

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“PREDICTIBILIDAD DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA USANDO LA
RESPUESTA VIRAL RAPIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR
VIRUS DE HEPATITIS C GENOTIPO 2 Y 3 EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI”

TESIS QUE PRESENTA

Dra. Amina Evelyn Tun Abraham.

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA.

Asesores:

Dr. Ricardo Sandoval Salas

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera

Dra. Margarita Dehesa Violante



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.

DOCTORA

DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO SIGLO XXI

DR. RICARDO SANDOVAL SALAS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA UMAE
HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI

DRA. NAYELI XOCHQUETZAL ORTIZ OLVERA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA UMAE
HOSPITAL CENTRO MEDICO SIGLO XXI

Delegación.- SUR DEL DISTRITO FEDERAL.Unidad de adscripción.- UMAE HE CMN XXIAutor: Apellido Paterno.- TunMaterno.-AbrahamNombre.- Amina EvelynAsesor: Apellido Paterno.- SandovalMaterno.-SalasNombre.- RicardoMatricula.- 99282029Especialidad.- GASTROENTEROLOGIA.Fecha Grad.- 28/02/2012Registro.-F-2011-3601-106.

Titulo de la tesis:**PREDICTIBILIDAD DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA USANDO LA RESPUESTA VIRAL RAPIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C GENOTIPO 2 Y 3 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.**

Resumen:

Antecedentes: La Hepatitis Crónica por Virus C (HCVC) es una causa importante de enfermedad hepática y un problema de salud pública. Se estima que casi 180 millones de personas están infectadas a nivel mundial. En nuestro país la prevalencia se estima entre el 0.7-1.4%, siendo el genotipo más frecuente el 1b en el 72% de los casos, el genotipo 2 en 18% y el genotipo 3 en 9.8%. Las posibilidades de alcanzar la Respuesta Viral Sostenida (RVS) oscilan entre el 42-52 % para el genotipo 1 y 4 y entre 76-84% para genotipo 2 y 3. El contar con herramientas que evalúen las posibilidades de respuesta al tratamiento, como la Respuesta Viral Rápida (RVR) puede optimizar el manejo de estos pacientes.

Objetivos: Evaluar la frecuencia de la RVS y su correlación con la RVR en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus c genotipo 2 y 3.

Material y métodos: Se tomaron a todos los pacientes con genotipo 2 y 3 que iniciaron tratamiento antiviral estándar con Interferón (IFN) pegilado alfa 2a 180 mcgr/subcutáneos/semana e IFN pegilado alfa 2b 1.5 mcgr/kg de peso/subcutáneos/semana más 800 mg de ribavirina/día en dosis fijas, durante el periodo comprendido entre enero 2009 y enero 2011. Se determinó la presencia de RVR (carga viral indetectable en la semana cuatro de tratamiento), de Respuesta al final del tratamiento (RFT, carga viral indetectable al término del tratamiento antiviral) y la presencia de RVS (carga viral indetectable seis meses después de concluir el tratamiento antiviral), todas las determinaciones de carga viral se realizaron con el método Real-Time PCR Cobas TaqMan, Roche Diagnostic, con un punto de corte de 43 UI. Comparamos las características demográficas, analíticas y la cinética viral entre los diferentes grupos de respuesta.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes con edad promedio de 56 años, todos cumplieron por lo menos con el 80% de las dosis de IFN PEG y ribavirina, 70% fueron mujeres, 75% presentaban antecedentes transfusionales, Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 26, 95% fueron genotipo 2 y 5% genotipo 3, la carga viral basal promedio fue de 1,923,736 UI LOG 6.28 y el 60% poseían carga viral alta (>400,000 UI). Los niveles de ALT y AST promedio al inicio del tratamiento para los diferentes grupos fueron de 88 y 56 para RVS, 140 y 128 para recaídas y 77 y 74 para no respondedores. La RVR fue alcanzada en el 65% de los pacientes y la RVS en el 60% de los casos, recaída en el 25% y el 15% de los casos fueron no respondedores. De los pacientes que alcanzaron la RVR el 69% alcanzó la RVS y de los pacientes que no alcanzaron la RVR el 42.8% fue no respondedor y 14.2% presentó recaída, en conjunto aquellos que no alcanzaron la RVR presentaron falla terapéutica en un 57%.

Conclusiones: La Respuesta Viral Sostenida y la Respuesta Viral Rápida se alcanzan con menor frecuencia en nuestra población que lo referido en la literatura y aquellos pacientes que no alcanzan la RVR correlacionan negativamente con la RVS ya que presentan con mayor frecuencia falla terapéutica.

Palabras Clave: 1) Respuesta viral rápida 2) Respuesta viral sostenida 3) Genotipo 2 y 3.

Páginas Ilustraciones

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio _____

AGRADECIMIENTOS:

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunos están aquí conmigo y otras en mi recuerdo y en el corazón. Sin importar en dónde estén ó si alguna vez llegan a leer estas dedicatorias quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

A mi madre, no me equivoco si digo que eres la mejor mamá del mundo, gracias por todo tu esfuerzo, apoyo, y tus oraciones, que me han dado fe cada segundo de mi vida, pero sobre todo, por inculcarme valores de los cuales el mayor de ellos es “la humildad”, y por enseñarme que una vida alejada de Dios no lleva a ningún lado, y que con él mi vida será llena de bendiciones. Gracias porque siempre, aunque lejos, has estado a mi lado. Te quiero y amo.

Papá, éste es un logro que quiero compartir contigo, gracias por ser mi papá, y por creer en mí, has sido mi gran ejemplo, motivación, inspiración y el motor de mi vida. Me enseñaste a ser decidida, perseverante y paciente, a ponerme pasos fijos para alcanzar mis metas, a guiarme por la premisa de que “toda disciplina tiene su recompensa”, y por demostrarme que esté en donde esté y haga lo que haga me apoyarás incondicionalmente. Te amo sobre todas las cosas.

A mis hermanos: Janyce, Mauro y Mary Carmen, gracias por ser parte de mi vida, por su comprensión, cariño y apoyo incondicional , sé que siempre contaré con ustedes.

A mi amiga, y ahora ángel, Crysel Palmira (+), le doy gracias a Dios por haberte puesto en mi camino, tú me enseñaste el verdadero significado de la amistad, y a compartir cada día de nuestra vida con la gente que amamos, estés en donde estés sé que estarías orgullosa de este logro en mi vida. Esta tesis es para ti y siempre te voy a llevar en mi corazón.

A todos mis profesores no sólo de la carrera sino de toda la vida, mil gracias porque de alguna manera forman parte de lo que ahora soy. Especialmente a los tres que están en esto conmigo: Dra. Margarita Dehesa Violante, Dr. Ricardo Sandoval Salas y Dra. Nayeli Ortiz Olvera.

Y al más especial de todos, a ti Señor Jesús porque me diste la oportunidad de llegar a este momento de mi vida, hiciste realidad este sueño, por todo el amor con el que me rodeas, tus bendiciones y porque me tienes en tus manos. Gracias por todo tu amor.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Tun Abraham Amina Evelyn 9811125880 UNAM Facultad de medicina Gastroenterólogo 509222996
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Sandoval Salas Ricardo
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año:	PREDICTIBILIDAD DE LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA USANDO LA RESPUESTA VIRAL RAPIDA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C GENOTIPO 2 Y 3 EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI. 2011

INDICE:

1.-RESUMEN.....	1
2.- INTRODUCCION.....	2
3.-PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
4.-OBJETIVOS.....	17
5.-MATERIAL Y METODOS.....	17
6.-RESULTADOS.....	25
7.-DISCUSIÓN.....	32
8.-CONCLUSIONES.....	38
9.-BIBLIOGRAFIA.....	39
10.-TABLAS Y ANEXOS.....	42

RESUMEN:

Antecedentes: La Hepatitis Crónica por Virus C (HCVC) es una causa importante de enfermedad hepática y un problema de salud pública. Se estima que casi 180 millones de personas están infectadas a nivel mundial. En nuestro país la prevalencia se estima entre el 0.7-1.4%, siendo el genotipo más frecuente el 1b en el 72% de los casos, el genotipo 2 en 18% y el genotipo 3 en 9.8%. Las posibilidades de alcanzar la Respuesta Viral Sostenida (RVS) oscilan entre el 42-52 % para el genotipo 1 y 4 y entre 76-84% para genotipo 2 y 3. El contar con herramientas que evalúen las posibilidades de respuesta al tratamiento, como la Respuesta Viral Rápida (RVR) puede optimizar el manejo de estos pacientes.

Objetivos: Evaluar la frecuencia de la RVS y su correlación con la RVR en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus c genotipo 2 y 3.

Material y métodos: Se tomaron a todos los pacientes con genotipo 2 y 3 que iniciaron tratamiento antiviral estándar con Interferón (IFN) pegilado alfa 2a 180 mcgr/subcutáneos/semana e IFN pegilado alfa 2b 1.5 mcgr/kg de peso/subcutáneos/semana más 800 mg de ribavirina/día en dosis fijas, durante el periodo comprendido entre enero 2009 y enero 2011. Se determinó la presencia de RVR (carga viral indetectable en la semana cuatro de tratamiento), de Respuesta al final del tratamiento (RFT, carga viral indetectable al término del tratamiento antiviral) y la presencia de RVS (carga viral indetectable seis meses después de concluir el tratamiento antiviral), todas las determinaciones de carga viral se realizaron con el método Real-Time PCR Cobas TaqMan, Roche Diagnostic, con un punto de corte de 43 UI. Comparamos las características demográficas, analíticas y la cinética viral entre los diferentes grupos de respuesta.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes con edad promedio de 56 años, todos cumplieron por lo menos con el 80% de las dosis de IFN PEG y ribavirina, 70% fueron mujeres, 75% presentaban antecedentes transfusionales, Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 26, 95% fueron genotipo 2 y 5% genotipo 3, la carga viral basal promedio fue de 1,923,736 UI LOG 6.28 y el 60% poseían carga viral alta (>400,000 UI). Los niveles de ALT y AST promedio al inicio del tratamiento para los diferentes grupos fueron de 88 y 56 para RVS, 140 y 128 para recaídas y 77 y 74 para no respondedores. La RVR fue alcanzada en el 65% de los pacientes y la RVS en el 60% de los casos, recaída en el 25% y el 15% de los casos fueron no respondedores. De los pacientes que alcanzaron la RVR el 69% alcanzó la RVS y de los pacientes que no alcanzaron la RVR el 42.8% fue no respondedor y 14.2% presentó recaída, en conjunto aquellos que no alcanzaron la RVR presentaron falla terapéutica en un 57%.

Conclusiones: La Respuesta Viral Sostenida y la Respuesta Viral Rápida se alcanzan con menor frecuencia en nuestra población que lo referido en la literatura y aquellos pacientes que no alcanzan la RVR correlacionan negativamente con la RVS ya que presentan con mayor frecuencia falla terapéutica.

INTRODUCCION

Hoy en día la hepatitis C constituye un problema importante de salud pública, ya que alrededor de 170 millones de personas en el mundo son portadoras de este virus. El tema ha suscitado, un enorme interés; por este motivo desde el 2002 se ha publicado un gran cúmulo de información, en relación con la biología del virus, epidemiología, patogenia, evolución natural, métodos y técnicas de laboratorio para su detección y estudio, además del tratamiento (1).

