



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

**“Eficacia de peginterferón más ribavirina en pacientes con
infección crónica por VHC, GT1, mayores de 65 años
comparados con menores de 65 años”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

GERIATRÍA

PRESENTA:

MARÍA ASTRID ROSALES VELÁZQUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JOSE ANTONIO MATA MARIN



CIUDAD DE MÉXICO

2017

R- 2016-3502-2



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MEDICAS
Unidad de educación e investigación

AUTORIZACIÓN

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de educación e investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” Centro
Médico Nacional La Raza

Dr. Elfego Bautista Cortes
Jefe coordinador clínico en educación e investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Daniel Méndez Hernández” Hospital de
Infectología Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge Orozco Gaytán
Profesor titular del curso de especialización en Geriatria
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza” Centro
Médico Nacional La Raza

Dr. José Antonio Mata Marín
Asesor temático principal de tesis
Médico adscrito al servicio de infectología
Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Daniel Méndez Hernández” Hospital de
Infectología Centro Médico Nacional La Raza

Dra. María Astrid Rosales Velázquez
Residente del curso de especialización en Geriatria

No. De protocolo R-2016-3502-2



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **22/01/2016**

M.C. JOSE ANTONIO MATA MARIN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Eficacia de peginterferón más rivabirina en pacientes con infección crónica por VHC, GT1, mayores de 65 años comparados con menores de 65 años.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3502-2

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Antecedentes	6
III.	Material y métodos	15
IV.	Resultados	16
V.	Discusión	22
VI.	Conclusiones	25
VII.	Bibliografía	26
VIII.	Anexos	35

Resumen

TITULO: “Eficacia de peginterferón más ribavirina en pacientes con infección crónica por VHC, GT1, mayores de 65 años comparados con menores de 65 años”

MATERIAL Y MÉTODO.- Se realizó un estudio de casos y controles, de noviembre del 2008 a noviembre del 2015. Se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C tratados en Hospital de Infectología de CMN “La Raza”, mayores de 65 años y menores de esta edad. Se comparó la respuesta viral sostenida, entre ambos grupos. Los datos obtenidos se registraron en SPSS v. 21. Se realizó análisis estadístico, contrastando las medianas obtenidas con U de Mann-Whitney, se calculó razón de momios (RM), se obtuvieron intervalos de confianza al 95% y una $p < 0.05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS.- Se analizaron 156 sujetos, 32 casos y 124 controles, con infección por virus de hepatitis C, genotipo 1, tratados en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”. De los cuales 93 sujetos (59.6%) eran del sexo femenino, la media de edad entre los casos fue de 70.7 años con desviación estándar (\pm) 3.8, para los controles fue de 49 años (\pm 10.41). Los pacientes mayores de 65 años tuvieron una respuesta similar ($P=0.19$), respecto a pacientes menores de 65 años.

CONCLUSIONES.- En nuestro estudio se encontró que la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes con infección por virus de hepatitis C, genotipo 1, con terapia estándar, fue similar en los pacientes ancianos (\geq 65 años), en comparación con los jóvenes.

Palabras clave: Virus hepatitis C, Respuesta viral sostenida, adulto mayor

Abstract

TITLE: "Effectiveness of pegylated interferon plus ribavirin in patients with chronic HCV infection, GT1, over 65 years compared with under 65"

MATERIAL AND METHODS. A case-control study, from november 2008 to november 2015 was conducted, reviewing medical records of patients with diagnosis of chronic infection with hepatitis C virus treated in Infectious Diseases Hospital in CMN La Raza, over 65 and under this age.

SVR between two groups was compared. The data obtained were recorded in SPSS v. 21. Statistical analysis was performed, comparing the medians obtained with Mann-Whitney test, odds ratio (OR) was calculated confidence intervals were obtained at 95% and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS.- A total of 156 subjects were included, 32 cases and 124 controls, infection with Chronic hepatitis C, genotype 1 treated at the Infectious Diseases Hospital "La Raza" National Medical Center were analyzed. Of which 93 subjects (59.6%) were female, the average age among cases was 70.7 years with standard deviation (\pm) 3.8 for controls was 49 years (\pm 10.41). Patients 65 and older had a similar response ($P = 0.19$) compared to patients younger than 65 years.

CONCLUSIONS. In this study, SVR in patients infected with hepatitis C virus, genotype 1, treated with pegylated interferon and ribavarin was similar in elderly patients (≥ 65 years) compared to young people.

