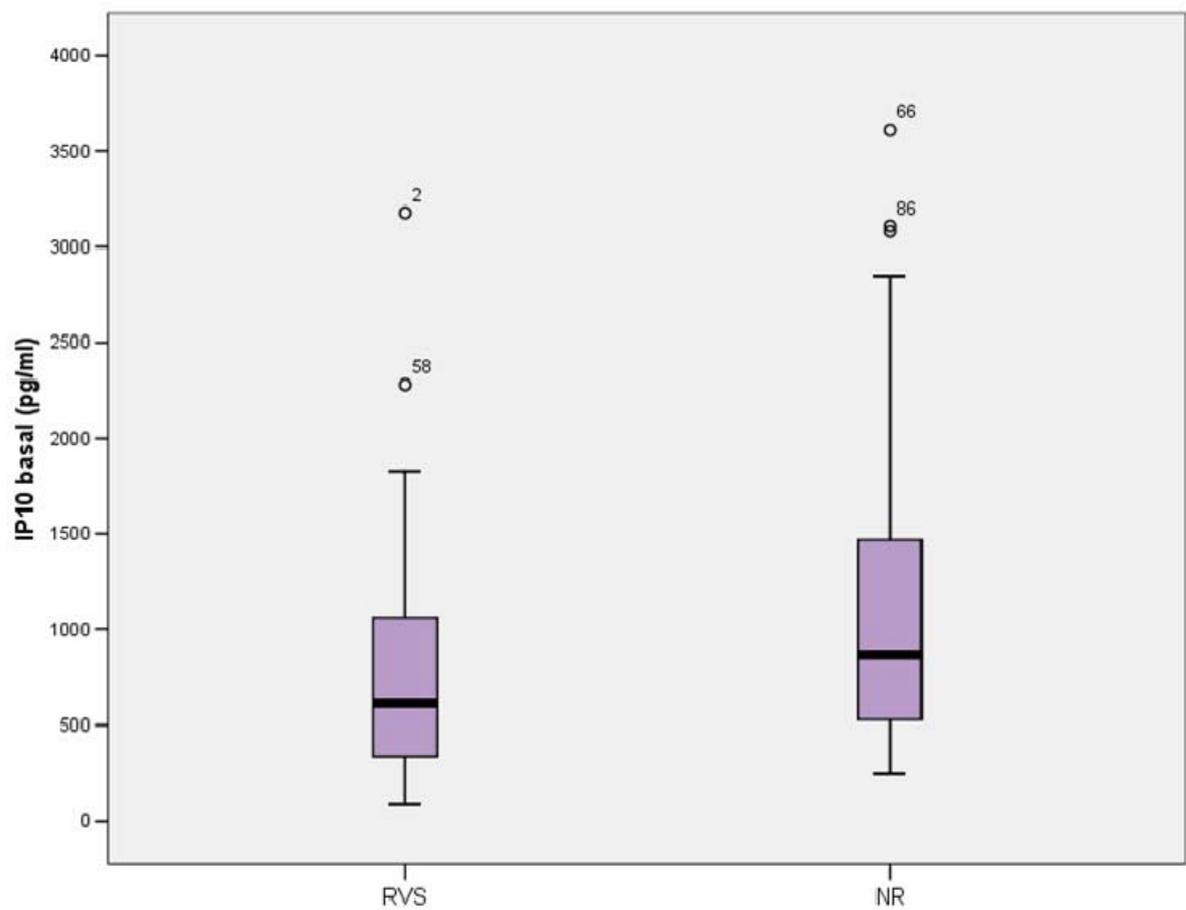
Gráfica 2. Comparación de niveles de IP10 a las 12 semanas entre RVS y NR



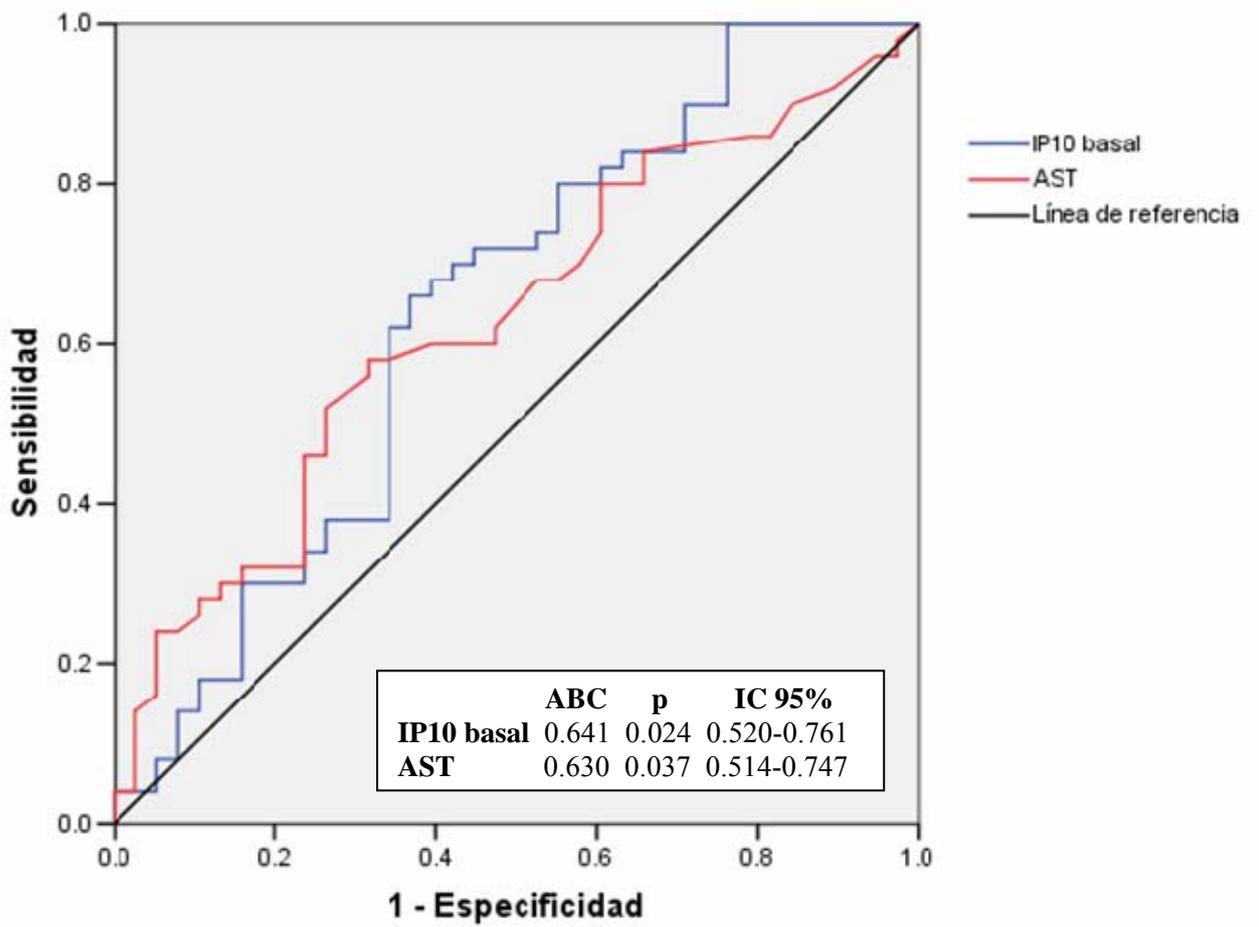
Gráfica 3. Curvas ROC de predictores de RVS