El virus de la Hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad a nivel mundial, la infección crónica se asocia con cirrosis, enfermedad hepática terminal y hepatocarcinoma. En base a la información disponible la organización Mundial de la Salud (OMS) estima que alrededor del 3% de la población mundial está infectada por el virus de la hepatitis C, lo que equivale a 170 millones de personas. La mayoría de los estudios de prevalencia usan sangre de donadores para reportar la frecuencia de la infección con VHC. El uso de ésta población puede sobreestimar la prevalencia real del virus, debido a que los donadores generalmente pertenecen a una población muy limitada (2). En América central y Sudamérica, un estudio publicado en San Juan Puerto Rico, mostró que la prevalencia de infección por el VHC en el período comprendido entre 2001 – 2002 era de 6.5%. Entre los donadores de sangre en Chile y Brasil, la prevalencia de anticuerpos (Ac) contra el VHC fue de 0.3%, 1.14% respectivamente. En Estados Unidos se reportaron en el 2005, 652 000 casos nuevos de Hepatitis C, según la encuesta NHANESIII, de 1984 a 1994 se estimó una prevalencia de 3.9 millones de personas infectada con el VHC. En Europa la prevalencia general es de cerca del 1% pero es distinta entre los diferentes países. Uno de los países con mejor control epidemiológico es Estados Unidos; en este país la prevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C

va del 0.1 a 1.8% en la población general, la incidencia ha disminuido de 180,000 a 30,000 infecciones nuevas en el 2001. La prevalencia más alta del mundo se localiza en África del Norte específicamente en Egipto y es del 25%. En América del sur la prevalencia es inferior al 1.9%. En México la prevalencia de VHC en un estudio realizado en el 2006 reportó 1.4% que corresponde a 700 000 adultos mexicanos infectados por este agente. Y específicamente en el 2004 un estudio realizado en el Centro Medico Nacional Siglo XXI se reportó una incidencia del 0.31% de anticuerpos contra el VHC (2,3).

Factores de riesgo

Uso de Drogas intravenosas. El uso de drogas intravenosas es el medio más común de transmisión del VHC en los Estados Unidos; la proporción de los casos agudos reportados mostraron un incremento del 31% en 1994 al 38% en 1999 y a 45% en el 2003. La incidencia anual entre los usuarios de drogas intravenosas durante la década de los noventas fue alta (10-25/100 personas/año), y dentro de los 5 a 6 años del inicio en el uso de drogas intravenosas, 60% a 85% de los usuarios se infectaron (4). En algunos estudios se ha demostrado que el inhalar cocaína se ha asociado con la infección del VHC, esto al compartir utensilios que se encuentran contaminados durante la aspiración. En México los factores de riesgo de infección por VHC detectados son el antecedente del consumo de heroína (Razón de momios (RM) = 9.8, IC: 2.1 – 41.4), estar separado (RM=2.6, IC: 1.1 – 5.9) o ser viudo (RM=2.2, IC: 1.1 – 4.3) y residir en la región Norte el país (RM=1.9, IC 1.1 – 3.2). En Canadá se encontró en una encuesta entre 1993 y 1995 que de 585 pacientes infectados con VHC 67% tuvieron Historia de uso de drogas intravenosas (4,5).

Transfusiones sanguíneas y derivados. En México la transmisión más frecuente de los infectados ocurre en los receptores de sangre y hemoderivados (antes de 1996). En estados unidos, la transmisión del VHC asociada a transfusiones disminuyó del 20% de los casos en los ochentas, debido a las pruebas realizadas en los donadores de sangre en la década de los noventas. Desde 1992 la transmisión ha sido de 1 por 100 000. En 1987 se incorporó la secuencia de pasos para la inactivación del virus en los procesos de purificación en los concentrados de factores de la coagulación y otros derivados del plasma (6).

Transmisión sexual. La actividad sexual de alto riesgo, definida como tener más de dos parejas sexuales en los seis meses previos o relaciones sexuales con una pareja infectada por VHC es la segunda causa más común de transmisión en los estados unidos. Aunque la transmisión sexual se reporta en 5 a 20% de los casos, esta vía de transmisión parece ser menos eficiente que en el caso de la exposición percutánea directa. En parejas monogámicas donde un compañero está infectado y el otro no, la transmisión ocurre de forma rara. Varios estudios han encontrado que a mayor número de parejas sexuales mayor riesgo de infección aunque no se ha establecido un umbral para esto. La transmisión por un solo acto sexual parece ser baja, sin embargo gran parte de la población adulta ha tenido múltiples parejas sexuales y debido a que hay una gran cantidad de pacientes con enfermedad crónica, hay mayor posibilidad de exposición. En México la transmisión sexual es la tercer causa de transmisión con un riesgo ajustado para 2 a 9 parejas de 1.4 y con más de 20 de 5.2. Se encontró que existen algunas variables vinculadas con la posible transmisión sexual, la población adulta encuestada sin relaciones tiene la mitad del riesgo (0.7%) respecto a los que tienen el antecedente de las relaciones sexuales (6,7).

Transmisión perinatal. La transmisión a los niños nacidos de una madre VHC RNA positiva varía del 4.6% al 10%. El riesgo de transmisión de VHC es 2 a 7 veces mayor en los hijos de madres co infectadas con VHC – Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) que en aquellos cuyas madres suelen estar solamente infectadas por el VHC. La otra característica materna asociada con infección perinatal es la presencia de VHC RNA al momento del nacimiento, la vía de éste último (vaginal o cesárea) no parece influir sobre el riesgo de transmisión (7).

Propiedades del virus

El virus de la hepatitis C (VHC) es un importante patógeno humano, no sólo por su elevada prevalencia en todo el mundo, sino también por las complicaciones potencialmente graves de la infección persistente, tales como la cirrosis, el hepatocarcinoma y la hepatopatía terminal, que precisan de un trasplante hepático. Se espera que la incidencia de todas estas complicaciones aumente en el futuro próximo. La característica más llamativa de VHC es su capacidad para inducir una infección persistente al menos en un 85% de las personas afectadas, a pesar de que las respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales, son intensas.

En la actualidad la infección por el virus de la hepatitis C constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica en el mundo y la primera indicación de trasplante hepático en la mayor parte de los centros en los que esta intervención se efectúa (7,8).

El VHC es un virus con envoltura, esférico, cubierto de RNA de cadena positiva y un diámetro aproximado de 55 a 65 nm de diámetro. Su estructura, organización genómica y ciclo de replicación son similares a los de los miembros de la familia Flaviviridae, pero lo suficientemente distinto para clasificarse dentro de un nuevo género denominado Hepacivirus. En el suero del huésped infectado se encuentra en varias formas: 1) viriones

unidos a lipoproteínas de muy baja y de baja densidad con las que forma lipo-viro-partículas, que parecen corresponder a la fracción infecciosa; 2) viriones unidos a inmunoglobulinas, y 3) viriones libres. La conformación del extremo 5' no se conoce con certeza, pero es poco probable que tenga una estructura típica de cubierta 5'. La región 5'UTR es de alrededor 341 nucleótidos y contiene un segmento que actúa como sitio de entrada ribosomal interno que dirige la traducción del marco de lectura abierta viral. Esta región es única entre los RNA eucarióticos porque es capaz de unirse de manera directa a la subunidad 40S del ribosoma en ausencia de otro factor. Es probable que este mecanismo sea un blanco útil para el desarrollo futuro de medicamentos antivirales. Puesto que la región 5'UTR es altamente conservada, se utiliza para genotipificación viral.

Poco se sabe de los detalles del ciclo de replicación del VHC, en especial porque no hay sistema de cultivo celular permisivo en el que este proceso pueda estudiarse de manera directa. El virus entra a la célula por interacción con un receptor específico de la superficie celular. E2 se une de modo específico a CD81, una molécula de la superficie de la célula que se expresa extensamente en diversos tejidos, incluso en el hígado. Tras la unión con el receptor, la penetración y la localización en un endosoma celular, es probable que el pH ácido altere la conformación de las proteínas de la cubierta y las fusione con la membrana endosómica (3,7).

Por lo general, se presume que el hígado es la fuente primaria del virus presente en sangre, pero se cuenta con pocas evidencias directas para apoyar esta conjetura. Antígenos específicos del VHC y cadenas de RNA tanto positivas como negativas se identifican dentro de los hepatocitos. El alto nivel de recambio viral del VHC, junto con la ausencia de la actividad correctora de la polimerasa de RNA de NS5B, da lugar a la acumulación más o menos rápida de mutaciones dentro del genoma viral. Múltiples

variantes de VHC pueden recuperarse del plasma y el hígado de un individuo infectado en cualquier momento de la infección. Como muchos otros virus de RNA, VHC se observa en cada persona infectada como cuasiespecies, es decir, una gran diversidad de secuencias genéticas relacionadas de manera estrecha, pero distintas. El grado de diversidad genética varía en forma notable a través del genoma del VHC; el más alto se observa en el segmento que codifica el extremo amino de la proteína E2 de la cubierta, dentro de la región HVR-1 (6, 7,8).

La evaluación filogenética de las secuencias de VHC recuperadas de múltiples regiones geográficas sugiere que hay por lo menos seis genotipos importantes. Según la región genómica evaluada, secuencias de VHC asignadas a diversos genotipos pueden tener menos de 60% de homología nucleotídica. Los que se aíslan más a menudo en Estados Unidos son el genotipo 1 a (60%) y el 1 b (20%). En contraste, las infecciones del genotipo 4 son frecuentes en África y el Medio Oriente. Por ejemplo, más de 90% de las secuencias virales recuperadas en una encuesta en Egipto correspondía al genotipo 4. Los genotipos 5 y 6 se informan en el Sureste Asiático y en África del Sur. El Genotipo 3 se encuentra en Asia pero en otras regiones geográficas se liga al uso ilícito de drogas (9).

Historia Natural de la Enfermedad

La infección aguda es asintomática en la mayoría de los individuos expuestos (60 – 75%). Aquellos que presentan sintomatología refieren malestar generalizado, letargia, sueño, anorexia, dolor abdominal, ictericia, hepato esplenomegalia leve, rash maculo popular y artralgias. Los cuales pueden durar de 2 a 12 semanas. Se reconocen 4 etapas: una etapa inicial en la que se detecta baja viremia de forma intermitente, la fase de incremento con niveles en aumento exponenciales de RNA VHC, una fase meseta con viremias

elevadas y finalmente una etapa de descenso asociada a la seroconversión o evolución a la cronicidad. La primera etapa ocurre 1 a 2 semanas después de la exposición. La fase de títulos más elevados que ocurre entre la segunda y la última fase y tiene una duración de 40 a 60 días. El desarrollo de anticuerpos ocurre a las 9 semanas después de la exposición en promedio. En los pacientes en que se alcanza la eliminación del virus posterior a una infección aguda (15 – 50%) el RNA VHC se hace indetectable a los 3 meses aunque puede persistir hasta 2 años después de la exposición (10,11).