Keywords .- Hepatitis C virus, SVR, elderly

Antecedentes

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus con envoltura, ARN monocatenario positivo (de 9,6 Kb), perteneciente a la familia Flaviviridae, genero Hepacivirus (1). Han sido descritos siete genotipos (1-7) , los cuales son diferentes en más del 25% de los nucleótidos de su genoma. El genoma del VHC codifica diez proteínas; tres estructurales (core, E1 y E2), cinco no estructurales (NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5b), y dos situadas entre las proteínas estructurales y no estructurales (p7 y NS2) más similares a las proteínas no estructurales (2, 3)

El ciclo biológico del VHC puede dividirse en tres: 1) anclaje y fusión a la membrana del hepatocito, 2) translación y replicación viral, y 3) ensamblaje y liberación de los virones.

Ya que el VHC esta ligado al metabolismo lipídico, el anclaje y fusión a la membrana del hepatocito, se realiza usando el ciclo natural de las lipoproteinas para entrar en el hepatocito (5). La forma infectante del VHC es la partícula lipoviral (LVP). Esta se ancla a la superficie del hepatocito mediante su unión a dos receptores, los glucosaminoglicanos (GAGs) y el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDLr). La fijación de la LVP por parte de estos receptores se produce mediante la interacción de dos componentes, uno viral (glucoproteínas de membrana E1 y E2) y otro de la VLDL (apo-E).

Dentro del hepatocito, la LVP es degradada en el citoplasma celular, así el virus es liberado, lo que produce la decapsidación viral, y libera la cadena de ARN+ al citoplasma celular (5). Esta cadena se une por el extremo 5' mediante la región de internación al ribosoma (IRES) al ribosoma del retículo endoplasmático (RE) celular. El ribosoma codifica las 10 proteínas del virus (tanto estructurales como no estructurales) produciendo una cadena ARN- y una cadena de poliproteinas víricas (6). En primer lugar, se produce la escisión proteica mediante la acción proteasa de NS3, conformándose estas 10 proteínas liberadas en la membrana del RE donde se forma el complejo replicativo (7). El ensamblaje y liberación, al igual que la entrada del virus, está íntimamente relacionado con el metabolismo lipídico. El core rodea los cuerpos lipídicos (CL), produciendo su redistribución, y hace que

éstos se sitúen alrededor del complejo replicativo viral (8). La NS5A desencadena un mensaje de inicio del ensamblaje del virus.

Esta escisión lipídica contiene el material genético del virus (ARN+), las proteínas víricas y componentes lipídicos conferidos por los CL [9]. De esta forma, está partícula viral entra en la VLDL donde madura. Una vez formada la LVP sale del hepatocito infectado mediante el ciclo normal de la lipoproteína VLDL, como la forma infectante.

La infección por este virus es un problema de salud mundial que afecta a más de 170 millones de personas. Se estima que aproximadamente el 85% de pacientes con infección por el VHC desarrollan enfermedad crónica y hasta un 20% eventualmente desarrollará cirrosis, lo que puede conducir a insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular (HCC), y muerte (10, 11).

Dentro de los factores de riesgo para la infección por VHC en las personas mayores incluyen transfusiones de hemoderivados, el servicio militar, el uso de drogas intravenosas, los tatuajes, la hemodiálisis y el empleo como trabajador de la salud (12). La verdadera prevalencia de la infección por VHC entre los adultos mayores que viven en residencias de ancianos es en gran parte desconocida; sin embargo, los datos de un estudio de cohorte prospectivo incluidos los residentes de tres asilos de ancianos diferentes en Estados Unidos, demostraron que la seroprevalencia de anticuerpos anti-VHC es sorprendentemente alta en esta población (4.5%) (13).

Es importante destacar que los adultos mayores de 65 años de edad con mayor frecuencia se presentan con complicaciones, tales como insuficiencia hepática y cirrosis, como manifestaciones iniciales de la infección por VHC en comparación con los individuos más jóvenes (14).

Al momento del inicio de la infección, la edad avanzada, es un factor importante asociado con el grado de fibrosis, incluso después del género, consumo de alcohol, índice de masa corporal, coinfección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y diabetes (14). La progresión a fibrosis suele ser más rápida, en las personas mayores, independientemente de la duración de la infección (14,15). Los viejos con viremia ARN-VHC son más propensos a tener niveles normales de

ALT que los adultos más jóvenes (46% vs. 10,6%, respectivamente) (16). Aunque el uso de marcadores serológicos de fibrosis en pacientes mayores de 80 años de edad no ha sido validado, datos preliminares sugieren que las características de estas pruebas no se ven afectados por la edad avanzada.

