



**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**

“EL VALOR PREDICTIVO DE LA RESPUESTA VIRAL RAPIDA Y SU CORRELACION  
CON LA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES MEXICANOS CON  
HEPATITIS C CRÓNICA GENOTIPO 1 VIRGENES A TRATAMIENTO ANTIVIRAL”.

**TESIS QUE PRESENTA:**

Dra. María de Lourdes Altamirano Castañeda  
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA.

R-2013-3601-9

Asesores:

Dr. Ricardo Sandoval Salas<sup>1</sup>  
Dr. Rosbel Toledo Ortiz<sup>2</sup>  
Dra. Rosalba Moreno Alcántar<sup>1</sup>

Servicio de Gastroenterología UMAE Hospital de Especialidades CMN, Siglo XXI, IMSS<sup>1</sup>, Servicio de  
Prevención y Promoción de la Salud para trabajadores IMSS UMAE Cardiología de CMNSXXI.

México, D.F.

Agosto 2013



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.

## **FIRMAS DE AUTORIZACION**

---

**DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ**

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

---

**DRA. NAYELI XOCHIQETZAL ORTIZ OLVERA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA 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. ROSALBA MORENO ALCANTAR**

JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO SIGLO XXI

## INDICE

FIRMAS DE AUTORIZACION	2
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
1. MARCO CONCEPTUAL	6
1.1 Antecedentes generales	6
1.2 Antecedentes específicos	10
2. JUSTIFICACION	14
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
4. PREGUNTA CIENTIFICA	15
5. OBJETIVOS	15
5.1 Objetivo general	15
5.2 Objetivos especificos	16
6. MATERIAL Y METODOS	16
6.1 Diseño del estudio	16
6.2 Ubicación espaciotemporal	16
6.3 Estrategia de trabajo	17
6.4.1 Marco muestral	17
6.4.2 Sujetos de estudio	17
6.4.3 Criterios de selección	18
6.6 Tamaño de la muestra	19
6.7 VARIABLES Y ESCALA DE MEDICION	19
6.8 DEFINICION DE VARIABLES	20
6.9 Métodos de recolección de datos	22
6.10 Técnica y procedimientos	22
6.11 Análisis de datos.	23
7. LOGISTICA	24
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
9. RESULTADOS	27
Gráficos	31
10. DISCUSION	37
11. CONCLUSIONES	39
12. REFERENCIAS	40
13. ANEXOS	43

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por la nobleza de sus principios, por haberme cobijado todo este tiempo y por haberme dado la oportunidad de aprender de esta gran institución.

A mi Familia:

A mi Mamá, por tu amor e incondicional entrega, y que gracias a tu apoyo me has ayudado a lograr todos mis sueños.

A mi hermana Laura por tu cariño y ayuda en aquellos momentos de dificultad y alegrías.

A mi Padre (+), del que estoy segura que me cuida desde el cielo y estaría orgulloso de mí.

A mi Dios, por todas las bendiciones y oportunidades que me otorgas y que solamente al darme vida me enseñas a vivir.

A todos mis Profesores:

Por haber incorporado a mi formación lo mejor de la suya, por demostrar compromiso y darme herramientas clínicas, científicas y prácticas para la mejor atención de los pacientes.

A mis pacientes,

Que me permitieron y permiten aprender de ellos mientras ejercen su derecho a la atención.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La hepatitis crónica por virus C es una causa importante de enfermedad hepática. El genotipo de la hepatitis C se considera un predictor de efectividad del tratamiento antiviral. Las tasas de respuesta son menores en los genotipos 1 y 4. La respuesta viral rápida (RVR) es un predictor de respuesta viral sostenida (RVS) en comparación con carga viral y genotipo.

**Objetivos:** Conocer la relación de la respuesta viral rápida con la respuesta viral sostenida en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C genotipo 1 vírgenes a tratamiento antiviral.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrolectiva descriptivo, transversal y prospectivo, en un período comprendido de enero de 2009 a enero de 2012.

Fue un estudio de pacientes con diagnóstico de virus de la hepatitis C crónica genotipo 1 que acudieron a la clínica de hepatitis del Centro Médico Nacional siglo XXI a someterse a tratamiento antiviral con terapia estándar a base de interferón pegilado y ribavirina a dosis establecidas de acuerdo a guías de práctica de acuerdo a peso. Se recopilaron expedientes de los pacientes incluyendo la carga viral a la semana 4 para valorar la respuesta viral rápida (RVR), a las 48 semanas o al final del tratamiento (RFT) y la correlación con la respuesta viral (RVS) sostenida 6 meses posteriores al tratamiento.

Las determinaciones de carga viral se realizaron con el método Real Time PCR Cobas TaqMan, Roche diagnostic, con punto de corte de 50UI. Se compararon las características bioquímicas y de cinética viral entre los grupos.

**Resultados:** Se analizó un total de 90 pacientes, 4 de los cuales no tuvieron carga viral de las 4 semanas. Se incluyeron a 86 pacientes al estudio, 21 hombres y 65 mujeres cuya media de edad fue de 50.3 años, con un mínimo de 20 y máximo de 71 años (DE: 12.2 años). El peso promedio de los pacientes fue de 69.6 kg (DE: 12.7, rango 42.5-103 kg). La media de edad fue de 50.3 años, (DE:12.23años) con un mínimo de 20 años y un máximo de 71. En cuanto a la cinética viral, de los 86 pacientes incluidos en el estudio, a sólo 76 de ellos se les realizó carga viral a las cuatro semanas, donde 32 presentaron RVR (42.1%), contra 44 que no la alcanzaron (57.9%). Los pacientes con respuesta viral sostenida se manifestó en 49 (57%) vs 37 (43%) que no la alcanzaron. La asociación de respuesta viral rápida con respuesta viral sostenida se obtuvo en 76 pacientes, donde 32 presentaron RVR (42.1%) de los cuales 25 presentaron RVS (78.13%)  $p=0.003$ , con una razón de momios de 4.7, explicando la probabilidad de presentar RVS de 4.7 veces más cuando se presenta RVR ( $p=0.003$  IC 95%: 1.67-13-14).

**Conclusiones:** La respuesta viral rápida como predictor de respuesta viral sostenida fue menor en nuestra población en comparación con lo referido en la literatura, y aquellos pacientes que no alcanzan la respuesta viral rápida correlacionan negativamente con la respuesta viral sostenida ya que presentan mayor frecuencia falla terapéutica.

## MARCO CONCEPTUAL

### 1. ANTECEDENTES

#### 1.1 Antecedentes generales

El virus de la hepatitis C es un virus esférico compuesto con una cadena simple de RNA de 50nm de diámetro. Su estructura, organización genómica y ciclo de replicación son similares en aquellos miembros de las familias de Flavivirus y Pestivirus.<sup>1</sup>

La infección crónica por virus de la hepatitis C es una de las principales etiologías de enfermedad hepática, con una prevalencia global del 3%. Basado en información disponible, la Organización Mundial de la salud (WHO) estima que, aproximadamente, corresponde a 170 millones de personas a nivel mundial.<sup>2</sup>

Desde su identificación en 1989, el virus de la hepatitis C ha sido reconocido como un problema de salud pública mayor, que afecta a 170 millones de personas.<sup>3</sup>

La prevalencia de hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (HCVC) entre los años de 1999 y 2002 fue de 1.6%, y cerca de 4.1 millones de personas con anticuerpos positivos para hepatitis C (anti-HCV); 80% de los cuales son considerados como virémicos.<sup>4</sup>

El virus de la hepatitis fue identificado como el principal agente causal postransfusional no A, no B en los Estados Unidos. La infección llega a ser crónica por arriba del 85% de los individuos y puede llevar a cirrosis, que predispone a los pacientes a subsecuente falla hepática y carcinoma hepatocelular sobre el curso de tres a cuatro décadas. Actualmente, la

infección por virus de la hepatitis C crónica es la razón primaria para el trasplante hepático en Estados Unidos.<sup>4</sup>

Se estima que, aproximadamente el 85% de los pacientes con VHC desarrollan enfermedad crónica y por arriba del 20% desarrollarán cirrosis, la cual podría ocasionar falla hepática, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte.<sup>3,4</sup>

Existen variaciones geográficas importantes y también patrones epidemiológicos que se han identificado. El primero de ellos, muestra la prevalencia por edad, la cual es baja en individuos < de 20 años de edad, y que se incrementa de forma importante durante las siguientes décadas de la vida, alcanzando su pico entre los 30 y 49 años de edad, y que disminuye en personas mayores de 50 años de edad. Este patrón corresponde a lo observado en Estados Unidos y Australia.<sup>5</sup>

En el segundo modelo, la prevalencia es baja en personas jóvenes, y que su más grande porcentaje está concentrado en pacientes adultos, esto es observado en Italia y Japón.