La mayor parte de los pacientes que presentan infección aguda por hepatitis C desarrollan la infección crónica. No se ha asociado ni el tamaño del inóculo ni la forma de adquisición con la probabilidad de alcanzar la eliminación del virus después de la exposición o la severidad de la enfermedad crónica. Los factores asociados con la cronicidad son la edad de la adquisición y el estado epidemiológico al momento de la exposición (11).

La infección crónica ocasiona inflamación leve del hígado, necrosis y apoptosis eventualmente llevan a la cicatrización (fibrosis) y al final fibrosis avanzada con regeneración nodular. La velocidad con la que la fibrosis progresa a cirrosis es relativamente lenta en comparación con otras enfermedades crónicas del hígado. En las personas que presentan infección crónica, la progresión es variable, solo una proporción de pacientes infectados desarrolla complicaciones serias, incluyendo cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. (5,6) De las personas que adquieren el virus aproximadamente el 15 al 20% progresan a enfermedad hepática severa. Otros estudios reportan un riesgo a 20 – 30 años de infección de 2 – 20% para el desarrollo de cirrosis y un riesgo de 1 – 4% anual para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Los factores relacionados con la progresión a la fibrosis son la edad a la cual ocurre la infección (mayores de 40 años), género masculino, niveles elevados de ALT, fibrosis ya existente, además de la

coinfección con el VIH, el Virus de la Hepatitis B (VHB), o la ingesta de bebidas alcohólicas (12).

Tratamiento

El tratamiento actual se base en administración de interferón alfa y ribavirina. Los interferones del tipo 1 no interactúan directamente con el virus, si no con su receptor específico y, así producen efecto. Esta interacción inicia una cascada intracelular de fenómenos de Janus mediados por cinasa, lo cual origina cambios en la expresión de los genes de transcripción. Se cree que algunos de estos genes con aumento de actividad regulada, 2'5' oligoadenilato sintetasa cumplen una función importante en la interrupción de la replicación del VHC dentro de los hepatocitos infectados (13,14).

Gracias a recientes avances en la química de pegilación, se ha logrado desarrollar interferones alfa con vida media más prolongada. La unión covalente de una molécula de politetilenglicol (PEG) a la proteína del interferón alfa, da por resultado menor eliminación renal del fármaco y mayor vida media en el plasma, lo que permite la disminución en la frecuencia de administración del medicamento a una vez por semana, comparado con la aplicación de 3 veces a la semana del IFN Standard. La vida media del interferón Standard es de 4 hrs mientras que la del IFN PEG es de 36 a 80 hrs (pegIFN alfa 2a, pegIFN alfa 2b respectivamente). El tamaño y la posición de la molécula de PEG utilizada en los interferones con PEG que actualmente cuentan con autorización (PEG-interferón alfa-2b (pegintron, Schering Corp., Kenilworth, NJ, USA) y PEG –interferón alfa-2 a (Pegasys, Hoffmann- La Roche, Basel, Suiza) difieren significativamente en sus respectivas características fisicoquímicas. La pegilación mejora las propiedades farmacocinéticas de la proteína nuclear, pero también reduce la actividad biológica in vitro. La acción antiviral del PEG-interferón alfa-2b equivale más o menos al 28% de la

que tiene la proteína nuclear del mismo interferón. Por su parte la actividad antiviral del PEG-interferón alfa-2 a varía entre 1 % y 7% de la que tiene la proteína nuclear de este otro interferón. En un trabajo reciente se demostró que el tamaño y el sitio de unión de la molécula PEG a la molécula de interferón alfa influyen notoriamente en la actividad específica (14,15).

En dos estudios multinacionales, aleatorizados, controlados, el tratamiento con pegIFN alfa combinado con rivabirina fue más efectivo en pacientes que tuvieron los genotipos 2 y 3 del VHC, comparado con el tratamiento con IFN Standard más rivabirina. La respuesta viral sostenida se alcanzó en el 42 – 46% de los pacientes que tuvieron el genotipo 1 del VHC y en un 76 – 82% de los pacientes que tuvieron infección con los genotipos 2 y 3. La duración recomendada del tratamiento con IFN PEG y ribavirina difiere dependiendo del genotipo infectante (16). En los pacientes con el genotipo 1 se obtuvo una respuesta viral sostenida a 48 semanas del 51%. En pacientes con el genotipo 2 y 3 la respuesta viral sostenida fue similar a las 24 y 48 semanas. La decisión entre iniciar o no el tratamiento necesita basarse en factores tales como el interés del paciente, barreras a la adherencia, hallazgos clínicos y de laboratorio, probabilidad de progreso de la evolución sin tratamiento, probabilidad de éxito con el tratamiento, probabilidad de la aparición de efectos adversos y contraindicaciones absolutas y relativas para la terapia. Los pacientes que alcanzan una respuesta virológica sostenida (RVS) tienen mejoría en la calidad de vida, mejoría significativa en los cambios histológicos y disminución del riesgo para carcinoma hepatocelular (16,17).

La terapia antiviral combinada usando IFN PEG α 2a o 2b con ribavirina (RBV) oral ha mostrado un avance importante en el tratamiento de la hepatitis C crónica y representa el estándar actual de manejo. Varios estudios aleatorizados han demostrado que la mayoría

de los pacientes alcanzan una respuesta viral sostenida con éste régimen. El mantenimiento de la supresión antiviral particularmente durante los 12 semanas iniciales de la terapia es de gran importancia para que la carga viral sea indetectable (18).

Consideraciones del tratamiento. En todos los candidatos a tratamiento antiviral se debe evaluar la presencia de ARN de VHC con un ensayo cuantitativo, lo que proporciona por un lado, un nivel basal contra el cual evaluar la respuesta virológica al tratamiento, y por otro, sirve como un indicador pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral. Los pacientes con niveles muy elevados de ARN de VHC responden de manera menos favorable al tratamiento antiviral en comparación con aquellos con niveles menores. Están disponibles técnicas de amplificación directa como la reacción de cadena de polimerasa (PCR), así como las amplificación de señal, como la de ADN ramificado, que permiten la cuantificación con límites de detección que van de 10^1 hasta 10^6 UI/ml. Estos ensayos son de valor en demostrar la presencia de respuesta viral temprana (RVT), esto es la reducción de $\geq 2\text{-log}_{10}$ en los niveles de ARN de VHC en las primeras 12 semanas de tratamiento. Debido a que estos ensayos cuantitativos difieren en su sensibilidad y rango dinámico, se debe emplear siempre el mismo método antes y durante la terapia antiviral. Se recomienda que para documentar la respuesta viral al final del tratamiento o la respuesta viral sostenida (RVS) ≥ 6 meses después de terminado el tratamiento, se utilice un método cuantitativo de mayor sensibilidad (como la PCR en el tiempo real TaqMan, con un límite inferior de detección de ≤ 50 UI/ml o una prueba cualitativa de ARN de VHC (con base a PCR o en el método de amplificación mediada por transcripción, con límite inferior de detección ≤ 50 UI/ml (16,17,18).

A todos los candidatos a recibir tratamiento antiviral se les debe determinar el genotipo de VHC por los métodos de inmunoensayo o por métodos moleculares. Entre los seis

genotipos conocidos por VHC, la mayoría de los pacientes en Estados Unidos tienen el genotipo 1 (aproximadamente 70% a 80%) o los genotipos 2 o 3 (20% a 30%). Se recomienda que para aquellos enfermos con el genotipo más resistente a tratamiento ($RVS \leq 40\%$ a 50%) el genotipo 1, se den 48 semanas completas de tratamiento con las dosis máximas de ribavirina (1000-1200 mg/día); para los pacientes con genotipos 2 o 3 que son menos resistentes a tratamiento ($RVS \geq 80\%$), son suficientes 24 semanas de tratamiento con dosis menores de ribavirina (800 mg/día). Los pacientes con genotipo 4, infrecuente en EUA, pero frecuente en Egipto, presentan respuesta antiviral intermedia entre aquéllos infectados por genotipo 1 y aquéllos infectados por genotipo 2 o 3 y deberán recibir tratamiento por 48 semanas con dosis completa de ribavirina, al igual que el genotipo 1 (18).

Tratamiento estándar

El principal factor que influencia la posibilidad de curación en pacientes con hepatitis C es el genotipo viral. En pacientes con genotipo 1 la tasa de curación se sitúa alrededor del 50%, mientras que en los pacientes con genotipo 2 o 3 la curación se alcanza en el 76% a 80% de los casos. Por ello, cualquier aproximación o análisis de la posibilidad de respuesta sostenida ha de diferenciarse por genotipos. La infección por genotipo 2 y 3 supone un 20% a 25% de los casos de hepatitis crónica en España (un 2%-5% de genotipo 2 y un 17%-20% de genotipo 3). Recientemente, la hepatitis C genotipo 4 se analiza de forma separada o junto al genotipo 1, ya que la sensibilidad a al interferón y la ribavirina es diferente a la observada en los pacientes con genotipo 2 o 3. No obstante, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha comunican los resultados analizando conjuntamente los pacientes con genotipo 2 o 3. Los motivos por los que los pacientes con hepatitis C genotipo 2 o 3 muestran una mayor sensibilidad al tratamiento antiviral no se conocen. No obstante, esta alta tasa de curación en este subgrupo de pacientes ha

modificado su manejo en la práctica clínica respecto a los pacientes con hepatitis C genotipo 1. Por otro lado, dado esta alta sensibilidad al tratamiento con peginterferón y ribavirina, la supresión de la viremia durante el tratamiento es la norma, de forma que el análisis de la carga viral en la semana 12, que permite la toma de decisión en pacientes infectados por genotipo 1, no tiene interés en este subgrupo de pacientes, ya que consiguen respuesta viral temprana (descenso de la carga viral de al menos 2 log 10 a las 12 semanas de tratamiento) casi toda la totalidad de los pacientes (18,19).

El estudio Hadziyannis, incluyó 204 pacientes infectados por genotipo 2 y 288 pacientes con genotipo 3, demostró que la duración óptima del tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica C por genotipo 2 o 3 era de 24 semanas con una dosis fija de ribavirina de 800 mg al día. La tasa de respuesta fue superior en el grupo tratado durante 24 semanas con 800 mg de ribavirina (84%), que en los grupos tratados durante 48 semanas (79%) y que en los grupos que recibieron dosis de ribavirina ajustadas al peso (1000-1200 mg) tanto durante 24 semanas (81%) como durante 48 semanas (80%). En pacientes con respuesta viral rápida (ARN-VHC negativo a la semana 4) un tratamiento durante 12 o 16 semanas puede ser suficiente (19).

Actualmente, el tratamiento estándar de la hepatitis crónica C se basa en la combinación de interferón pegilado y ribavirina durante 24 o 48 semanas. Tanto la probabilidad de respuesta mantenida como la duración del tratamiento están en función del genotipo y, en menor medida, de la carga viral basal, por lo que ambas deben determinarse antes de iniciarlo. El objetivo del tratamiento es la erradicación viral o respuesta viral sostenida (RVS) definida como la ausencia de ARN en suero (< 50 UI/ml) 6 meses después de finalizado el mismo. Con esta definición se consigue RVS en algo más del 50% de pacientes tratados durante 24 a 48 semanas (45-55% de pacientes con genotipo 1,4,5, o

6 tratados durante 48 semanas y 80% en pacientes con genotipos 2 o 3 tratados durante 24 semanas). Se define como respuesta viral rápida, la desaparición del ARN o una disminución de la carga viral ≥ 2 logaritmos (99% de reducción con respuesta a la carga viral) a las 12 semanas de tratamiento (19).