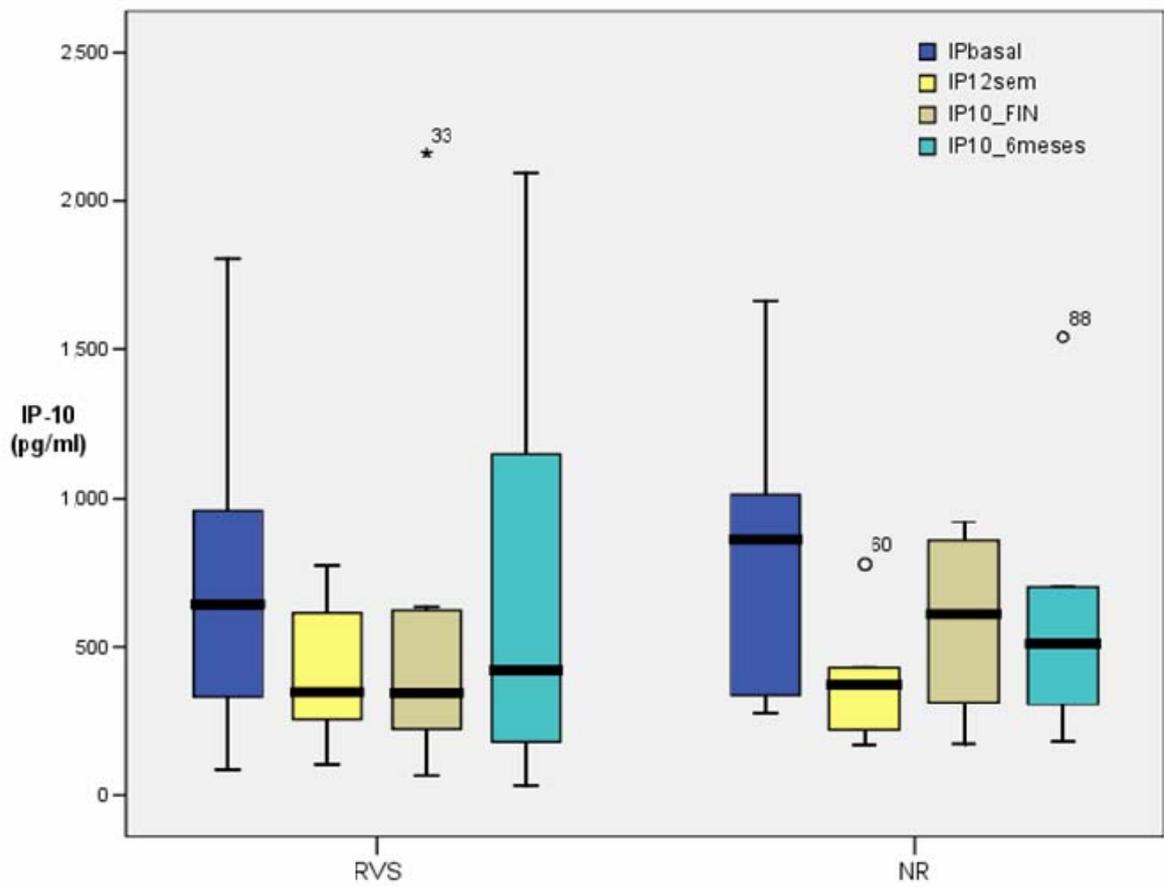
Gráfica 4. Comparación de niveles de IP10 en diferentes etapas entre RVS y NR



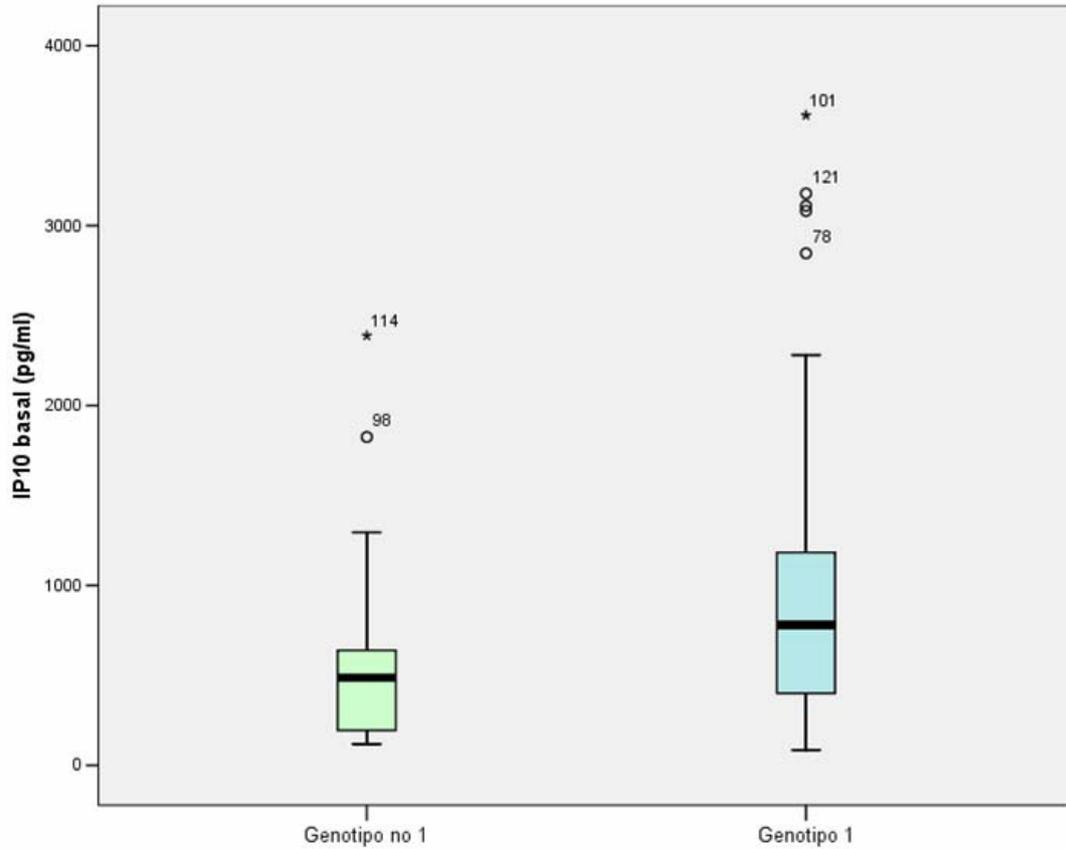
Gráfica 5. Comparación de niveles de IP10 basal entre RVS y NR. Genotipo 1