El tercer patrón epidemiológico está caracterizado por un incremento sostenido, con una alta prevalencia en todos los grupos de edad. Este patrón se observa en países tales como Egipto.<sup>6</sup>

Uno de los países con un mejor control epidemiológico es Estados Unidos, donde la prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C oscila desde 0.1-1.8% en la población en general, y en donadores de sangre, la prevalencia varía desde 0.17-1.4% y se traduce en una incidencia que ha incrementado desde 180,000 a 300,000 infecciones nuevas en 2001.<sup>6,7</sup>

De los pacientes infectados por virus de la hepatitis C, el 20% tendrán una infección aguda, mientras que el 50-85% de los pacientes desarrollarán una



infección crónica, de los cuales el 20% presentarán cirrosis hepática durante el largo camino, y el 1-4% presentarán carcinoma hepatocelular.

Las principales vías de transmisión son la transfusión de sangre infectada y el uso de drogas intravenosas, sin embargo en 30-50% de los casos, no es posible reconocer el factor de riesgo. Otra potencial vía de adquisición ha sido postulada y se incluye a la hemodiálisis, contacto sexual, tatuajes, perforaciones corporales, exposición ocupacional, transmisión de madre a feto, contacto intrafamiliar, e inhalación de cocaína.<sup>8</sup>

Existen 6 genotipos del VHC (1-6) los cuales difieren por mucho como 34% de sus secuencias de nucleótidos y a su vez comprenden 18 subtipos: (1a, 1b, 2a a 2c, 3a a 3c, 4a a 4h, 5a, y 6a). Los genotipos del virus de la hepatitis C muestran una distribución geográfica distinta. Los genotipos 1, 2 y 3 están globalmente distribuidos, en Estados Unidos, Europa, Australia y el este de Asia (incluyendo Japón, Taiwán y China). El genotipo 4 es predominante del medio este y África. Los tipos 5 y 6 son confinados al Sur de África y Sureste de Asia, respectivamente. El genotipo 3 es particularmente prevalente en pacientes con abuso de drogas intravenosas en Europa y Estados Unidos. En Corea, los genotipos 1 y 2 son más del 99% del total de las especies, y el genotipo 3 parece ser poco común (<1%).<sup>9,10</sup>

El genotipo 1 corresponde cerca del 70% de las infecciones por VHC en Estados Unidos. El genotipo se considera como un predictor en la efectividad del tratamiento antiviral, ya que las tasas de respuesta son más altas en pacientes infectados con genotipo 2 y 3 que en aquellos en quienes están infectados con el genotipo 1 o 4.<sup>11,12</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con infección crónica por el VHC ha mejorado sustancialmente desde que el interferón alfa fue aprobado como terapia en 1991. Las tasas de respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia de virus RNA en suero 24 semanas después del término del tratamiento, han sido incrementadas de un 10-20% con interferón estándar alfa (interferón alfa 2a, interferón alfa 2b) en aproximadamente un 40%, con una combinación de interferón estándar y un análogo nucleósido que es la ribavirina.<sup>13,14</sup>

Un importante avance en el tratamiento de la infección crónica por VHC fue la introducción de interferón pegilado de larga acción (peginterferón), el cual, en combinación con ribavirina ha incrementado una tasa de RVS por arriba del 52% en pacientes infectados con genotipo 1 y 80% en pacientes con genotipo 2 y 3 del VHC.<sup>15-16</sup>

Dos interferones pegilados son actualmente disponibles para el tratamiento de la infección crónica por VHC, peg interferón alfa-2a (Pegasys) y peginterferón alfa 2b (Pegtron). Las diferencias de ambos es en el tamaño y la naturaleza de la pegilación. El interferón alfa 2a y interferón alfa 2b son moléculas de interferón alfa recombinantes que difieren por un aminoácido, aunque se consideran similares.<sup>17,18</sup>

En contraste, la modificación de las moléculas de polietilenglicol covalente para generar Pegasys y Pegtron, no difieren significativamente.

En conclusión, peginterferón alfa 2a y peginterferón alfa 2b generalmente muestran eficacia similar demostrada por medio de estudios aleatorizados, controlados con respecto al tratamiento y las tasas de RVS, sin embargo, dos estudios han demostrado un beneficio significativo a favor de peginterferón alfa

2a. Sin embargo, el estudio más grande aleatorizado, controlado (IDEAL) no encontró diferencias entre los dos interferones con respecto a la respuesta viral sostenida.<sup>19</sup>

La respuesta viral temprana documentada en un estudio realizado en Italia en el 2005 Nápoli et al, se concluyó en un grupo de pacientes la respuesta viral temprana a la semana 4 de tratamiento está fuertemente asociada con la probabilidad de alcanzar la respuesta viral sostenida, a pesar del tratamiento establecido.

Se compararon dos grupos (T=64 pacientes) donde 32 de ellos se trataron con interferón alfa más ribavirina, contra 32 pacientes con interferón pegilado alfa 2b más ribavirina. Se incrementó significativamente en el segundo grupo la probabilidad de eliminar el virus dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento, ya que los resultados fueron 68.7% y 37.5% respectivamente. El grupo de pacientes que no lograban lo anterior dentro de las primeras 12 semanas no tendrían la oportunidad de lograr la respuesta viral sostenida, y se justificaba la suspensión de la terapia en esos pacientes.<sup>20,21</sup>

## **1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS**

La prevalencia del virus de la hepatitis C en México es desconocida y sólo hay estudios que intentan determinar su prevalencia en poblaciones seleccionadas. En pacientes donadores se ha visto una prevalencia del 0.47-1.2%. Estudios llevados a cabo en un alto riesgo tales como pacientes con falla renal bajo tratamiento sustitutivo mostró una prevalencia del 10.2%. A pesar de esto, todos estos estudios han sido conducidos en población seleccionada.<sup>22</sup>

En México, el genotipo con la prevalencia más alta en más del 60% es el 1b.

La prevalencia de la infección del virus de la hepatitis C (VHC) ha sido reportada cerca de 2.1% entre los México-americanos. La infección por VHC en latinos está caracterizada por mayor actividad inflamatoria y fibrosis, mayor progresión de la enfermedad, y riesgo de cirrosis.<sup>22</sup>

Existen estudios pequeños donde se ha visto que los latinos infectados por VHC genotipo 1 tienen una baja respuesta viral sostenida (23 a 24%). La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos ocurrió en 9% de los latinos y 14% de los no latinos. La carga viral basal fue un predictor de respuesta viral sostenida en la población total tal como en ambos grupos de estudio, un hallazgo que fue consistente con respecto a otros estudios.

Las características que han sido reportadas y asociadas con la respuesta al tratamiento incluyen los niveles de virus RNA del VHC, género y peso, que parecieron ser similares en los dos grupos. Contrario a lo previamente publicado el promedio de respuesta entre los pacientes con un alto índice de masa corporal fue tan alto como el promedio entre los pacientes con un bajo índice de masa corporal. El hallazgo puede ser debido al reconocimiento de que la dosis de ribavirina más alta fue requerida para optimizar la terapia en pacientes obesos.

El exceso de peso, esteatosis y resistencia a la insulina han sido factores que reducen la probabilidad de respuesta viral sostenida al tratamiento.<sup>20</sup>

El objetivo de la terapia es prevenir las complicaciones tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular, el cual es logrado con la respuesta viral sostenida (RVS: niveles indetectables de RNA por VHC por PCR a los 6 meses después de terminar el tratamiento). Actualmente la combinación de interferón pegilado alfa y ribavirina es la terapia recomendada para el tratamiento de esta

condición.

Las tasas de respuesta viral sostenida con esquemas óptimos de PEG alfa y ribavirina son por arriba del 54-63%, desafortunadamente, algunos subtipos de pacientes, aproximadamente el 20% no responden después de las 12 semanas de tratamiento. La probabilidad de alcanzar la respuesta viral sostenida puede estimarse considerando una variedad de características basales del paciente, tal como: genotipo, carga viral pretratamiento ( < 400,000– 800,000 IU/ ml), los cuales se consideran los dos mayores predictores de la respuesta viral sostenida.<sup>23-25</sup>

Otras características basales asociadas a una respuesta favorable son dosis de PEG y ribavirina, edad <40 años, raza no áfrico-americana, peso ( ≤ 75 kg), ausencia de resistencia a la insulina, niveles elevados de ALT, y la ausencia de puentes de fibrosis o cirrosis en la biopsia hepática.