Debido a que se ha demostrado que la RVS es más frecuente después de una cinética viral temprana favorable (es decir, una reducción más rápida y marcada de los niveles de ARN de VHC), se postuló el uso de terapia de inducción (dosis altas e inyecciones de IFN más frecuentes durante los primeros meses de tratamiento) como una forma de incrementar la frecuencia de RVS; sin embargo, como se discutió, la terapia de inducción no es más efectiva que la terapia estándar en logra RVS. Sin embargo, como predictor de RVS, la RVR es un acontecimiento clínico relevante, como se ha demostrado de manera convincente en estudios individuales y en el análisis de los datos combinados de los ensayos clínicos controlados de PEG-IFN y ribavirina (20).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento actual de la hepatitis crónica C se basa en la combinación de interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina(RBV), con las dosis de Interferón pegilado alfa 2 a 180 μ g por semana (sc) + ribavirina (oral) ajustada por peso corporal (800 a 1,200 mg por día) o Interferón pegilado alfa 2 b 1.5 mg por kg de peso corporal por semana (sc) + ribavirina oral ajustada por peso corporal 800 a 1,200 mg por día, durante un período de 12 meses en los pacientes con genotipo 1 o 4 y durante 6 meses en los sujetos infectados por los genotipos 2 o 3, aunque cada vez con más frecuencia se tiende a tratar a los pacientes a la carta. El objetivo del tratamiento es la erradicación viral o respuesta viral sostenida (RVS) definida como la ausencia de ARN en suero 6 meses después de finalizado el

mismo. Con este esquema terapéutico, se consigue una RVS en el 45-60% de los pacientes con genotipos 1 o 4 y en el 75-90% de los pacientes con genotipo 2 o 3. A pesar de la notable mejoría de la eficacia antiviral, sigue produciéndose la recaída en el 5-20% de los pacientes tratados y la ausencia de respuesta en cerca del 25-30% de los enfermos con genotipo 1 o 4 y en algo más del 10% de los sujetos infectados por los genotipos 2 o 3-4. Es por tanto importante conocer la prevalencia en nuestro hospital de pacientes con hepatitis crónica por virus C, genotipo 2 o 3, de igual manera conocer si existe respuesta viral rápida y su correlación con la respuesta viral sostenida, sabiendo que estos tienen mayor respuesta al tratamiento antiviral.

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por hepatitis C crónica es una de las principales causas de cirrosis, así como de carcinoma hepatocelular y de enfermedad hepática terminal. En México se reportó en el 2006 una prevalencia de 1.2 que significa 700 000 enfermos de Hepatitis C en nuestro país. Suele ser asintomática y solamente el 15 – 50% de los infectados eliminará el virus durante el cuadro agudo. El resto enfrentará a la enfermedad crónica. Existe tratamiento efectivo para la infección a base de terapia combinada de IFN PEG y Ribavirina, con respuesta variable acorde al genotipo del virus, en nuestro país el genotipo predominante es el genotipo 1 en el 72% de los pacientes, generalmente se asocia una mejor respuesta el genotipo 2 a los 24 o 48 semanas, reflejado en una mejoría de la calidad de vida. No se conoce al menos en nuestro Hospital la prevalencia de pacientes con hepatitis crónica por VHC, genotipo 2 o 3, además es importante conocer si estos pacientes tienen respuesta viral rápida a la cuarta semana, y su relación con la respuesta viral sostenida al final del tratamiento.

PREGUNTA CIENTIFICA

¿Existe relación entre la respuesta viral rápida y la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 2 o 3 de la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

Hipótesis nula: En pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 2 o 3 que no existe respuesta viral rápida no alcanzan la respuesta viral sostenida

Hipótesis alternativa: En pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 2 o 3, que existe respuesta viral rápida logran la respuesta viral sostenida

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la relación de la respuesta viral rápida con la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 2 o 3 de la clínica de hepatitis del Hospital de especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de pacientes con genotipo 2 o 3 de la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI”
- Determinar la frecuencia de respuesta viral rápida de los pacientes con hepatitis crónica por virus C y su correlación con la respuesta viral sostenida

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Descriptivo, longitudinal, prospectivo

Ubicación espacio temporal

Este estudio se realizará entre los pacientes que asistan a control a la “clínica de hepatitis” del servicio de gastroenterología y que cumplan con los criterios de inclusión abajo mencionados, debido a que no se espera que se presenten durante el mismo

período de tiempo, se tomará como muestra a los pacientes que se registren durante un año.

Estrategia de trabajo

Se seleccionará una muestra a conveniencia del total de pacientes que acuden a la “clínica de hepatitis” del Hospital de Especialidades “Centro Médico Nacional Siglo XXI” con las características mencionadas. Se recopilarán los expedientes de los pacientes con infección crónica por virus C, genotipo 2 o 3, se realizará carga viral a la cuarta semana para valorar la respuesta viral rápida por definición, y al final del tratamiento para valorar la respuesta viral sostenida.

Universo de trabajo. “Hospital de Especialidades “ CMN Siglo XXI

Sujetos de estudio. Los pacientes diagnosticados con infección crónica por hepatitis C genotipo 2 o 3, que reciben tratamiento con PEG interferón combinado con Ribavirina por la “Clínica de Hepatitis” de éste hospital ya sea de primera vez o subsecuentes.

Criterios de selección

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por VHC con genotipo 2 y 3, que estén recibiendo tratamiento con IFN PEG y ribavirina que acepten ser incluidos en el protocolo de estudio y firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión. Pacientes con infección crónica por VHC genotipo 1, enfermedad hepática descompensada, embarazo, anemia grave, historia de alteraciones hematológicas u otra enfermedad sistémica grave.

Criterios de eliminación:

Pacientes que fallezcan durante el estudio o pierdan su seguimiento

Pacientes que abandonen el tratamiento

Pacientes sin apego al tratamiento

Diseño y tipo de muestreo

Todos los pacientes que acudan a la clínica de hepatitis con los criterios antes mencionados

Tamaño de la muestra

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico serológico de infección crónica por virus de hepatitis C, con genotipos 2 y 3.

Definición de unidades de variables y unidades de observación

VARIABLE INDEPENDIENTE

Predictibilidad de la respuesta sostenida, en relación con la respuesta rápida

VARIABLE DEPENDIENTE:

Edad, género, enfermedad concomitante, índice de masa corporal, carga viral del VHC, respuesta viral rápida, temprana, sostenida y al final del tratamiento, Genotipo viral 2 y 3

EDAD:

Definición conceptual: Número de años cumplidos en un sujeto

Definición operacional: Se considerarán años cumplidos los transcurridos y once meses después del último año cumplido.

GENERO:

Definición conceptual: unidad sistemática para la clasificación de organismos.

Jerárquicamente.

Definición operacional: Se consideran el sexo femenino y el sexo masculino.

ENFERMEDAD CONCOMITANTE:

Definición conceptual: Presencia de una o más enfermedades además de la hepatitis crónica por virus.

Definición operacional: Se determinará como presencia o ausencia de enfermedad concomitante

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC):

Definición conceptual: Se determina según el peso del paciente en kilogramos, dividido entre la talla al cuadrado en metros.

Definición operacional: Se estadificará en normal IMC.- 19 a 24, sobrepeso.-IMC.-25-29, obesidad.-mayor de 30

MEDICIÓN DE LA CARGA VIRAL DE VHC:

Definición conceptual: Número de Unidades Internacionales (UI) del VHC identificables mediante análisis cuantitativo del ARN del VHC con el método Real-Time PCR Cobas TaqMan (Roche Diagnostic).

Definición operacional: Se tomará en cuenta las determinaciones basales, a las 4 semanas, 12 semanas y al finalizar el tratamiento

RESPUESTA VIRAL RÁPIDA:

Definición conceptual: Carga viral no detectable por PCR a la cuarta semana de haber iniciado el tratamiento viral antiviral combinado.

Definición operacional: Carga viral no detectable por PCR a la cuarta semana de haber iniciado el tratamiento viral antiviral combinado.

RESPUESTA VIRAL TEMPRANA:

Definición conceptual: Carga viral no detectable o disminución de carga viral 2 log. de la basal a la semana 12 de haber iniciado tratamiento antiviral combinado.

Definición operacional: Carga viral no detectable o disminución de carga viral 2 log. de la basal a la semana 12 de haber iniciado tratamiento antiviral combinado.

RESPUESTA VIRAL AL FINAL DEL TRATAMIENTO:

Definición conceptual: Carga viral no detectable por PCR al final del tratamiento antiviral combinado.

Definición operacional: Carga viral no detectable por PCR al final del tratamiento antiviral combinado.

RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA:

Definición conceptual: Carga viral no detectable (< 50 UI/mL) por PCR, a 24 semanas de haber terminado el tratamiento antiviral combinado.

Definición operacional: Carga viral no detectable (< 50 UI/mL) por PCR, a 24 semanas de haber terminado el tratamiento antiviral combinado.

GENOTIPOS DEL VHC:

Definición conceptual: Variaciones identificadas en la región no traducida 5' de las diferentes secuencias de los virus de la hepatitis C. Existen cuatro genotipos, 1, 2, 3 y 4. Definición operacional: Se realizará antes de iniciar el tratamiento, y se tomarán en cuenta únicamente los pacientes con genotipo 2 y 3.

Métodos de recolección de los datos

Se realizó el registro de todos los pacientes que acudan a la clínica de hepatitis, corroborándose infección crónica por virus C, con anticuerpos para VHC, y carga viral mediante PCR, genotipo 2 o 3, se llevó el seguimiento con respecto al tratamiento, a la cuarta semana se tomó carga viral para valorar la respuesta viral rápida, de igual manera se llevó control al término del tratamiento con PCR.

Técnica y procedimiento

Pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C, genotipo 2 o 3, con tratamiento a base de interferon pegilado y ribavirina, se llevará control a la 4 semana de tratamiento mediante carga viral, y al final del tratamiento para valorar la respuesta al mismo.

Análisis de datos

Se empleó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para variables nominales y "t" de Student para variables cuantitativas. Para éste fin se usó medias y frecuencias.

Recursos Humanos

Se contemplará al personal que normalmente labora en el hospital en la “clínica de hepatitis”, médicos residentes, personal de laboratorio, sin la necesidad de personal externo al instituto.

Recursos Materiales

Propios del instituto, papelería, fármacos e insumos de laboratorio institucionales. Las determinaciones de la carga viral por medio de la técnica de PCR en tiempo real cobas taqman (Roche diagnostics) serán realizadas en los laboratorios de Genética molecular aplicada sin ningún costo para la institución ni a los pacientes.