El tratamiento estándar frente al VHC ha ido evolucionando en los últimos 15 años. En primer lugar, el tratamiento con interferón (IFN) en monoterapia, posteriormente la incorporación de ribavirina (RBV) a la terapia con IFN, la sustitución del INF estándar por interferón- pegilado (IFN-Peg) y finalmente el inicio de los agentes antivirales directos (DAA) asociados o libres de interferon.

En México, la pauta estándar de tratamiento frente al VHC es la combinación de IFN-Peg (α -2a a dosis de 180 μ g/semana y α -2b a dosis de 1.5 μ g/kg/semana) mas RBV ajustada a peso (1.000 ó 1.200 mg/día respectivamente para pacientes con <75 kg ó \geq 75 kg) durante 48 semanas (17). Las tasas de RVS alcanzadas con esta pauta en los distintos ensayos clínicos depende del genotipo del VHC, esta oscila entre el 17-46% en pacientes con genotipos 1 ó 4 (17).

El objetivo del tratamiento es conseguir la supresión sostenida de la replicación viral del VHC y que ésta se mantenga de forma indefinida una vez finalizado el tratamiento. Se considera que el tratamiento de un paciente ha conseguido erradicar su infección por VHC cuando la carga viral del VHC permanece indetectable 12-24 semanas después de finalizar el mismo. Esta situación ha sido definida como respuesta viral sostenida (RVS) (18).

Aunque las guías de práctica actuales no establecen un límite de edad para la terapia antiviral, las personas de edad avanzada con infección por el VHC son más propensos a tener contraindicaciones a la terapia antiviral que los adultos jóvenes (19). Además cuentan con una mayor prevalencia de comorbilidades en comparación con los individuos más jóvenes (38% vs. 18%, respectivamente), especialmente cardiovasculares, enfermedades renales, pulmonares y hematológicas que a menudo impiden la terapia anti-VHC en esta población (20).

La hepatitis C sigue siendo un importante problema de salud pública que afecta a aproximadamente el 3% de la población mundial (21). Según la Organización

Mundial de la Salud, se estima que 170 millones de personas tienen hepatitis C crónica. (21).

Los factores de riesgo asociados más importantes son el abuso de drogas intravenosas y la transfusión de productos sanguíneos antes del establecimiento del tamizaje para la detección de la infección por VHC en los bancos de sangre; sin embargo, una gran proporción de casos permanecen aún esporádicos (22,23). Tanto la frecuencia de la infección por VHC como los factores de riesgo pueden variar según la población considerada, encontrándose zonas del mundo con una prevalencia inferior al 1% y otras como en Egipto cuya prevalencia es superior al 20% (23, 24).

En los Estados Unidos la prevalencia de la infección por el VHC es de 1.8%, que corresponde a 3.9 millones de norteamericanos afectados (25). Los principales factores de riesgo en esta población es el uso de drogas intravenosas ilegales, hábitos sexuales de alto riesgo (promiscuidad sexual, etc.), pobreza y educación limitada, entre otros.

En México, la prevalencia de la infección por VHC se estima que es de alrededor del 1% (26), lo que daría cuenta de 1 millón de mexicanos afectados, siendo la transfusión de productos sanguíneos el principal factor de riesgo (27)

En varios países, la prevalencia de la infección por hepatitis C (VHC) tiende a ser mayor en la vejez. De acuerdo con un estudio que incluyó a 21,241 participantes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III (NHANES III), la prevalencia de anticuerpos contra el VHC positivo se encontró que era del 0.9% y del 1.0% en los sujetos que estaban en el grupo de edad de 60 a 69 y ≥ 70 años respectivamente (28). En Europa, algunos estudios han demostrado que la proporción de individuos infectados por VHC con genotipo 1, aumenta con la edad, 57% en los adultos de edad <65 años, 72% en los 65 a 80 años de edad, y 84% en los adultos mayores de 80 años de edad (16).

En algunos países industrializados, como Japón e Italia, la prevalencia de la infección por VHC se caracteriza por un aumento con la edad (29, 30). En Estados Unidos, una encuesta reciente mostró una prevalencia de anti-VHC de 0.9% en las personas ≥ 60 años de edad (31). En México, la prevalencia de infección por VHC

en la población en general es de aproximadamente 1.4% y este número aumenta con la edad, hasta un máximo en los pacientes ≥ 60 años o más; se ha encontrado el genotipo 1 como el más prevalente (32).