Existen factores como pacientes con IL28B rs12979860 genotipo CC y una relación de  $\gamma$ -GT/ALT, que logran una tasa más alta de RVS con un valor predictivo (OR = 26.7, 95% CI: 10–71.1,  $p < 0.0001$ ).<sup>26</sup>

#### CINETICA VIRAL

Más recientemente, la cinética viral temprana ha mostrado ser altamente predictiva de respuesta, más que otro factor<sup>8</sup>.

En un inicio, la respuesta virológica temprana (RVT: una disminución de 2 log de la carga viral a la semana 12 del tratamiento) fue la primera reconocida en predictor de alcanzar la respuesta viral sostenida.<sup>27</sup> Los pacientes quienes no aclaran el virus dentro de estas 12 semanas de tratamiento no tienen la evidencia de que logren la respuesta viral sostenida, lo que justifica discontinuar la terapia en estos pacientes.<sup>21</sup>

La respuesta viral rápida (RVR: carga viral por PCR negativa a las 4 semanas de inicio de la terapia) es un predictor de RVS, y fue validado por Shiffman et al. quien reportó que la RVR es un mejor predictor de RVS que ninguna otra característica basal, incluyendo la carga viral y el genotipo. Recientemente se ha reconocido que alcanzar la respuesta viral temprana no es suficiente, como solo el 65-72% de los pacientes con respuesta viral temprana lograrán la respuesta viral sostenida. En todos, el 83% de aquellos que aclararon el virus a la semana 24 en comparación con el 21% que fueron respondedores parciales.<sup>29</sup>

Se sabe que sólo el 21% de los pacientes que alcanzan la respuesta virológica temprana, pero no convierten en el RNA del VHC indetectable hasta después de la semana 12, alcanzarán la RVS. Por el contrario, el 75% de los pacientes con niveles indetectables de RNA del VHC a la semana 12 alcanzarán la respuesta viral sostenida.<sup>30</sup>

La terapia de 48 semanas es la indicada para genotipo 1. Sin embargo, hay estudios que tratan de demostrar que el acortar el tratamiento a 24 se pudieran obtener los mismos beneficios, pero los resultados han no se han validado, pues solamente se ha realizado en pacientes vírgenes a tratamiento y con carga viral baja que alcanzaron la RVR.<sup>31, 32.</sup>

Por el contrario, han sido evaluadas modificaciones de los esquemas terapéuticos ya aceptados incluyendo la extensión de terapia durante más de 48 semanas que puede reducir la tasa de recaída en pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC que no lograron la RVR. A pesar de estos datos emergentes, la decisión en el tratamiento después de 4 semanas es controversial.<sup>33,34</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

Con la terapia estándar a base de interferón pegilado y ribavirina se consigue una tasa de respuesta viral sostenida aproximadamente del 45-50% para el genotipo 1, existe una gran tasa de recaída en el 5-20% de los pacientes tratados y la ausencia de respuesta en cerca del 25-30% de los enfermos con el mismo genotipo. Esta respuesta es desconocida en nuestra población, por lo que es importante determinar la predictibilidad de la respuesta viral rápida y su correlación con la respuesta viral sostenida, ya que se sabe que este grupo de pacientes tendrán una mayor respuesta al tratamiento antiviral, así como la menor probabilidad de lograr respuesta viral sostenida en aquellos pacientes que no eliminan el virus dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento en quienes es justificado discontinuar la terapia antiviral.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Al tomar en consideración las posibilidades de respuesta para los pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 1 que oscilan entre el 45-50%, el restante 50-55% presentan falla terapéutica, ante lo cual conocer la cinética viral en este grupo de pacientes puede traducirse en modificaciones del esquema habitual tratando de mejorar estas posibilidades de respuesta.

### **4. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Existe relación entre la respuesta viral rápida y la respuesta viral sostenida en pacientes mexicanos con hepatitis C crónica genotipo 1 vírgenes y sometidos a tratamiento antiviral estándar de la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Hipótesis nula: en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 1 que no existe respuesta viral rápida no alcanzan la respuesta viral sostenida.

Hipótesis alternativa: en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 1, que existe respuesta viral rápida logran la respuesta viral sostenida.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo general**

Conocer la relación de la respuesta viral rápida con la respuesta viral sostenida en pacientes con hepatitis crónica por virus C genotipo 1 de la clínica de hepatitis del Hospital de especialidades “Centro Médico Nacional siglo XXI”.



## **5.2 Objetivos específicos**

Conocer la respuesta de los pacientes portadores de hepatitis crónica por virus C con genotipo 1 de la clínica de hepatitis del Hospital de Especialidades “Centro Médico Nacional al Siglo XXI” en un período comprendido de enero de 2009 a enero de 2011 evaluando la tasa de respuesta viral sostenida alcanzada en pacientes genotipo 1 sometidos a terapia estándar con interferón y ribavirina.

Evaluar características basales de los pacientes al inicio del tratamiento antiviral.

Evaluar la tasa de respuesta viral rápida.

Evaluar la carga viral a la semana 4, 12 48 del tratamiento antiviral y 6 meses posteriores al tratamiento antiviral.

Evaluar los cambios clínicos, bioquímicos y complicaciones durante todo el seguimiento de la terapia antiviral.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño del estudio**

Se trata de un Estudio de Cohorte Retrolectiva de los pacientes atendidos en la Clínica de Hepatitis del Hospital de Especialidades CMNSXXI, entre los periodos de Enero 2009 y Enero 2012.

### **6.2 Ubicación espaciotemporal**

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de la clínica de hepatitis del

Centro Médico Nacional Siglo XXI que asistieron a control médico por la consulta externa y que cumplan con los criterios de inclusión.

Todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por Virus C, derechohabientes del IMSS, atendidos en el Servicio de Gastroenterología y/o Clínica de hepatitis, de la UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre enero de 2009 y enero de 2012.

### **6.3 Estrategia de trabajo**

Se realizó una búsqueda de los datos clínicos en el expediente de todos los pacientes con diagnóstico de virus de la hepatitis C crónica genotipo 1 que acudieron a la clínica de hepatitis del Centro Médico Nacional siglo XXI. Se recopilaron expedientes de los pacientes incluyendo carga viral a la semana 4 para valorar la respuesta viral rápida, al final del tratamiento y para evaluar la respuesta viral sostenida 6 meses posteriores al tratamiento.

### **6.4 Marco muestral**

#### **6.4.1 Población fuente**

Pacientes del Hospital de Especialidades CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI "BERNARDO SEPÚLVEDA" de gastroenterología clínica de hepatitis.

#### **6.4.2 Sujetos de estudio:**

Pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica genotipo 1, que reciben tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

### **6.4.3 Criterios de selección:**

#### **6.4.3.1 Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnóstico hepatitis C crónica genotipo 1, que estén recibiendo o haya recibido IFN PEG y ribavirina.

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes mayores de 18 años

Derechohabientes.

Que hayan aceptado ser incluidos en el protocolo de estudio y firma del consentimiento informado.

#### **6.4.3.2 Criterios de exclusión**

Pacientes con cirrosis hepática descompensada, la neutropenia y/o trombocitopenia severa.

Pacientes con epilepsia grave o mal controlada; enfermedad cardíaca sintomática, trasplante de órganos (excepto el trasplante hepático), antecedente o existencia de depresión u otro trastorno psiquiátrico grave.

Pacientes con embarazo o en lactancia.

Pacientes con anemia (Hb <11 g/dl) y/o hemoglobinopatías.

Pacientes que durante el seguimiento de su tratamiento antiviral perdieron derechohabiencia.

#### **6.4.3.3 Criterios de eliminación:**

Pacientes que no tuvieron seguimiento de al menos 3 cargas virales durante el seguimiento.

Pacientes cuyo expediente no fuera encontrado al momento de la recolección

de la información.

Pacientes que no hayan cumplido, al menos, el 80% del total de las dosis en el tratamiento antiviral.

#### 6.5 Diseño y tipo de muestreo:

Por conteo.