Recursos Financieros

Son los propios de la Institución, no se erogarán gastos extraordinarios por lo que se contempla lo utilizado comúnmente por la institución para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, y así como a la Declaración de Helsinki, con modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983. Se respetará la confidencialidad de la información obtenida, de acuerdo al Artículo 13 de la Ley General de Salud.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	FECHAS			
Recolección de La información	ENERO-FEBRERO 2011			
Procesamiento de datos		FEBRERO-MARZO 2011		
Análisis de datos			ABRIL-MAYO 2011	
Elaboración informe final				JUNIO-JULIO 2011

RESULTADOS:

Después de un periodo comprendido entre enero 2009 y enero 2011 se consideraron a todos los pacientes de la clínica de hepatitis del CMN Siglo XXI, Hospital de Especialidades, con genotipo 2 y 3 que iniciaron tratamiento antiviral estándar con Interferón (IFN) pegilado alfa 2a 180 mcgr/subcutáneos/semana e IFN pegilado alfa 2b 1.5 mcgr/kg de peso/subcutáneos/semana más 800 mg de ribavirina/día en dosis fijas. Se determinó la presencia de RVR (carga viral indetectable en la semana cuatro de tratamiento), de Respuesta al final del tratamiento (RFT, carga viral indetectable al termino del tratamiento antiviral) y la presencia de RVS (carga viral indetectable seis meses después de concluir el tratamiento antiviral), todas las determinaciones de carga viral se realizaron con el método Real-Time PCR Cobas TaqMan, Roche Diagnostic, con un punto de corte de 43 UI. Comparamos las características demográficas, analíticas y la cinética viral entre los diferentes grupos de respuesta. Se incluyeron un total de 20 pacientes con edad promedio de 56 años, todos cumplieron por lo menos con el 80% de las dosis de IFN PEG y ribavirina, 70% fueron mujeres, 75% presentaban antecedentes transfusionales, Índice de Masa Corporal (IMC) promedio de 26, 95% fueron genotipo 2 y 5% genotipo 3, la carga viral basal promedio fue de 1,923,736 UI LOG 6.28 y el 60% poseían carga viral alta (>400,000 UI). En nuestro estudio, predominó el género femenino, correspondiendo a 14 mujeres correspondiendo el (70%) del total de los pacientes, de las cuales solo 8 alcanzaron la RVS. Así mismo, solo 4 pacientes de los 14 pacientes que alcanzaron la RVS, se encontraban por debajo de los 45 años. En la tabla 1 se observa el género, y predominio de genotipo. Solo 8 pacientes tuvieron un IMC < 26, y 12 pacientes un IMC > 26 (Tabla 2), sin embargo solo 5 pacientes con un IMC < 26 alcanzaron la RVS, la mayoría de los no respondedores, y con recaída tenían una glucosa hasta de 137.667

mg/dl, y un IMC > de 26, lo que nos apoya que la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, y la obesidad, predicen una baja respuesta al tratamiento con Peg-IFN/RBV en los pacientes con infección crónica por VHC. Los factores asociados con el síndrome metabólico como sobrepeso, la resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, IMC > a 25, esteatosis mayor a 30%, sobrecarga de hierro, presencia de fibrosis, son estadísticamente más frecuentes en los pacientes no respondedores al tratamiento. Un peso bajo, previo al tratamiento, es un buen predictor de RVS en aquellos pacientes que reciben Peg-IFN más ribavirina. Los pacientes no respondedores y con recaída obtuvieron un nivel de ferritina hasta de 991.223, y de los que alcanzaron la RVS hasta de 175.629, lo cual el papel de la sobrecarga ha arrojado resultados conflictivos; ya que se han asociado además, con un incremento en la inflamación y fibrosis hepática. Doce pacientes (60%), tenían carga viral alta, y solo 8 pacientes (40%), tuvieron una carga viral baja (Tabla 3), sin embargo solo 5 con carga viral baja (< 400 000 UI/ml), alcanzaron la RVS, que lo referido en la literatura, sabiendo por diversos estudios que una carga viral baja, se ha demostrado que es un factor predictivo independiente de RVS. Los niveles de ALT y AST promedio al inicio del tratamiento para los diferentes grupos fueron de 88 y 56 para RVS, 140 y 128 para recaídas y 77 y 74 para no respondedores (Tabla 4). De un total de 20 pacientes, solo 13 pacientes (65%), tuvieron una RVR, y 7 pacientes (35%), no alcanzaron la RVR (Tabla 5). De los pacientes con RVR, 13 alcanzaron la RFT (respuesta al final del tratamiento), 9 pacientes alcanzaron RVS, y solo 4 presentaron recaída (Tabla 6). De los pacientes que no alcanzaron una RVR, solo 4 pacientes tuvieron RFT (respuesta al final del tratamiento), 3 pacientes fueron no respondedores, 3 alcanzaron la RVS (Respuesta viral sostenida), y sólo un paciente presentó recaída (Tabla 7). La RVR fue alcanzada en el 65% de los pacientes y la RVS en el 60% de los

casos, recaída en el 25% y el 15% de los casos fueron no respondedores. De los pacientes que alcanzaron la RVR el 69% alcanzo la RVS y de los pacientes que no alcanzaron la RVR el 42.8% fue no respondedor y 14.2%presento recaída, en conjunto aquellos que no alcanzaron la RVR presentaron falla terapéutica en un 57% (Tabla 8).

Tabla 1. Pacientes con VHC, según el género y fenotipo.

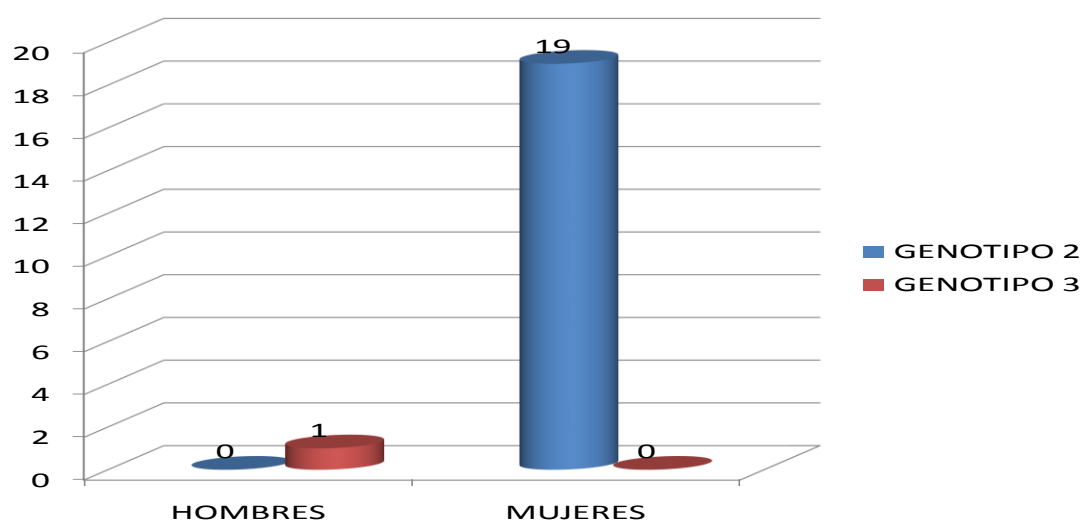
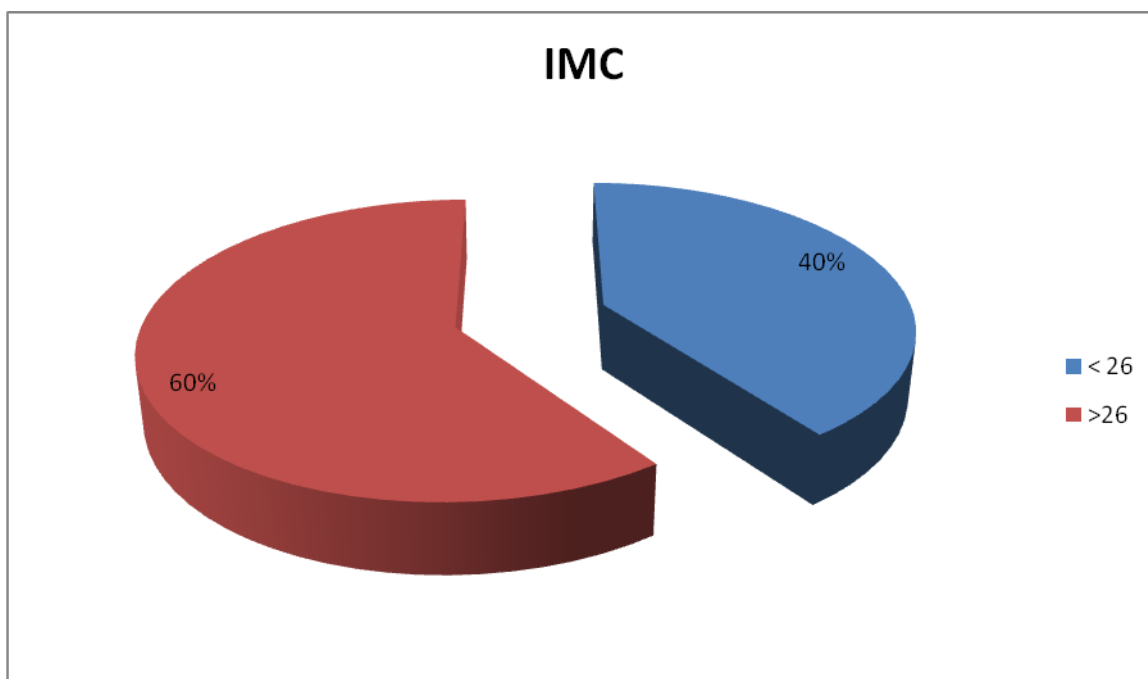


Tabla 2. Porcentaje de Índice de masa corporal en paciente con VHC genotipo 2 y 3.



IMC.- Índice de masa corporal.

Tabla 3. Porcentaje de carga viral en pacientes con VHC genotipo 2 y 3.

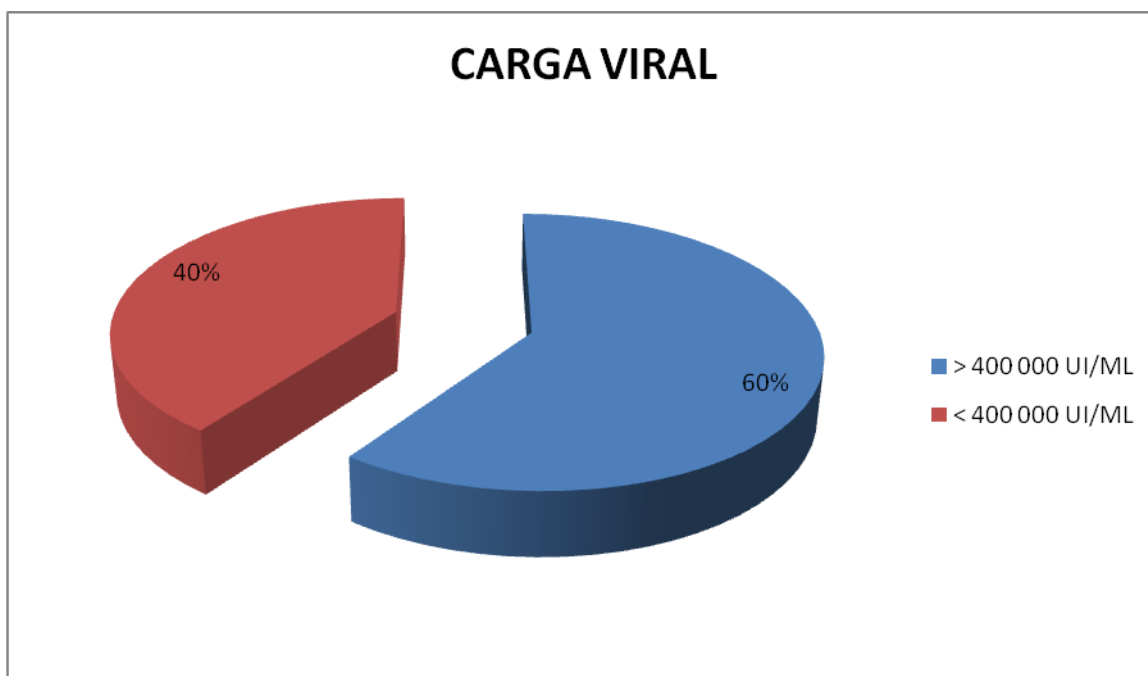


Tabla 4. Niveles de ALT y AST promedio al inicio del tratamiento para los diferentes grupos de pacientes con VHC.