La infección por virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de la enfermedad hepática crónica. Se estima que aproximadamente el 85% de pacientes con infección por el VHC llegan a desarrollar enfermedad crónica y hasta un 20% eventualmente desarrollará cirrosis, lo que puede conducir a insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular (HCC), y muerte (33, 34).

Algunos estudios han demostrado que el tiempo de adquisición del VHC por transfusión, a desarrollo de cirrosis es más rápido en personas mayores de 50 años que en menores de 50 años, 9.8 años vs. 23.6 años respectivamente (35, 36). En otro análisis el tiempo medio desde la edad de la infección a la aparición de la cirrosis fue de 33 años en pacientes que adquirieron la infección por VHC a la edad de 21 a 30 años y se disminuyó hasta los 16 años en los pacientes que tenían la infección después de los 40 años ($p = 0,001$)(35). El tiempo medio desde la edad de transfusión de sangre para el desarrollo de carcinoma hepatocelular fue de 14.7 años en los pacientes que tenían una transfusión de sangre a los 50 años o más y 31.5 años en los que tuvieron una transfusión de sangre antes de los 50 años (36).

En Japón se describió un intervalo significativamente más corto entre el momento de la transfusión de sangre y el diagnóstico de VHC asociada a carcinoma hepatocelular si la transfusión de sangre se recibió a una edad mayor (37).

La fibrosis hepática es otra complicación importante de la infección crónica por el VHC. Poynard et al, evaluaron la progresión de la fibrosis hepática en 2,313 pacientes con infección por VHC que no fueron tratados, en este grupo de pacientes, la progresión a todas las etapas de fibrosis incluyendo F1, F2, F3 y F4 fue más rápida en los pacientes que tenían más de 50 años de edad (38). Dado el curso acelerado de la infección por VHC en los viejos, se recomienda que los pacientes con VHC deben ser identificados y tratados oportunamente (38).

Existen pocos estudios clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con hepatitis C crónica. Una de las principales razones de esto podría ser la exclusión

de los sujetos mayores de 75 años de edad en estudios clínicos relacionados con la infección por VHC (39, 40). Otras razones para la exclusión de los participantes de mayor edad podrían ser el aumento de condiciones de comorbilidad, y el miedo de enfrentarse a más efectos adversos durante el tratamiento del VHC.

Bresci et al, compararon la respuesta al tratamiento de pacientes con infección por VHC mayores de 65 años contra menores de 65 años. Cada grupo recibió interferón alfa-2b durante 6 meses (20). No hubo diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta a la terapia en cada grupo ($p = 0.85$) (41).

Según un estudio realizado en Japón, la respuesta a la monoterapia con interferón fue de 26% en los pacientes que tienen ≥ 60 años y no significativamente diferente en comparación con los pacientes que tenían menos de 60 (42). Van Thiel et al, evaluaron pacientes mayores de 65 años, tratados con interferón tres veces a la semana durante 6 meses, y compararon sus tasas de respuesta con pacientes con VHC con edad media de 44 años. Las tasas de respuesta de terapia fueron 32% y 28% en el grupo de tratamiento y control, respectivamente; los autores informaron que la severidad de la enfermedad no fue diferente entre los grupos (43).

Alessi et al, evaluaron la efectividad del tratamiento del VHC (RVS) y la respuesta a largo plazo que se definió como niveles indetectables de ARN del VHC en suero durante 14 a 82 meses de período de seguimiento. Las tasas de respuesta a largo plazo en el grupo de edad avanzada fue de 8% en comparación con 13% en el grupo de menor edad (44).

A partir de un estudio retrospectivo de Japón, que incluyó 84 pacientes que eran mayores de 65 años, las tasas de RVS fueron reportados como el 35,7% de los pacientes que recibieron monoterapia con IFN; sin embargo, la principal limitación en este estudio fue la falta de un grupo controlado (45).

Honda et al, compararon la efectividad de tratamiento con interferón más ribavirina, entre 66 pacientes que tenían 60 años o más y 154 pacientes menores de 60 años. Las tasas de RVS fueron casi idénticos en pacientes de 60 años o más y los pacientes menores de 60 años es del 31,8% y 38,3%, respectivamente ($p = 0.35$) (46).