#### 6.6 Tamaño de la muestra:

Debido al diseño de este estudio, no se requiere calcular el tamaño de la muestra. Se trabajó con la totalidad de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### 6.7 Variables y escala de medición

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>UNIDAD DE MEDICION</b>	<b>EQUIPO</b>
EDAD	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERICA	AÑOS	EVALUADOR
GENERO	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	FEMENINO MASCULINO	EVALUADOR
PESO	CUANTITATIVA DISCRETA	DIMENSIONAL	KILOGRAMOS	BASCULA
INDICE DE MASA CORPORAL	CUANTITATIVA DISCRETA	NUMERICA	KILOGRAMOS/M2 DE SUPERFICIE CORPORAL	CALCULADORA
HEPATITIS C CRONICA	CUALITATIVA DICOTOMIA	NOMINAL DICOTOMICA	UI	CARGA VIRAL
CIRROSIS HEPATICA	CUALITATIVA DICOTOMICA	NOMINAL DICOTOMICA	ESCALA DE KNOPELL	BIOPSIA HEPATICA

## 6.8 Definición de variables

**Variable independiente:** Respuesta viral rápida (RVR)

**Variable dependiente:** Respuesta viral sostenida, Edad, género, enfermedad concomitante, índice de masa corporal, respuesta viral rápida, temprana, sostenida y al final de tratamiento, genotipo 1, disminución de carga viral, disminución de logaritmo de carga viral.

**EDAD:**

**Definición conceptual:** Número de años cumplidos en un sujeto.

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

**GÉNERO:**

**Definición conceptual:** categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

**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 C.

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: 19-24, sobrepeso IMC 25-29, obesidad mayor de 30.

## **MEDICION DE LA CARGA VIRAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C**

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 Diagnostics), con límite inferior de cuantificación de 50UI.

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

### **RESPUESTA VIRAL RAPIDA:**

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

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

### **RESPUESTA VIRAL TEMPRANA:**

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

**Definición operacional:** Carga viral no detectable o disminución de la carga viral 2 logaritmos de la basal a la semana 12 de haber iniciado el 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 (<50UI/mL) por PCR, a las 24 semanas de haber terminado el tratamiento antiviral combinado.

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

## **GENOTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C**

**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 realizarán antes del inicio del tratamiento, y se tomarán en cuenta únicamente los pacientes con genotipo 1.

### **6.9 Métodos de recolección de datos:**

Se revisaron los registros de forma detallada de todos los pacientes sometidos a tratamiento antiviral del CMN siglo XXI, corroborándose infección crónica por virus C, con anticuerpos para VHC; y carga viral mediante PCR, genotipo 1. Se llevó a cabo el seguimiento con respecto al tratamiento, a la cuarta semana para valorar la respuesta viral rápida, de igual manera al final del tratamiento y seis meses posteriores para evaluar la respuesta viral sostenida.

### **6.10 Técnica y procedimiento:**

Se recabaron los datos por medio del expediente clínico. Se citaron a los pacientes a consulta para valorar el estado general de salud. Se llevó el control a la semana 4 de tratamiento mediante carga viral, y al final del tratamiento.

Se tomaron los datos del paciente como son edad, peso, talla, antecedentes quirúrgicos, transfusionales, toxicomanías, enfermedades crónico degenerativas).

Se valorará los resultados bioquímicos: carga viral basal, semana 4, semana 12 y 48. Se analizarán los parámetros en esas semanas de ferritina, glucosa, colesterol, triglicéridos, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubinas, fosfatasa alcalina, gama glutamiltranspeptidasa, albúmina, creatinina, hemoglobina, plaquetas, neutrófilos, hormona estimulante del tiroides y tiroxina libre). En cada revisión se determinó el estado de salud y complicaciones durante el tratamiento antiviral.

#### **6.11 Análisis de datos:**

Se empleó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para variables nominales y en la estadística analítica se utilizará T de student para las variables cuantitativas. Se utilizaró T pareada para evaluar el efecto del interferón y ribavirina antes y después de la intervención.

Se analizó la asociación entre respuesta viral rápida con factores que pueden modificar la respuesta viral sostenida, como edad, peso, carga basal inicial.

Se realizó una regresión logística para determinar la predictibilidad de la respuesta viral rápida con las variables y se construyó una curva ROC para determinar el valor bajo la curva. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron calculados.



## **7. LOGISTICA**

### **7.1 Recursos Humanos**

Director de tesis: Dr. Ricardo Sandoval Salas

Investigador: Dra. María de Lourdes Altamirano Castañeda.

Asesor Metodológico: Dr. Rosbel Toledo Ortiz.

Recursos Humanos: Personal propio de la institución (médicos adscritos y residente del servicio de gastroenterología). No se utilizará personal ajeno a la institución.

### **7.2 Recursos Materiales**

Expedientes clínicos.

Material bibliográfico recopilado.

Hojas de recolección de datos.

Cuestionario para la medición de mejoría subjetiva.

Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico

### **7.3 Recursos Financieros**

Recursos del Hospital de Especialidades CMN siglo XXI, no se erogarán gastos extraordinarios por lo que se contempla lo utilizado comúnmente por la institución para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Los propios del grupo de investigadores.

### **7.4 Consideraciones éticas**

El presente protocolo de ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1986 y a la Declaración de Helsinki de 1975, con

modificación en el Congreso de Tokio, Japón en 1983. Se respetará la confidencialidad de los participantes en el estudio. Debido a la naturaleza del estudio, solo se recopilará información por lo que el tipo de estudio se considera sin riesgo, por lo que no se necesitará consentimiento informado, lo anterior de acuerdo al artículo 13 de la Ley General de Salud.

## 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES								
ACTIVIDAD	2012				2013			
	Mayo-Junio	Julio-Agost	Sep 2012	Feb 2013	Marzo-Mayo	Junio	Julio	Agosto
RECOPILACION BIBLIOGRAFICA								
ELAB DE ANTEPROYECTO								
DESARROLLO DE LA INVEST.								
CAPTURA DE LA INFORMACION								
ANALISIS DE DATOS								
REDACCION DEL DOCUMENTO								
ESCRITURA DE LA TESIS								

## 9. RESULTADOS:

Se realizó el análisis de los expedientes de pacientes del Hospital de especialidades de la clínica de hepatitis del CMN siglo XXI, con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C en el periodo comprendido de enero de 2009 a enero de 2012 genotipo 1 vírgenes a tratamiento antiviral a base de interferón pegilado y ribavirina.

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 50UI. Se comparó las características demográficas, analíticas y la cinética viral entre los diferentes grupos de respuesta.

Un total de 90 pacientes se analizaron, 4 de los cuales no tuvieron carga viral de las 4 semanas. Se incluyeron a 86 pacientes al estudio, 21 hombres y 65 mujeres cuya media de edad fue de 50.3 años, con un mínimo de 20 y máximo de 71 años (DE: 12.23años). El peso promedio de los pacientes fue de 69.6 kg (DE: 12.7, rango 42.5-103 kg). La media de edad fue de 50.3 años, (DE:12.23años) con un mínimo de 20 años y un máximo de 71. Ver cuadro 1.

La talla mínima fue de 1.43mt y máxima de 1.8mt (DE: 0.87), con una media de 1.59 mt. El índice de masa corporal promedio fue de 27.44 m<sup>2</sup>SC.

El año de la primera transfusión en los pacientes infectados promedio fue en 1984, habiéndose transfundido desde 1950 y la última en el 2010 (DE: 12.93)

El genotipo más frecuente en la población analizada fue el 1b (60%) vs 1a (40%).

La carga viral basal promedio fue de 1274555 UI (DE 2554566) donde la menor carga viral fue de 2520UI y la máxima 8400000UI, con un logaritmo mínimo de 3.4 máximo de 7.1, y un promedio de 5.52 (DE 0.786). ver cuadro 2.

Todos cumplieron, por lo menos, con el 80% de las dosis de interferón pegilado y ribavirina.

Dentro de los factores de riesgo para hepatitis c crónica se encontraron antecedentes de transfusiones en 58 pacientes (68.24%). Los eventos quirúrgicos se encontraron en un 77.1%. El consumo de drogas sólo se identificó en 4 (4.71%)

Previo al tratamiento antiviral se realizó biopsia hepática en 35 pacientes (42%), y con reporte de cirrosis hepática sólo en 6 de ellos de acuerdo de la escala de Knodell.