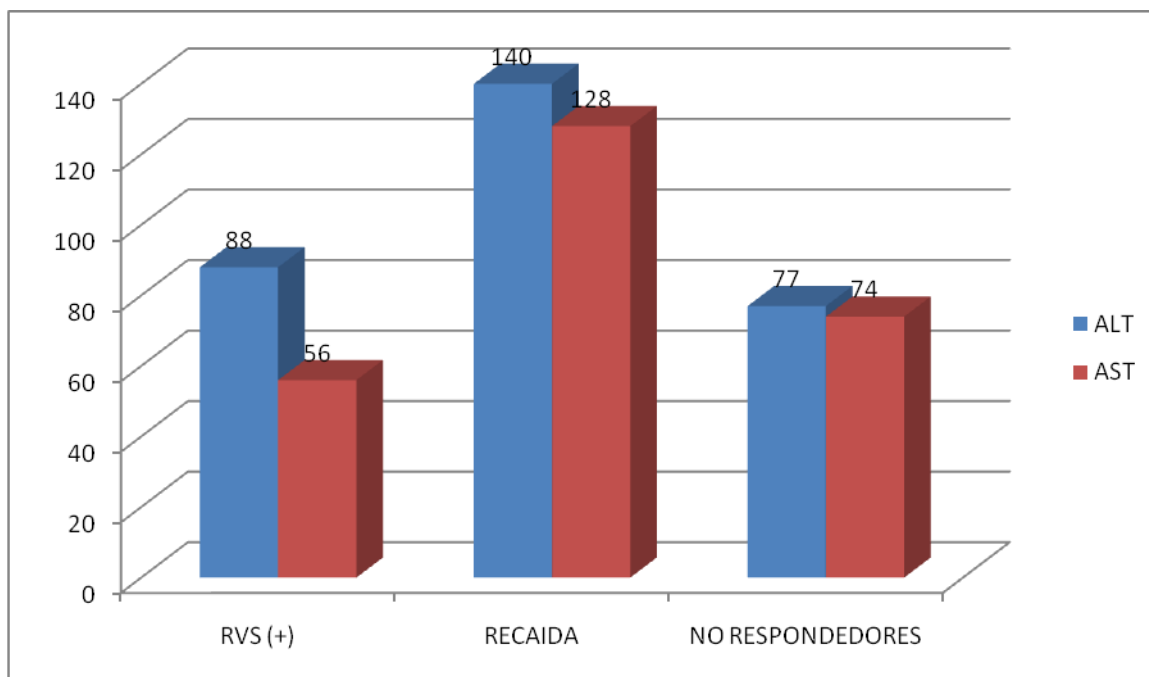
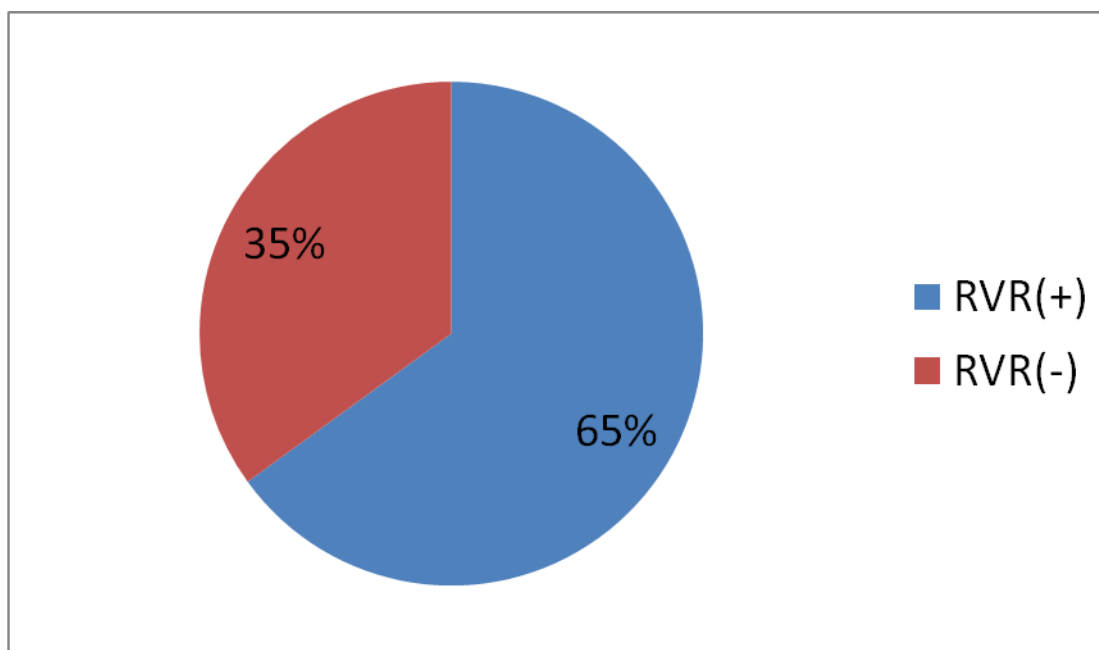


Tabla 5. Prevalencia de RVR (+) y RVR (-) con VHC genotipo 2 y 3.



RVR.- respuesta viral rápida.

Tabla 6. Número de pacientes con RVR (+) y RVR (-), que alcanzaron y no alcanzaron respuesta al final del tratamiento (RFT).

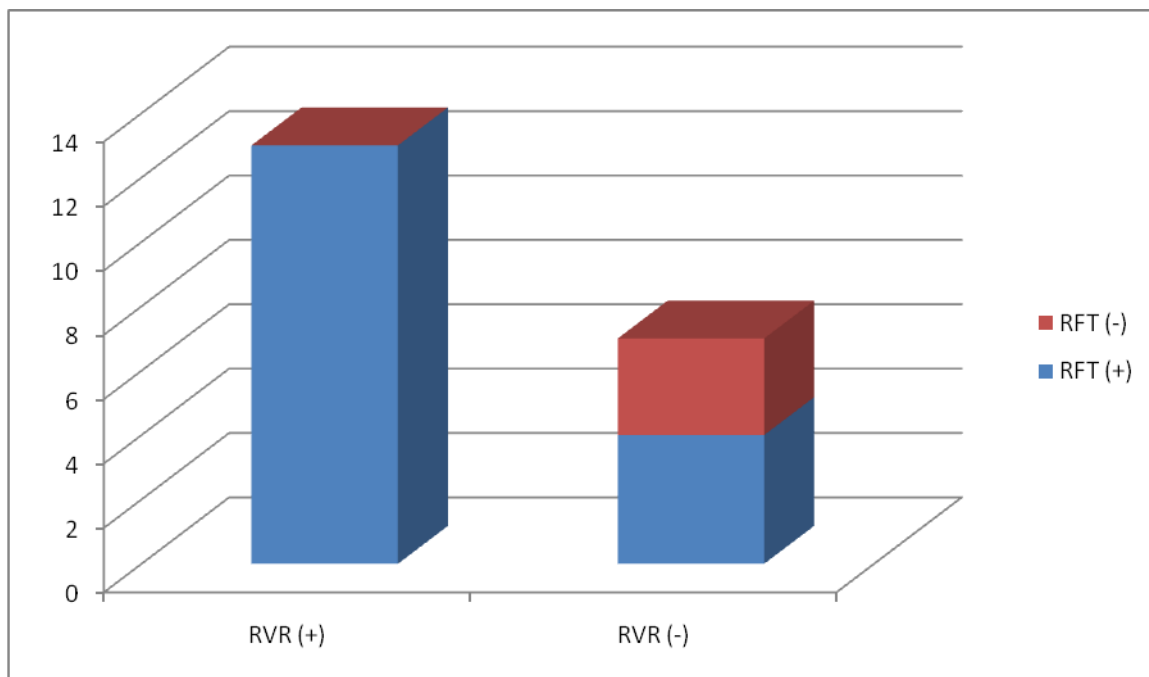


Tabla 7. Total de pacientes con RVR (+) y RVR (-), que alcanzaron y no alcanzaron respuesta viral sostenida (RVS) al final del tratamiento.