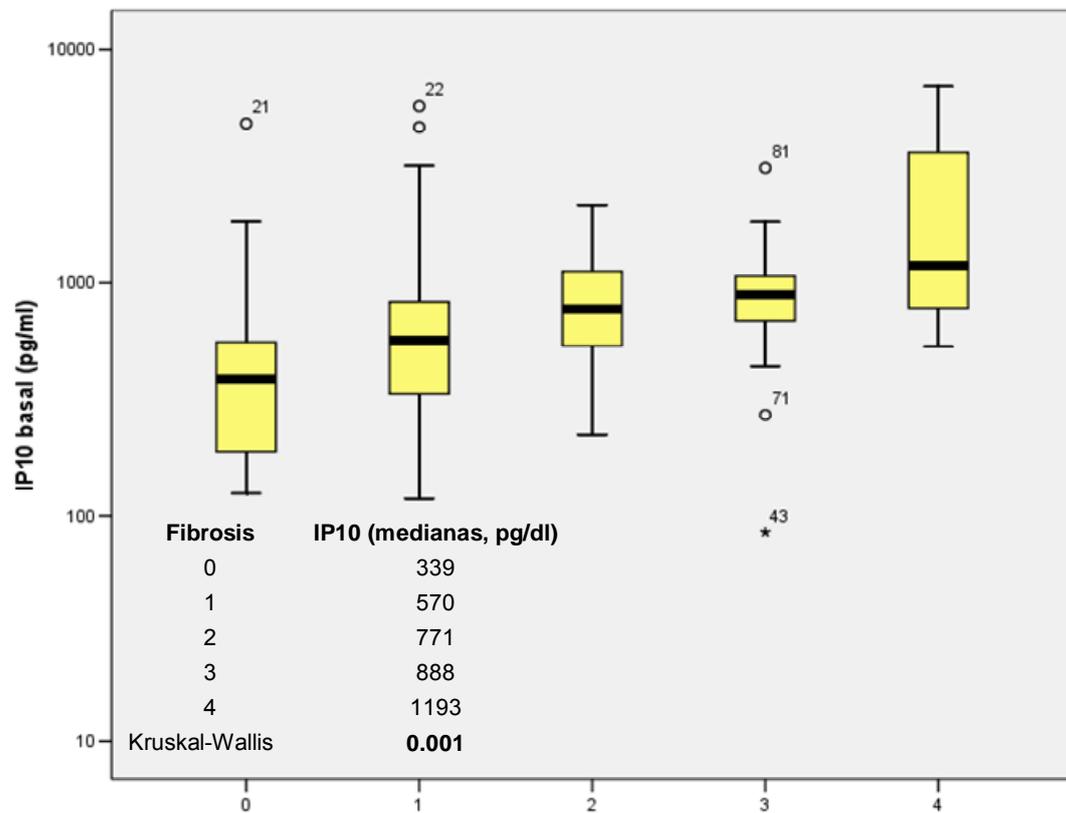
Gráfica 6. Curva ROC de predictores RVS pacientes con Genotipo 1



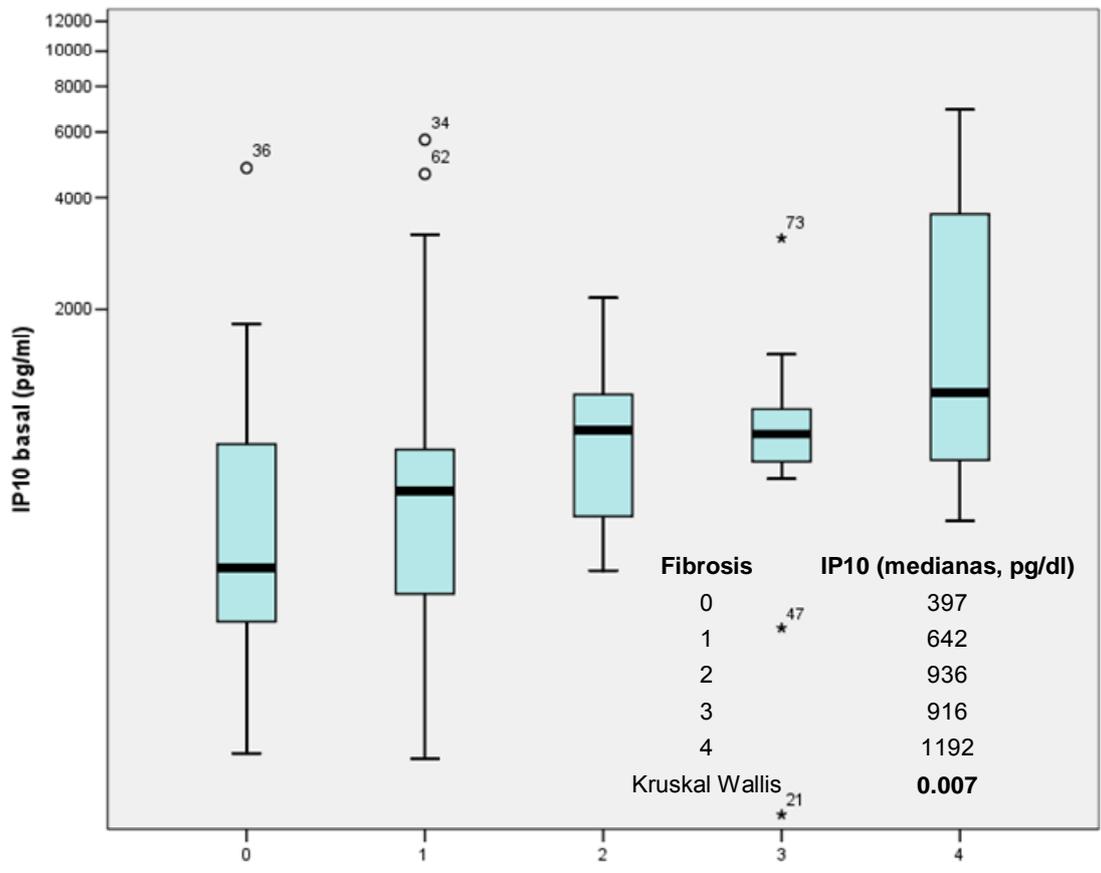
Gráfica 7. Comparación de niveles de