En cuanto a la cinética viral, de los 86 pacientes incluidos en el estudio, a sólo 76 de ellos se les realizó carga viral a las cuatro semanas, donde 32 presentaron RVR (42.1%), contra 44 que no la alcanzaron (57.9%). Los pacientes con respuesta viral sostenida se manifestó en 49 (57%) vs 37 (43%) que no la alcanzaron. Ver gráfica 1

En 77 pacientes se analizó la respuesta final al tratamiento (RFT), de los cuales 59 (76.6%) alcanzaron RFT y 18% (23.38%) no tuvieron dicha respuesta. Ver gráfica II.

Se pudo analizar en 75 casos la asociación entre el logaritmo de la carga viral basal (Logb) y respuesta viral rápida (RVR). 31 casos presentaron RVR con un promedio de Logb de 5.29 (DE:0.9), en comparación con los 44 casos sin RVR

cuya media de Logb fue de 5.65 (DE:0.63); esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.02$ ), por lo cual se muestra que los pacientes con RVR presentaron menores cargas virales basales.

La presencia de RVR entre los genotipos no fue estadísticamente significativa ( $p=0.5$ ), ya que se distribuyeron de forma similar entre los grupos.

La asociación de respuesta viral rápida con respuesta viral sostenida se obtuvo en 76 pacientes, donde 32 presentaron RVR (42.1%) de los cuales 25 presentaron RVS (78.13%)  $p=0.003$ , con una razón de momios de 4.7, explicando la probabilidad de presentar RVS de 4.7 veces más cuando se presenta RVR ( $p=0.003$  IC 95%: 1.67-13-14). Ver tabla III

La relación RVR Y RFT pudo compararse sólo en 70 casos debido a la suspensión de tratamiento antes de las 48 semanas. De los 31 pacientes que presentaron RVR, 30 tuvieron RFT (96.7%). 23 pacientes con RFT, no tuvieron RVR (58.9%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa  $p<0.001$ , lo cual ofrece una razón de momios de 20.86 ( $p=0.004$ ), es decir, al presentar RVR existe 20.8 veces más posibilidad de presentar RFT ( $p=0.004$  IC 95%:2.5-169) ver tabla IV.

Se realizó un modelo de regresión que explicara la presentación de RVR por índice de masa corporal, presencia de diabetes mellitus, hipercolesterolemia, respuesta final del tratamiento, respuesta viral sostenida, edad, elevación de AST, logaritmo de carga viral basal y hemoglobina, el cual mostró una Pseudo  $R^2$  de 0.27,  $p=0.004$ .

La Sensibilidad de este modelo es de 63.3%, Especificidad 73.7%, Valor predictivo positivo 65.52%, Valor predictivo negativo de 71.8%.

Se construyó una curva ROC con el modelo propuesto que mostró un área bajo

la curva de 0.82.

Durante el tratamiento antiviral en 27 pacientes (33.75%) se utilizaron antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina, sin efectos adversos secundarios.

Dentro de las causas de suspensión de tratamiento a comentar independiente de la presencia de los expedientes de la cinética viral fue en 9 pacientes. Las causas fueron: 2 por decisión propia, 3 por no ser respondedores a las semana 24 de tratamiento; 1 paciente con hemorragia digestiva alta, 1 por presencia de taquicardia y uso de betabloqueo, 1 paciente por trombocitopenia, 1 por anemia severa.

## GRAFICOS

### Cuadro I

#### DESCRIPCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO

Variable	No.	Media	DE	Rango
Edad (años)	86	50.3	± 12.23	20-71
Peso (kg)	86	69.6	± 12.7	42.1-109.5
Talla (m)	86	1.59	± .08	1.43-1.8
IMC	86	27.44	± 4.57	18.4-39.6
Carga viral basal	85	127,4555	± 2,554566	8,400.000
Logaritmo basal	85	5.52	± 0.786	3.4-7.1
Edad al diagnóstico	85	47.9	± 12.26	17-71
Año de primera transfusión	62	1984	± 12.937	1950-2010

### Cuadro II

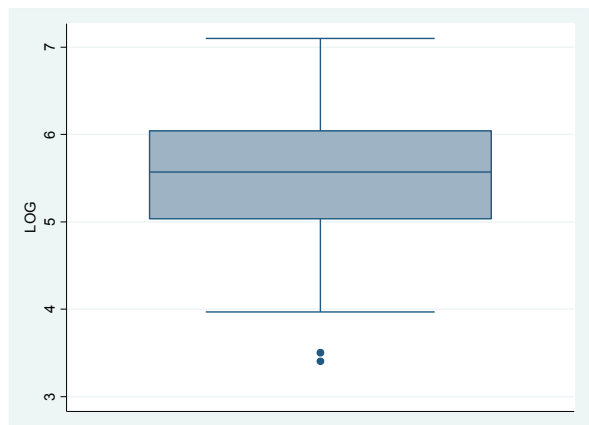
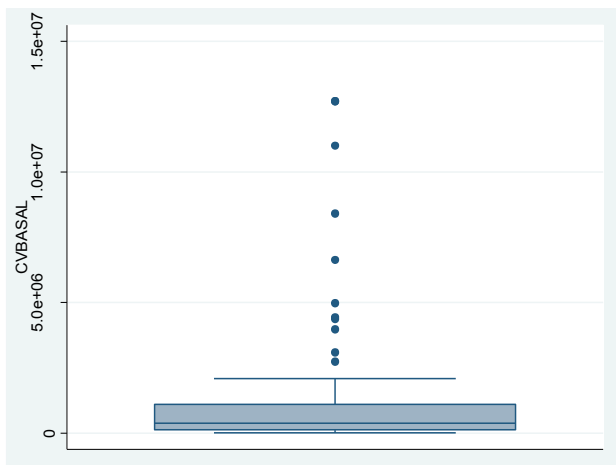
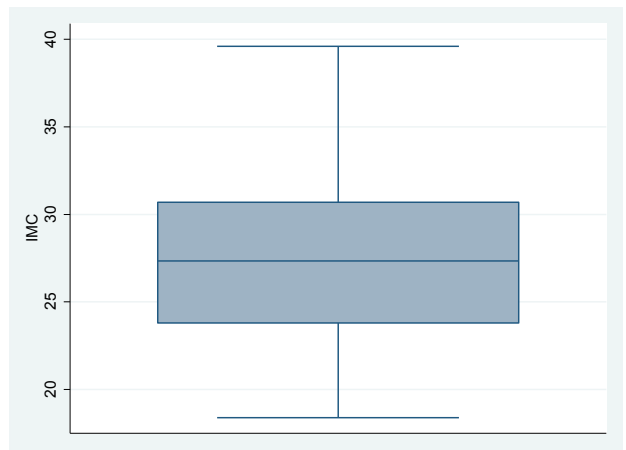
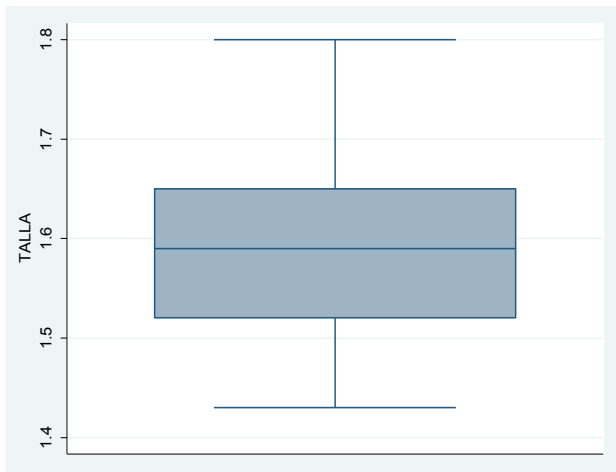
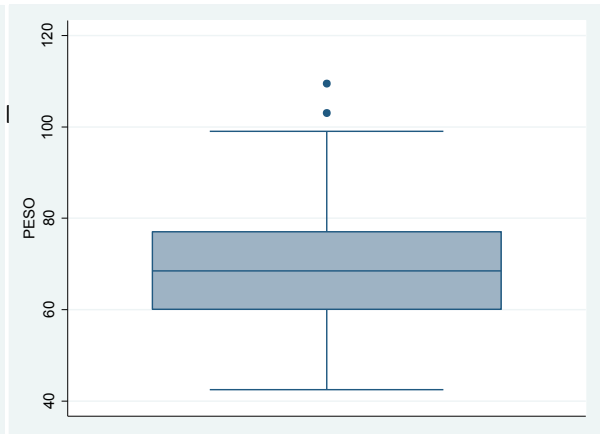
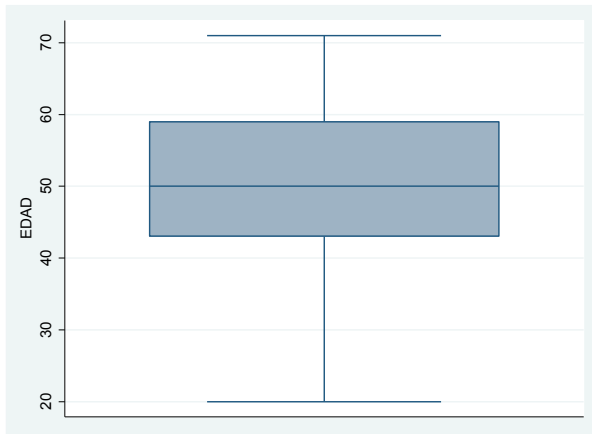
#### DESCRIPCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO