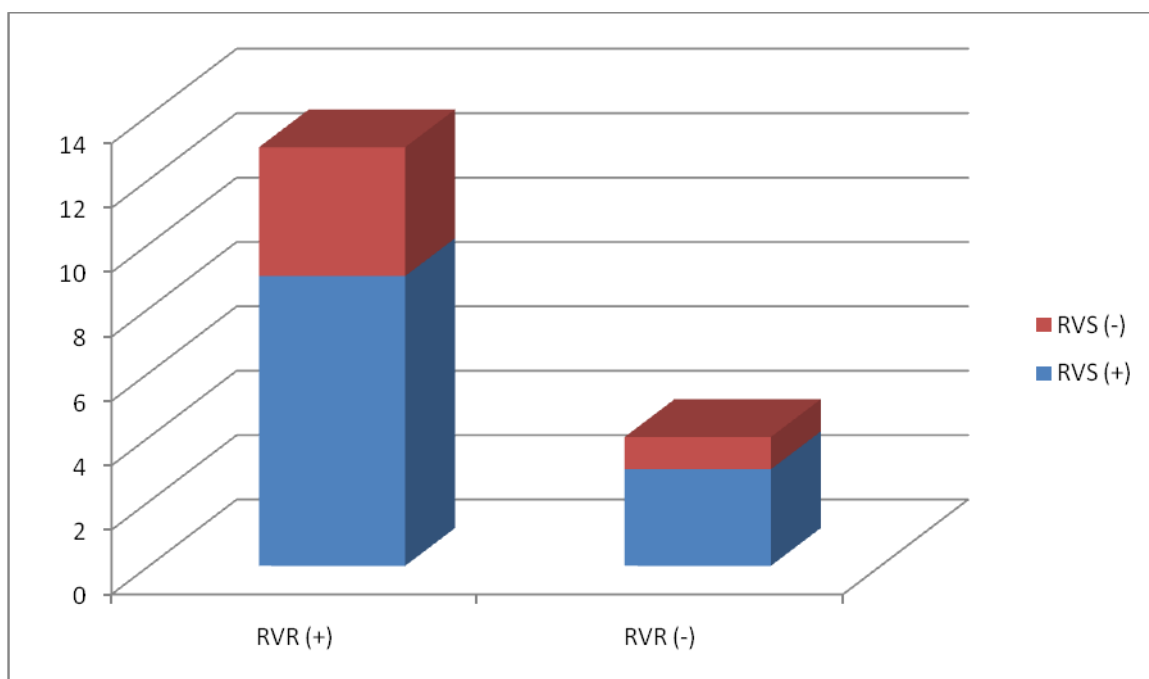
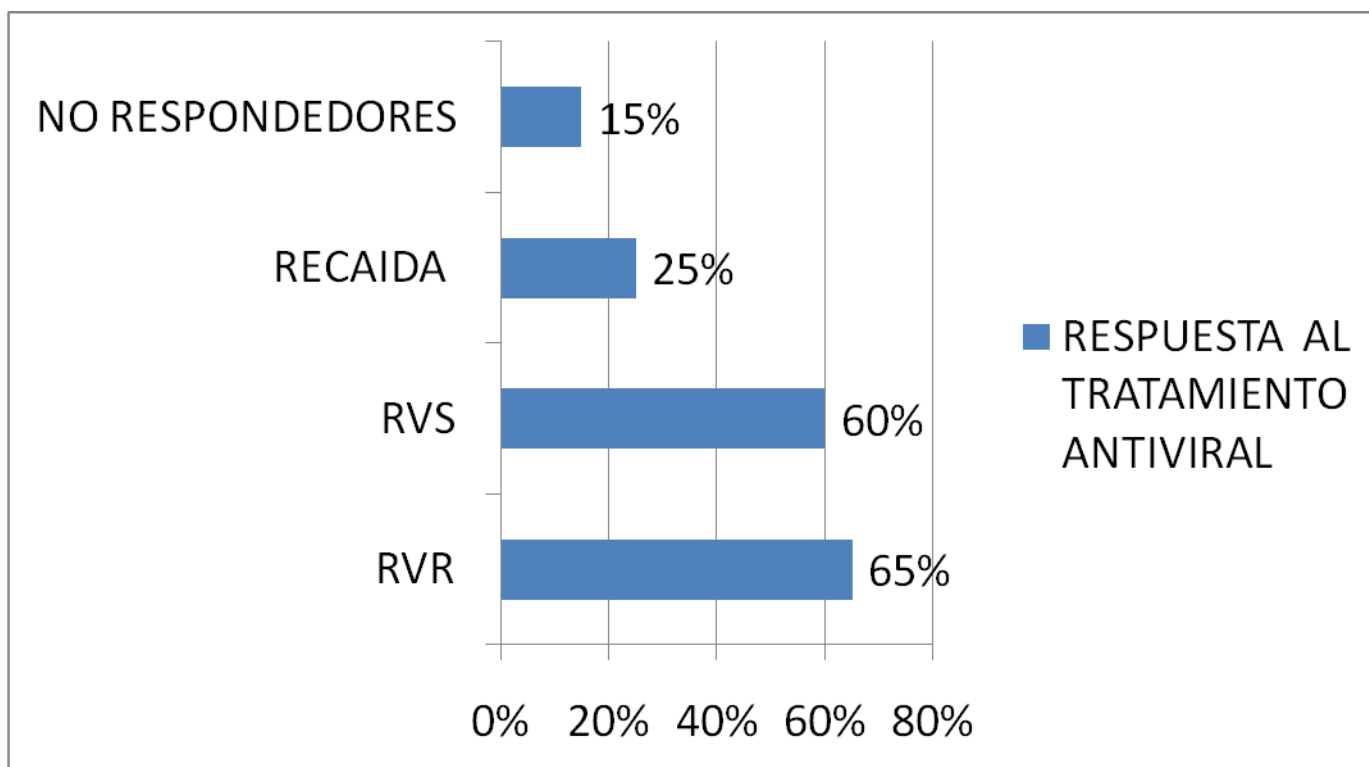


Tabla 8. Prevalencia de la respuesta al tratamiento antiviral.



DISCUSION:

La Hepatitis Crónica por Virus C (HCVC) es una causa importante de enfermedad hepática y un problema de salud pública. Se estima que casi 180 millones de personas están infectadas a nivel mundial. En nuestro país la prevalencia se estima entre el 0.7-1.4%, siendo el genotipo más frecuente el 1b en el 72% de los casos, el genotipo 2 en 18% y el genotipo 3 en 9.8%. Las posibilidades de alcanzar la Respuesta Viral Sostenida (RVS) oscilan entre el 42-52 % para el genotipo 1 y 4 y entre 76-84% para genotipo 2 y 3. (1,2). El contar con herramientas que evalúen las posibilidades de respuesta al tratamiento, como la Respuesta Viral Rápida (RVR) puede optimizar el manejo de estos pacientes. Se ha demostrado que la RVS es más frecuente después de una cinética viral temprana favorable (es decir, una reducción más rápida y marcada de los niveles de ARN de VHC), se postuló el uso de terapia de inducción (dosis altas e inyecciones de Interferón Pegilado [IFN PEG] más frecuentes durante los primeros meses de tratamiento) como una forma de incrementar la frecuencia de RVS; sin embargo, la terapia de inducción no es más efectiva que la terapia estándar en lograr la RVS. Sin embargo, como predictor de RVS, la RVR es un acontecimiento clínico relevante, como se ha demostrado de manera convincente en estudios individuales y en el análisis de los datos combinados de los ensayos clínicos controlados de PEG-IFN y ribavirina. Se ha demostrado en dos estudios multinacionales, aleatorizados, controlados, que el tratamiento con pegIFN alfa combinado con ribavirina ha sido más efectivo en pacientes que tuvieron los genotipos 2 y 3 del VHC. En todos los candidatos a tratamiento antiviral se debe evaluar la presencia de ARN de VHC con un ensayo cuantitativo, lo que proporciona por un lado, un nivel basal contra el cual evaluar la respuesta virológica al tratamiento, y por otro, sirve como

un indicador pronóstico de respuesta al tratamiento antiviral. Los pacientes con niveles muy elevados de ARN de VHC responden de manera menos favorable al tratamiento antiviral en comparación con aquellos con niveles menores (3,4,5,6).

No se conoce al menos en nuestro Hospital la prevalencia de pacientes con hepatitis crónica por VHC, genotipo 2 o 3, además es importante conocer si estos pacientes tienen respuesta viral rápida a la cuarta semana, y su relación con la respuesta viral sostenida al final del tratamiento (7,8).

En nuestro estudio evaluamos la frecuencia de la RVS y su correlación con la RVR en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus c genotipo 2 y 3. Se tomaron a todos los pacientes con genotipo 2 y 3 que iniciaron tratamiento antiviral estándar con Interferón (IFN) pegilado alfa 2a 180 mcgr/subcutáneos/semana e IFN pegilado alfa 2b 1.5 mcgr/kg de peso/subcutáneos/semana más 800 mg de ribavirina/día en dosis fijas. Comparamos las características demográficas, analíticas y la cinética viral entre los diferentes grupos de respuesta. En nuestro estudio determinamos la presencia de RVR (carga viral indetectable en la semana cuatro de tratamiento), de Respuesta al final del tratamiento (RFT, carga viral indetectable al termino del tratamiento antiviral) y la presencia de RVS (carga viral indetectable seis meses después de concluir el tratamiento antiviral), todas las determinaciones de carga viral se realizaron con el método Real-Time PCR Cobas TaqMan, Roche Diagnostic, con un punto de corte de 43 UI. Estos ensayos son de valor en demostrar la presencia de respuesta viral temprana (RVR, RVT, RVS). Debido a que estos ensayos cuantitativos difieren en su sensibilidad y rango dinámico, se debe emplear siempre el mismo método antes y durante la terapia antiviral (9,10,11).

Nuestro estudio incluyó 20 pacientes, 19 con genotipo 2 y 1 con genotipo 3, predominando el género femenino hasta un 70%, en nuestro país la frecuencia de los genotipos muestra

un predominio del genotipo 1 (68.9%), seguido por el genotipo 2 (21.4%), y el 3 (9.2%), lo cual corrobora la baja prevalencia de este tipo de pacientes en nuestro estudio. En general, y en diversos estudios se sabe que los pacientes menores de 40 años ó 45 años, aquéllos con una duración corta de la infección por VHC y el género femenino tienden a tener una RVS con mayor frecuencia con cualquier tipo de tratamiento. El valor predictivo de la edad y del género femenino ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos basados en IFN convencional como en Peg IFN más RBV. Los factores predictores de respuesta han sido identificados mediante el empleo de diversas técnicas estadísticas como regresión logística y el empleo de curvas ROC; sin embargo el análisis multivariado del estudio multicéntrico de aprobación del PegIFN alfa2b/RBV, el género no fue significativo cuando se tomó en cuenta el peso. En nuestro estudio el promedio de IMC fue de 26, sabemos que la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 predicen la baja respuesta al tratamiento con Peg-IFN/RBV en los pacientes con infección crónica por VHC. Factores asociados con el síndrome metabólico como sobrepeso, la resistencia a la insulina, alteraciones en el metabolismo de la glucosa, índice de masa corporal mayor a 25, circunferencia abdominal de 90 cm en el hombre o mayor a 80 cm en la mujer, sobrecarga de hierro, esteatosis mayor a 30%, presencia de fibrosis, hipertensión arterial y niveles elevados de colesterol total, son estadísticamente más frecuentes en los pacientes no respondedores al tratamiento. La fibrosis hepática también induce hiperinsulinemia. Un estudio de Manns y colaboradores demostró que las mejores respuestas fueron observadas en pacientes que recibieron PegIFN alfa 2b a dosis de 1.5 mg/kg y RBV a una dosis mayor de 10.6 mg/kg, en nuestro estudio los pacientes cumplieron por lo menos con el 80% de las dosis de IFN PEG y ribavirina, la mayoría teniendo antecedentes transfusionales (11,12,13,14).

Nuestra población, es uno de los factores más fuertemente asociados con la respuesta terapéutica. En múltiples estudios se ha demostrado que los pacientes afroamericanos tienen menores tasas de RVS (entre 18% y 28%) al compararlos con los no afroamericanos (RVS entre 39% y 52%) tras el mismo esquema con PegIFN/RBV. Entre los posibles motivos se ha postulado un mayor peso corporal y una mayor prevalencia de genotipo 1 en la población afroamericana. Adquieren importancia relevante en nuestro medio los estudios recientemente publicados en los que se demuestra que la tasa de RS es menor en la población latina. En el primero de ellos, publicado por Rodríguez-Torres y colaboradores, se incluyó a 569 pacientes con genotipo 1: la tasa de RVS fue mayor en los blancos no latinos que en los latinos (49% vs 34% $p<0.001$). Así mismo, la negatividad del RNA-VHC a la semana 4 fue más frecuente en los no latinos ($p=0.045$) y durante todo el periodo de tratamiento. El otro estudio fue realizado en la Universidad de Nuevo México y, si bien cuenta con un diseño retrospectivo, como grupo total, los latinos descontinuaron el tratamiento más frecuentemente (64.8% vs 80.2%, $p<0.001$) y mostraron una tasa RVS menor entre los infectados con genotipo 2 y 3 (45.3%vs 75.3%, $p<0.001$). Entre las posibles explicaciones para esta diferencia se postulan una mayor prevalencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus en la población latina; incluso, en el primero de los estudios, una mayor proporción de los de los latinos fueron obesos, tenían diabetes, y esteatosis hepática mayor al 33% en la biopsia hepática basal (15,16).