IP10 en diferentes etapas entre RVS y NR. Genotipo 1



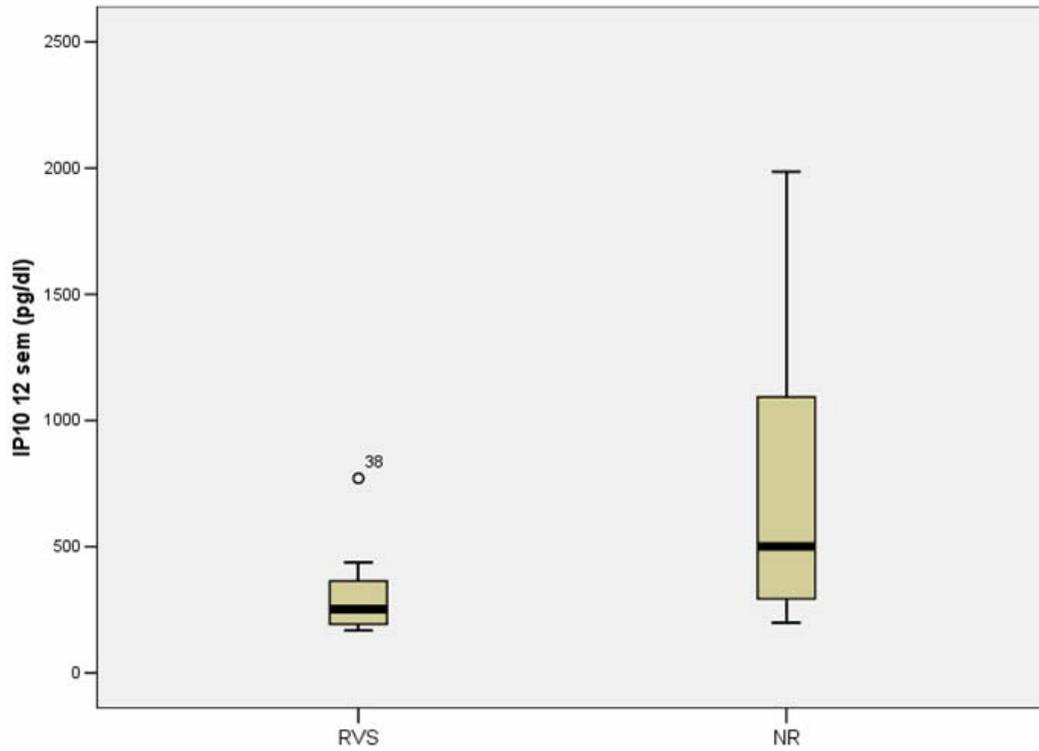
Gráfica 8. Comparación de niveles de IP-10 basal entre genotipos



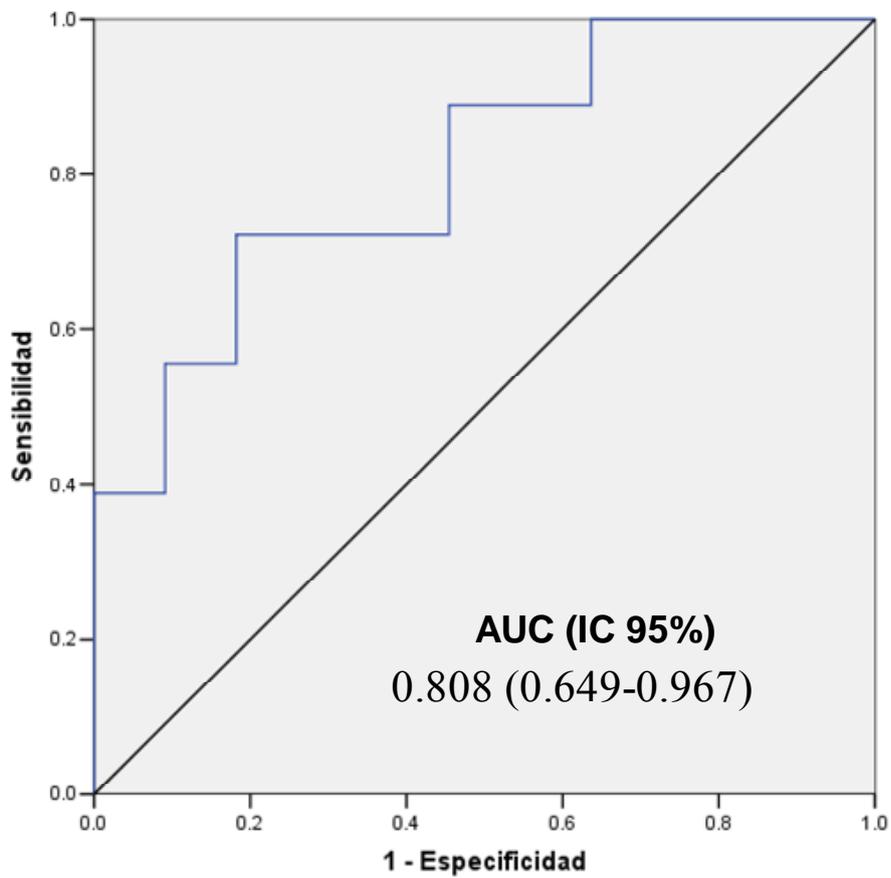
Gráfica 9. Comparación de niveles de IP10 entre los diferentes grados de fibrosis (escala logarítmica, base 10)



Gráfica 10. Comparación de niveles de IP10 entre diferentes grados de fibrosis (escala logarítmica base 10). Genotipo 1



Gráfica 11. Comparación de los niveles de IP10 a las 12 semanas entre RVS y NR. Grupo de alto riesgo



Gráfica 12. Curva ROC para IP10 12 sem como predictor de RVS en pacientes de alto riesgo