#### DETERMINACION BIOQUIMICA INICIAL, 4,12 Y 48 SEMANAS

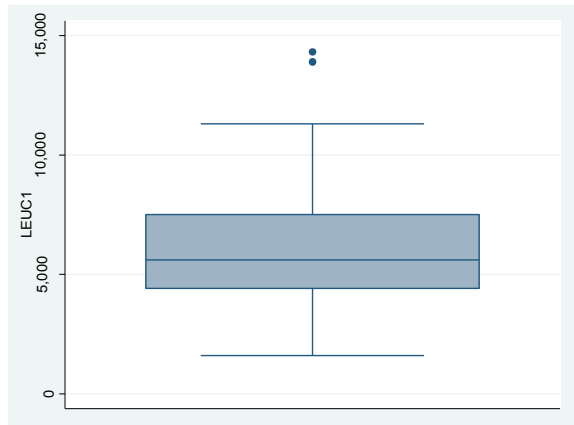
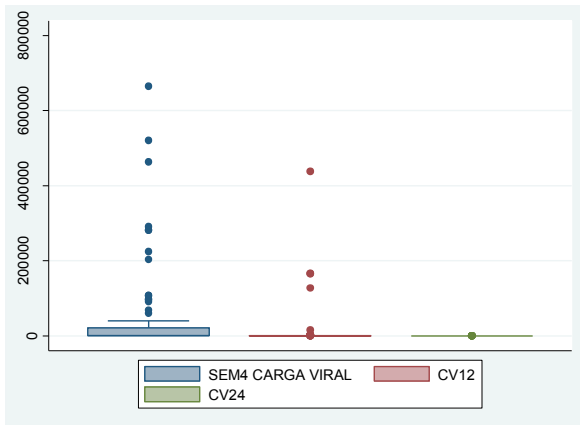
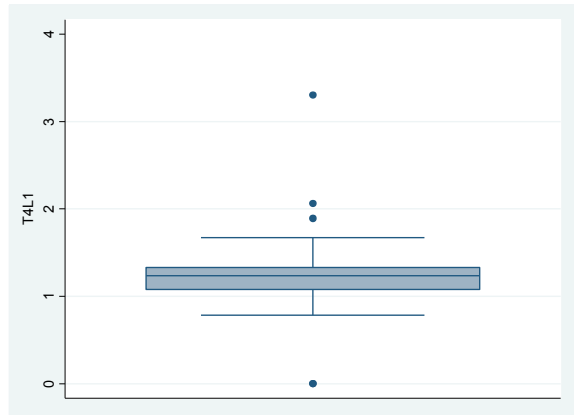
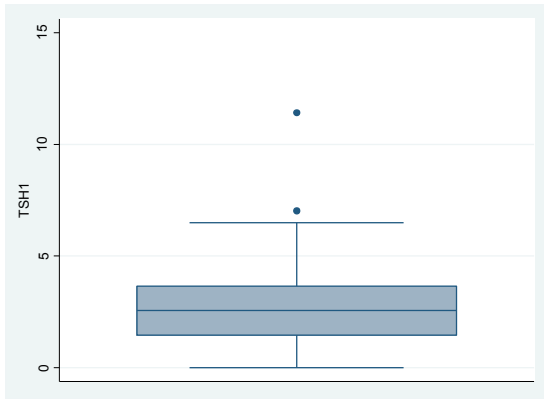
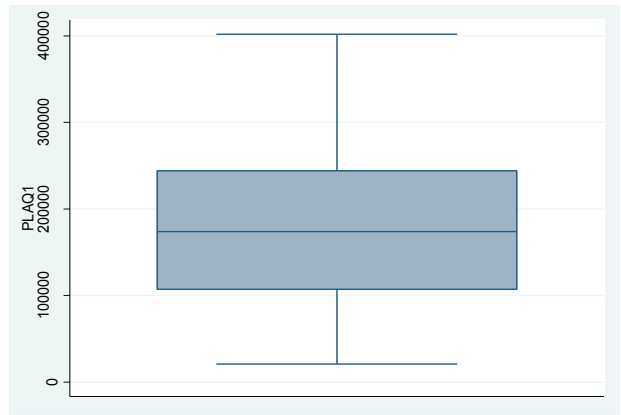
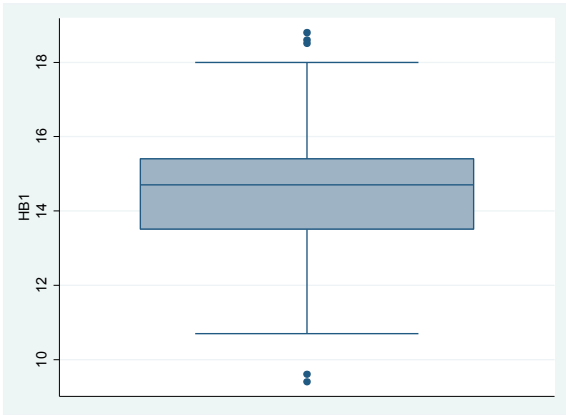
	Inicial		4 semanas		12 semanas	Final de tratamiento
Glucosa	100.18	±31.26	97.80	±18.4	98.16 ±19.77	95 ±17.61
Colesterol	144.74	±38.62	141.3	±35.0	137 ±34.41	142 ± 35.17
Triglicéridos	130.94	±52.20	150.9	89.35	147 ±62.7	134.9 ±59.4
AST	70.48	±43.17	112.2	75.53	58.5 ±63.27	46.7 ±26.42
Fosfatasa alcalina	126.59	±114.06	122.2	±97.08	98 ±43.22	101.94 ±86.7
Gamaglutamiltransferrasa	104.68	±130.57	71.53	±76.7	62.7 ±67.8	46.92 ±39.70
Bilirrubina total	0.8994	±0.496	0.964	±0.620	0.85 ±0.38	0.86 ±1.39
Bilirrubina directa	0.364	±0.277	0.354	±0.395	0.35 ±0.24	0.32 ±0.258
Bilirrubina indirecta	0.528	±0.328	0.597	±0.445	0.49 ±0.23	0.404 ±0.224
Albúmina	4.260	±0.512	4.1	±0.63	4.18 ±0.55	4.16 ±0.65
Creatinina	1.252	±2.303	1.04	±1.66	1.17 ±1.95	1.12 ±1.88
Hemoglobina	14.561	±1.874	12.84	±1.86	11.86 ± 2.23	12.36 ±2.41
Plaquetas	181637	±87999	16177	±8760	157548 ±8192	180766 ±10389
Neutrófilos	2850.3	±1697.7	2600	±1810	4692 ±18521	5391.1 ±19681
Hormona estimulante de tiroides	2.76	±1.89	2.16	±3.96	1.47 ±2.52	330.92 ±1013
T4L	1.21	±0.373	2.16	±3.96	0.53 ± 0.88	1.23±0.76