A diferencia de lo que sucede en la hepatitis crónica por virus B, en los pacientes con VHC los niveles del RNA-VHC no correlacionan con un mayor grado de daño hepático ni con una progresión más rápida; sin embargo, la determinación de la carga viral antes, durante y después del tratamiento son herramientas fundamentales para la predicción de la respuesta. En nuestro estudio la carga viral basal promedio fue de 1,923,736 UI LOG 6.28 y el 60% poseían carga viral alta ($>400,000$ UI). Los niveles de ALT y AST promedio

al inicio del tratamiento para los diferentes grupos fueron de 88 y 56 para RVS, 140 y 128 para recaídas y 77 y 74 para no respondedores. La RVR fue alcanzada en el 65% de los pacientes y la RVS en el 60% de los casos, recaída en el 25% y el 15% de los casos fueron no respondedores. De los pacientes que alcanzaron la RVR el 69% alcanzó la RVS y de los pacientes que no alcanzaron la RVR el 42.8% fue no respondedor y 14.2% presentó recaída, en conjunto aquellos que no alcanzaron la RVR presentaron falla terapéutica en un 57%. En múltiples estudios, una carga viral baja, generalmente aceptada como menor de 600 000 UI/ml, se ha demostrado que es un factor predictor independiente de RVS. La depuración viral en suero es de gran utilidad en la predicción de la RVS para determinar la duración óptima del tratamiento y detener la terapia en aquellos sujetos que no se beneficiaran a pesar de determinar el esquema planteado inicialmente. Con base en la rapidez del descenso y de la obtención de negatividad del RNA-VHC en suero, se ha estandarizado la respuesta viral. La rapidez con la que disminuya el RNA del VHC tras el inicio del tratamiento también es un marcador importante de RVS, especialmente en sujetos con VHC genotipo 1. Una RVS, es decir una RNA de VHC negativo a la semana 4, es un fuerte predictor de RVS y puede ser un factor importante para decidir la duración de un tratamiento. Uno de los estudios más grandes al respecto con 1121 pacientes que fueron tratados con PegIFN alfa 2 a placebo más ribavirina como parte de un estudio internacional y aleatorizado, mostró que los sujetos que obtuvieron una RVR logrando una RVS en más del 90% de los casos, independientemente del tratamiento recibido. Estos datos sugieren que los pacientes que logran una RNA de VHC negativo rápidamente (a las cuatro semanas) representan un grupo de pacientes que son altamente sensibles a los efectos del interferón (17,18,19).

Un metaanálisis de siete estudios con 807 pacientes examinó si 24 semanas de tratamiento (contrario a las 48 semanas de tratamiento estándar) era suficiente en

pacientes con genotipo 1 que lograron una RVR. Este análisis mostró que los pacientes tratados por 24 semanas tenían menor tasa de RVS que aquéllos tratados durante 48 semanas (una diferencia de 14% menor). Parte de esta diferencia fue debida a una mayor tasa de recaída (10% más alta); sin embargo, una terapia más corta parece ser efectiva en aquellos sujetos con carga viral menor de 400 000 UI/ml, en quienes no hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de RVS (13,15,17).

Entre las limitaciones de nuestro estudio por ser retrospectivo y descriptivo no podemos establecer una relación causal entre las variables y no tenemos una real incidencia de la enfermedad, así como el genotipo, así mismo no todos los pacientes se les realizó biopsia hepática, nuestro tamaño de muestra fue pequeña el cual fue secundario al no contar con todos los resultados de RVS (18,19).

Entre las sugerencias es la realización de estudios prospectivos con un tamaño de muestra representativa con definiciones diagnosticas bien establecidas. Existen múltiples factores previos y durante el tratamiento que constituyen herramientas útiles para la predicción de la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por virus C (13,14).

En este momento, el empleo del genotipo, la carga viral basal y la cinética viral durante el tratamiento constituyen los mejores elementos que permiten planear, ajustar y optimizar el manejo antiviral combinado. La aparición de de nuevas pruebas genéticas (polimorfismo del gen de IL28B) y el análisis minucioso de las variables de predicción que sean identificadas durante el desarrollo de los nuevos fármacos antivirales específicos, permitirá en un futuro próximo la obtención de mejores marcadores que permiten identificar y guiar durante la terapia al sujeto con VHC, con la optimización de las metas terapéuticas hasta el momento no satisfechas en su totalidad en este grupo de enfermos.

CONCLUSIONES:

La Respuesta Viral Sostenida y la Respuesta Viral Rápida se alcanzan con menor frecuencia en nuestra población que lo referido en la literatura y aquellos pacientes que no alcanzan la RVR correlacionan negativamente con la RVS ya que presentan con mayor frecuencia falla terapéutica.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sy T, Mazen M. Epidemiology of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Int. J. Med. Sci. 2006, 3 (2): 41 – 46.
2. Vera de León L, Juárez Navarro J, Díaz Gómez M, Mendez Navarro J, Chirino Sprung R, Dehesa Violante M, Dávila L, Rizo Robles M, Torres Ibarra R. Epidemiologic an situational panorama of hepatitis C in México. Rev Gastroenterol Mex, Vol.70, Núm. 1, 2005: 19-25.
3. Rivera-López María, Zavala-Méndez Celia, Arenas-Esqueda Alfonso. Prevalencia de seropositividad para VIH, hepatitis B y C en donadores de sangre. Gac Méd Méx 2004; 140 (6): 657 – 660.
4. Valdespino JL, Conde – González CJ, Olaiz-Fernández G, et. Al. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos en México: ¿un problema de salud pública emergente?. Salud Publica Mex 2007; 49 supl 3: S395-S403.
5. Bialek Stephanie, Terrault Norah. The Changing epidemiology and natural History of Hepatitis C Virus Infection. Clin Liver Dis 2006; 10: 697 – 715.
6. Liang Jake, Reherrmann Barbara, Steeff Leonard, Hoofnagle, Jay. Patogénesis, Natural History, Treatment and Prevention of Hepatitis C. Ann Int Med 2000; 132(4): 296-305.
7. Lauer GM,Walker BD. Hepatitis C Virus infection. N Engl Med 2001; 345: 41-52.
8. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 35-46.
9. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, Nolt K, Nelson KE, Strathdee SA; Johnson L, Laeyen-decker O, Boitnott J, Wilson LE, Vlahov D. The natural history of Hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. JAMA 2000; 284:450-6.
10. Darling Jama, Fried Michael. Optimizing tratment regimes in Hepatitis C. Clin Liver

Dis 2006; 10: 835-850.

11. Davis GL, Wong JB, McHutchinson JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-52.
12. Pol S, Nalpas B, Bourliere M, Couzigou P, Tran A, Abergel A, Zarski JP, Berthelot P, Brechot C. Combination of ribavirin and interferon-alfa surpasses high doses of interferon-alfa alone in patients with genotype-1b-related chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:1338-44.
13. Pockros PJ, Carithers R, Desmond P, Dhumeaux D, Fried MW, Marcellin P, Shiffman ML, Minuk G, Reddy KR, Reindollar RW, Lin A, Brunda MJ, PEGASYS International Study Group. Efficacy and safety of two dose regimens of peginterferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in chronic hepatitis C: a multicenter, randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1928-305.
14. Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M, Borden R, Cullen C, Harvey J. Estudio con distribución aleatoria para comparar los efectos farmacocinéticos, de farmacodinamia y antivirales de PEG-interferón alfa-2b y PEG-interferón alfa-2a en pacientes con hepatitis C crónica (COMPARE).
15. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Dosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*, Vol 39, No. 4, pag: 1147-1171.
16. Dalgard O, Hellum B, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Bjoro 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: 1260-5.
17. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Gooser T, Marcellin P, Sánchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatology*

2004; 40: 993-9.

18. Shiffman M, Pappas S, Nyberg L, Greenbloom S, Gibas A, Bacon B, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of the ACCELERATE trials. J Hepatol. 2006; 44:734A.
19. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. Gastroenterology 2005;129:522-7.
20. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. AnnIntern Med 2004;140:346-55.

ANEXOS:

Anexo 1 SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON VHC Y TRATAMIENTO ANTIVIRAL

PACIENTE	LABORATORIOS	RESPUESTA AL AL TX DE VHC
No. _____	Fecha _____	Fecha _____
Nombre _____	Hb _____	RVR _____ SI NO
Registro _____	Hta _____	RVT _____ SI NO
Teléfono _____	Leucos _____	RVS _____ SI NO
Edad _____ Sexo _____ Peso _____	Plag _____	
Talla _____ IMC _____	TP _____	
Dx _____	TPT _____	
ANTECEDENTES	AST _____	GENOTIPO.-
Diabetes Mellitus _____ SI NO	ALT _____	
Hiperlipidemia _____ SI NO	FAL _____	BIOPSIA HEPATICA
Transfusiones _____ SI NO	BT _____	Fecha _____
Unidades _____ Año _____	BI _____	No. _____
Cirugía SI NO Año _____	BD _____	Hepatitis crónica _____ SI NO
Alcohol _____ SI NO	Glucosa _____	Fibrosis portal _____ SI NO
Cantidad/día _____ Años _____	Urea _____	F0 F1 F2 F3 F4
Tabaquismo _____ SI NO	GGT _____	Esteatosis (grado) _____
Cantidad/día _____ Años _____	Prot. Tot. _____	Cirrosis _____ SI NO
CUADRO CLINICO	Albúmina _____	ULTRASONIDO
Asintomático _____ SI NO	Colesterol _____	Fecha _____
Fatiga _____ SI NO	Triglicéridos _____	Normal _____ SI NO
Pérdida de peso _____ SI NO	Cr _____	Porta (mm) _____
Ictericia _____ SI NO	Cl _____	Bazo (mm) _____
Ascitis _____ SI NO	Na _____	Ascitis _____ SI NO
Perímetro abd. _____ Gdo _____	K _____	Colaterales _____ SI NO
Encefalopatía _____ SI NO	DCr 24hr _____	Hepatopatía crón _____ SI NO
Grado _____	Amonio _____	Esteatosis _____ SI NO
CHILD-PUGH	Hierro _____	Esplenomegalia _____ SI NO
HTD _____ SI NO	Sat. Trans. _____	Lesiones focales _____ SI NO
Edema _____ SI NO	Ferritina _____	Litiasis vesicular _____ SI NO
Estigmas hep. _____ SI NO	PERFIL DE LÍPIDOS	Dilatación vía biliar _____ SI NO
Hepatomegalia _____ SI NO	HDL _____	Flujo portal _____
Esplenomegalia _____ SI NO	LDL _____	Flujo esplénico _____
Prurito _____ SI NO	A. Úrico _____	Hallazgos _____
HAS _____ SI NO	PERFIL TIROI	