Floreani et al, estudiaron la respuesta a tratamiento con peginterferón más ribavirina en 66 pacientes con una edad media de 70.2 años y en 66 pacientes con una edad media de 45.2 años (grupo de control). Los pacientes fueron agrupados por género, genotipo del VHC, la carga viral, el grado y el estadio de fibrosis; los pacientes recibieron interferón pegilado alfa-2b 1,5 µg / kg semanal y ribavirina 10.6 mg / kg al día durante 6 a 12 meses, dependiendo de su genotipo; las tasas de RVS fueron significativamente menores en el grupo de personas de edad avanzada en comparación con el grupo control (45.5% vs. 69.7%; $p = 0,02$) (47).

Según un análisis multivariado retrospectivo en Italia, las probabilidades de tener una RVS fue significativamente menor en los pacientes mayores de 40 años (48, 49).

Otro estudio de Francia no mostró ninguna diferencia significativa en las tasas de RVS entre los grupos de edad y controlados ($p = 0.13$) (50).

En Latino-América y países en vías en desarrollo la terapia estandar disponible para tratamiento de infección por VHC es PEG-IFN mas RBV.

El tratamiento estándar para hepatitis C crónica en México, principalmente en las instituciones de salud, es una combinación de PEG-IFN y RBV (51). En varios ensayos, multicéntricos, aleatorizados, este tratamiento combinado ha alcanzado tasas globales de respuesta viral sostenida (RVS), definida como un nivel de RNA VHC indetectable a las 24 semanas, de 46% en los pacientes con infección por el VHC genotipo 1, y en el 82% en los casos de genotipo 2 y 3 (52). En estos, la edad avanzada se asoció con una peor respuesta al tratamiento; sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que la edad no es un factor predictor para lograr la RVS, cuando se tienen en cuenta factores de confusión relevantes, como cirrosis, carga viral alta o experiencia a tratamiento (53).

Tomando en cuenta que, en países industrializados, la expectativa de vida es de los 78.4 años, y la prevalencia de infección por VHC, ha ido en aumento en pacientes mayores de 65 años, además de la rápida progresión a cirrosis, es de suma importancia valorar tratamiento.

En nuestra población, se desconoce si una menor RVS se asocia con el envejecimiento y si la efectividad de PEG-IFN en combinación con RBV en pacientes con hepatitis C crónica mayores de 65 años es la misma o disminuye, en comparación con pacientes menores de 65 años de edad.

Material y métodos

El objetivo del estudio fue comparar la efectividad de terapia combinada con peginterferón más ribavirina en pacientes mayores de 65 años con menores de 65 años con infección por VHC crónica.

El estudio se realizó en el Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, de noviembre del 2008 a noviembre del 2015. Para tal fin se realizó un estudio tipo casos y controles, retrospectivo.

Se realizó el análisis estadístico en 3 fases.

Univariado: Se calcularon frecuencias simples y proporciones para variables cualitativas, se obtuvieron medidas de resumen para variables cuantitativas, probadas estadísticamente por medio de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Bivariado: Se contrastaron las medianas obtenidas con U de Mann-Whitney, se calculó razón de momios (RM), se obtuvieron intervalos de confianza al 95% y $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativa.

Multivariado: Se realizó regresión lineal múltiple con aquellas variables predictoras de la respuesta esperada y un análisis de regresión logística no condicionada con aquellas variables explicativas del fenómeno de interés para desarrollar modelos estadísticos que expliquen la enfermedad.

Resultados

Se analizaron 156 sujetos, 32 casos y 124 controles, con infección por virus de Hepatitis C crónica tratados en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Se analizaron 156 sujetos, 32 casos y 124 controles, 93 sujetos (59.6%) eran del sexo femenino, la media de edad entre los casos fue de 70.7 años con desviación estándar (\pm) 3.8, para los controles fue de 49 años (\pm 10.41), la mediana de carga viral inicial en los casos fue de 472,101 con rango intercuartilar (RIC) de 208,500 – 1,028,500, para los controles fue de 574,476 con RIC (182,750-1,245,000), la mediana del logaritmo inicial de la infección por hepatitis C en casos y controles fue de 5.6 RIC(5.0-6.1) (Tabla 1).