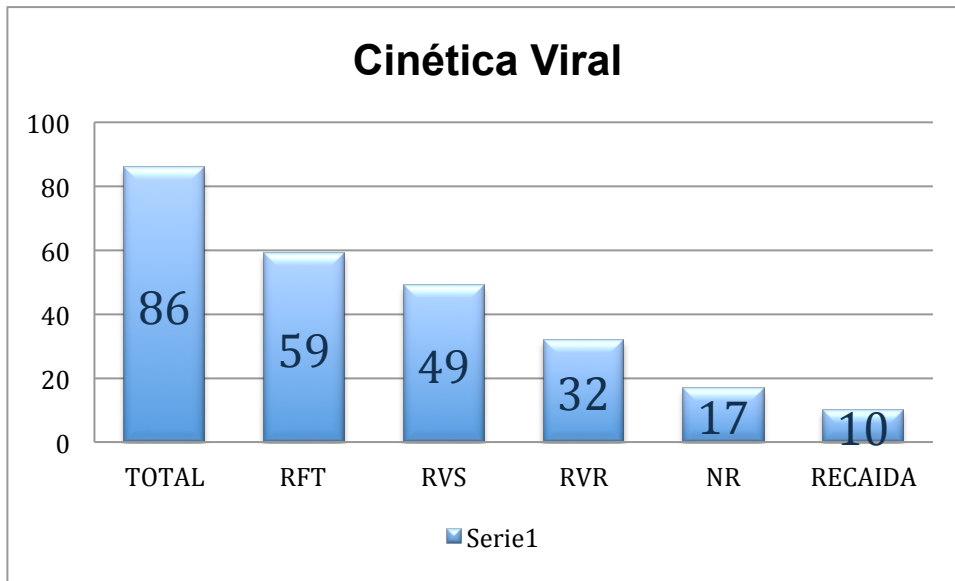
### GRAFICOS DE LAS CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ANALIZADOS:



**GRAFICOS DE LAS CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES ANALIZADOS:**



GRAFICA I. Cinética viral



GRÁFICA II Pacientes con o sin respuesta viral al tratamiento

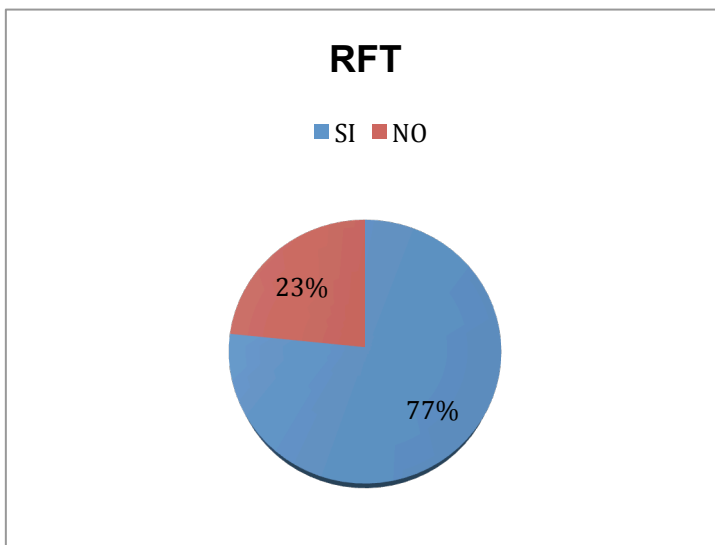


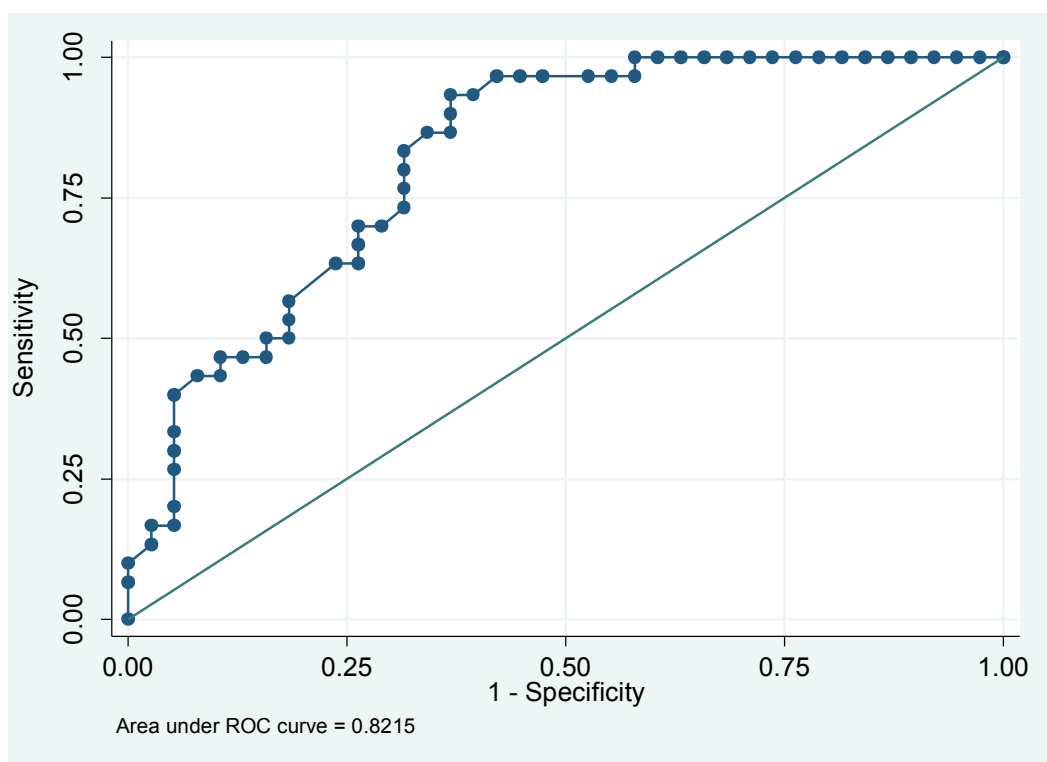
Tabla III. Relación de respuesta viral rápida con respuesta viral sostenida.

	RVS -	RVS +	Total
RVR -	25 (56.82%)	19 (43.18%)	44 (57.9%)
RVR +	7 (21.8%)	25 (78.13%)	32 (42.1%)
Total	32 (42.1%)	44 (57.89%)	76 (100%)

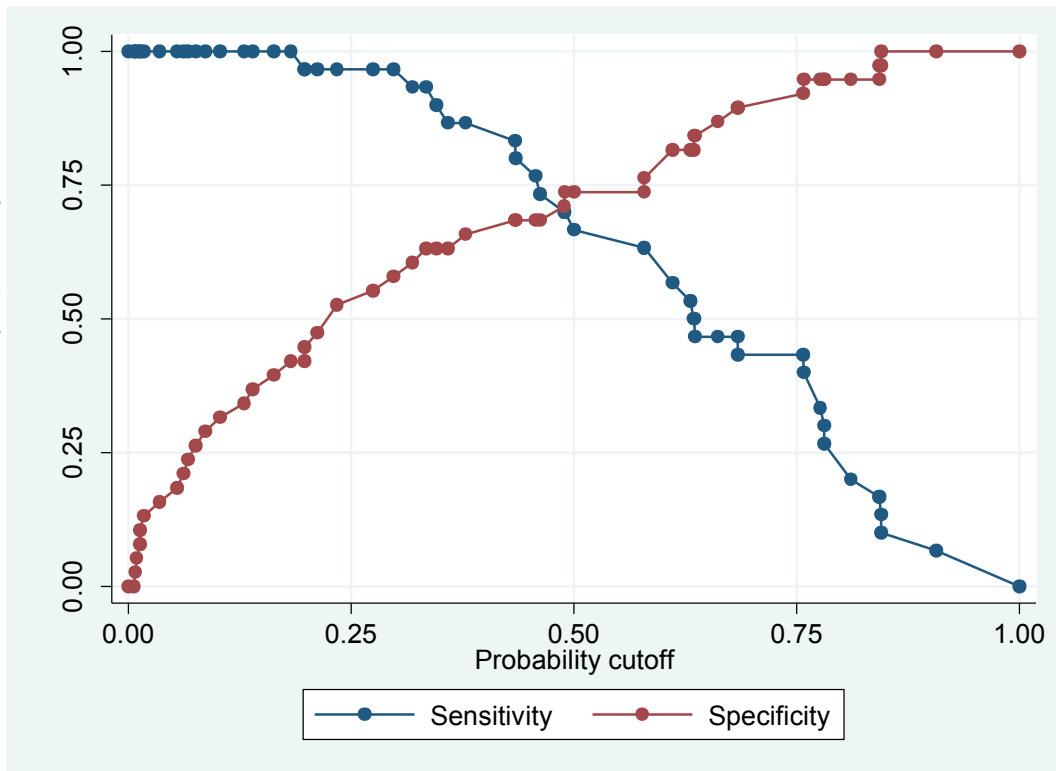
Tabla IV. Relación de respuesta viral rápida con respuesta al final del tratamiento.

	RFT -	RFT +	Total
RVR -	16 (41%)	23 (58.9%)	39 (55.7%)
RVR +	1 (3.23%)	30 (96.77%)	31 (44.3%)
Total	17 (24.3%)	53 (75.7%)	70 (100%)

Figura I. Curva ROC



Gráfica IV. Modelo de sensibilidad y especificidad con VPP y VPN 65.52%,  
 Valor predictivo negativo de 71.8%.



CORRELACION DE LA CINETICA VIRAL EN RELACIÓN A RVR

	RVR
NR	3.13%
SVR	78%
B	3.13%
R	12.50%

## 10. DISCUSIÓN:

La hepatitis crónica por virus C es una causa de enfermedad hepática y un problema de salud pública.

Los datos obtenidos en esta cohorte sugieren que aquellos pacientes quienes fallan en lograr la respuesta viral rápida es altamente improbable de responder a la terapia estándar para hepatitis C a base de interferón pegilado y ribavirina, a pesar de tener características basales favorables como carga viral baja, función hepática normal, género, entre otros.

Nuestro estudio no sólo valida la importancia de la predictibilidad de la respuesta viral rápida a la semana 4, sino también describe las características de la población mexicana. El contar con herramientas que evalúen las posibilidades de respuesta al tratamiento, como la respuesta viral rápida (RVR) se puede optimizar el manejo de estos pacientes. Se ha demostrado que la RVS es más frecuente después de una cinética viral temprana favorable, con un porcentaje que va desde 65-72%.

En todos los candidatos a tratamiento antiviral se debe de evaluar la presencia de RNA como un ensayo cuantitativo, lo que proporciona un nivel basal contra el cual evaluar la respuesta virológica al tratamiento y sirve como indicador pronóstico de respuesta a tratamiento antiviral.

En nuestro estudio se evaluó la RVS y su correlación con RVR en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus c, genotipo 1 y la presencia de RVS.

Debido a que estos ensayos cuantitativos difieren de su sensibilidad y rango dinámico, se debe emplear siempre el mismo método antes y después de la terapia antiviral .

Nuestro estudio tiene limitaciones ya que es retrospectivo y descriptivo, no a todos se les realizó biopsia hepática.

Sin embargo, se reconoce que el empleo del genotipo, la carga viral basal y la cinética viral durante el tratamiento constituyen los mejores elementos que permiten planear y ajustar el manejo antiviral. Existen otros predictores actualmente utilizados como es el polimorfismo del gen IL 28 son herramientas que pueden utilizarse en un futuro en estos pacientes, así como el uso de la terapia triple antiviral en aquellos con incompleta o nula respuesta antiviral y con predictores de respuesta que no son favorecedores.

## **11. CONCLUSIONES:**

La respuesta viral sostenida y la respuesta viral rápida en pacientes tratados con terapia estándar a base de interferón pegilado y ribavirina se alcanza en porcentajes menores que lo referido en la literatura. Sin embargo, sino se logra la respuesta viral rápida la correlación será negativa con la respuesta viral sostenida.



## 12. REFERENCIAS:

1. Shimizu YK, Feistone SM, Kohara M y cols. Hepatitis C virus: Detection of virus particles by electron microscopy. *Hepatology*. 1996;23:205-209.
2. Memon MA. Hepatitis C: An epidemiological review. *J Viral Hepat*. 2002;9:84-100.
4. Foster GR. *Drugs* 2010; 70: 147-65
5. Ghany M, Strader D, Thomas D, Seeff LB. AASLD PRACTICE GUIDELINES. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology*. 2009:1335-1374
6. Seef LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:35-46.
7. Farrel GC, Weltman M, Dingel J y col. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Gastroenterol Jpn*. 1993; 28: 32-36
8. Abdel MF, Zakaria S, Kamel M y col. High seroprevalence of hepatitis C infection among risk groups in Egypt. *Am J Trop Md Hyg*. 1994; 51:563-567
9. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillian GM y col. The past incidence of hepatitis c infection: Implications for the future burden of chronic liver diseases in the United States. *Hepatology*. 2000;31:777-82
10. Medin C, Allander T, Roll M y cols. Seroconversion to hepatitis C virus in dialysis patient: a retrospective and prospective study. *Nephron*. 1993;64:40-45
11. Strader DB, Wright T, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71
12. World Health Organization. Hepatitis C, 2004 [online]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre>.
13. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007. Jul; 42 (7): 513-21
14. NIH consensus statement on management of hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements* 2002 Jun 10-12; 19 (3): 1-46
15. Foster G, Mathurin P. Hepatitis C virus therapy to date. *Antivir Ther* 2008; 13 Suppl. 1: 3-8
16. Foster GR. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 15; 20 (8): 825-30
17. Ferenci P, Formann E, Laferl H, et al. Randomized, doubleblind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2<sup>a</sup> (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol* 2006 Feb; 44 (2): 275-82
18. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 Sep 26; 347 (13): 975-82
19. Scott LJ, Perry CM. Interferon-alpha-2b plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C.
20. Jim Zhen Wu, Gary Larson, Zhi Hong. Dual-Action Mechanism of Viramidine Functioning as a Prodrug and as a Catabolic Inhibitor for Ribavirin. *Drugs* 2002; 62: 507-56
21. Foster GR. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 Oct 15; 20 (8): 825-30 IDEAL.

22. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, Antonaci A, Maddalena G, Antonaci S. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol.* 2005 Jan;28(1):13-21.
23. Vera de Leon, L, Juárez Navarro J, Diaz Gómez M, et al. Epidemiologic and situational panorama of hepatitis in Mexico. *Rev Gastroenteolog Mex.*2005;20:18-25
24. Global Surveillance and Control of Hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47
25. Farrel GC, Weltman M, Dingel J y col. Epidemiology of hepatitis C virus infection in Australia. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 (suppl. 5): 32-6
26. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M y col. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997;26:1006-1011
27. Amanzadada A, Goralczyka A, Schneiderb S. et al. High Predictability of a Sustained Virological Response (87%) in Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection Treatment by Combined IL28B Genotype Analysis and  $\gamma$ -Glutamyltransferase/Alanine Aminotransferase Ratio: A Retrospective Single-Center Study Address of Corresponding Author. *Digestion* 2012;86:218-227
28. Luz Martin-Carboneroa, Marina Nuneza, Ana Marino et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS* 2008, 22:15–21
29. Napoli N, Giannelli G, Parisi CV, Antonaci A, Maddalena G, Antonaci S. Predictive value of early virological response to treatment with different interferon-based regimens plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *New Microbiol.* 2005 Jan;28(1):13-21.
30. Shiffman ML, Chung RT, Hamzeh FM. Time to HCV RNA undetectability supersedes baseline factors in predicting SVR in patients with HCV genotype 1. *J Hepatol.* 2008; 48: A835 .
31. N. Reau, F. M. Hamzeh, E. Lentz, et al. Characterization of nonrapid virologic response patients infected with HCV genotype 1 who may relapse after standard therapy with peginterferon plus ribavirin *Journal of Viral Hepatitis*, 2012, 19, 94–102
32. Craxi A, Koutsounas S, Ogurtsov P, et al. Peginterferon alfa-2b plus weight-based ribavirin for 24 weeks in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 with low viral load who achieve rapid viral response. *J Viral Hepat.* 2012;19:120-125.
33. Katz LH, Goldvaser H, Gafer-Gvili A, Tur-Kaspa R. Extended peginterferon plus ribavirin treatment for 72 weeks versus standard peginterferon plus ribavirin treatment for 48 weeks in chronic hepatitis C genotype 1 infected slow-responder adult patients. *Drugs.* 2010;70:147-65
34. Hartwell D, Jones J, Baxter L et al. Shortened peginterferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *International Journal of Technology Assessment in Health Care.* 2012;4:398-406

35. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38

## 13. ANEXOS

PACIENTES VIRGENES A TRATAMIENTO ANTIVIRAL  
GENOTIPO 1

NOMBRE	AFILIACION	EDAD	GENERO	PESO	TALLA	IMC	GENOTIPO	CV BASAL/LOG	EDAD AL DX	ANT TRANSF

AÑO TRANSF	CIRUGIAS	DROGAS/COCAINA	BIOPSIA	KNODELL	METAVIR	APRI	FORNS	DM2	HEMOFILIA	ERC	HIPOTIROIDI	OTRAS