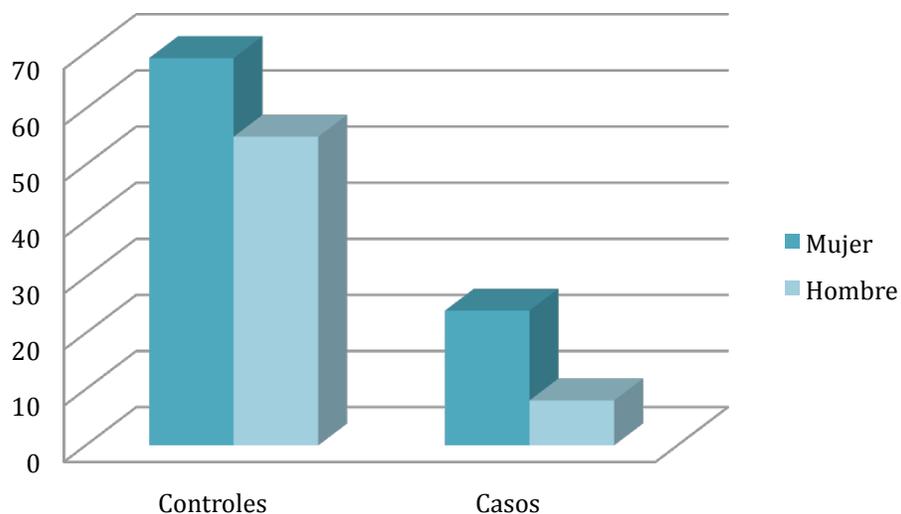
Al analizar de forma bivariada la asociación de algunas variables con respecto de la respuesta al tratamiento entre el grupo de jóvenes y de viejos el sexo femenino tuvo una razón de momios (RM) de 2.82 (IC95% 1.18-6.73) $p=0.01$ con respecto de los masculinos, mayores de 65 años. En cuanto a genotipo, el 1a, tuvo una RM de 1.24, (IC95% 0,56-2,73) $p=0.58$, respecto a 1b.

Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	Mediana	RIC	p
Edad			
Casos	70	(68-73)	<0,001 [†]
Controles	51	(45-58)	
Carga viral inicial			
Casos	472101,0	(208,500-1,028,500)	0,765 [‡]
Controles	574476,0	(182,750-1,245,500)	
Logaritmo inicial			
Casos	5,6	(5.0-6.1)	0,767 [‡]
Controles	5,6	(5.0-6.1)	

[†]U de Mann-Whitney

Figura 1. Distribución de pacientes por sexo y status de caso y control.



El tratamiento con Peginterferón alfa 2a tuvo una RM de 1.06 (IC95% 0.48-2.31) $p=0.51$, con respecto de los que no recibieron este tratamiento al ser mayores de 65 años, abandonar el tratamiento tuvo una RM de 2.26 (IC95% 0.18-17.75) $p=0.85$, el no tener una RVS a las 12 semanas tuvo una RM de 1.5 (IC95% 0.69-3.25) $p=0.19$ con respecto de los que tuvieron RVS en semanas posteriores en el grupo de 65 años. (Tabla 2).

Se realizó posteriormente un análisis de regresión logística no condicional para identificar el aumento en los patrones virológicos y bioquímicos de los sujetos por año de edad, la carga viral tuvo una OR de 1.04 con intervalos de confianza al 95% (IC95%) de 0.64 a 2.15 $p=0.45$, no se identificó un patrón de gradiente conforme las semanas de seguimiento del paciente se incrementaban a las 72 semanas la carga viral tuvo una OR de 0.87 (IC95% 0.64-1.27) $p=0.45$, el logaritmo a las 24 semanas tuvo OR = 1.11 (IC95% 0.89-1.75) $p=0.68$, la hemoglobina muestra un gradiente negativo ya que las 48 semanas tuvo OR=0.32 (IC95% 0.47-1.91) y a las 72 semanas OR = 0.53 (IC95% 0.09-6.24), las enzimas hepáticas (AST, ALT) no muestran un gradiente biológico conforme incrementan las semanas de seguimiento del sujeto. (Tabla 3).

Tabla 2. Análisis bivariado de factores que pueden modificar la respuesta del paciente con la edad

Variables	Casos n(%)	Controles n(%)	RM	IC95%	P
Sexo					
Mujer	24(75)	69(56)	2,82	(1,18-6,73)	0,01
Hombre	8(25)	55(44)	1,0		
Genotipo					
1a	13(41)	57(46)	1.24	(0,56-2,73)	0,58
1b	19(59)	67(54)	1		
Tipo de tratamiento					
Peg interferón alfa 2a	17(53)	64(52)	1,06	(0,48-2,31)	0,51
Peg interferón alfa 2b	15(47)	60(48)	1		
Abandono del tratamiento					
Si	0(0)	2(2)	2,26	(0,18-17,75)	0,85‡
No	32(100)	122(98)	1		
RVS					
No	17(53)	53(43)	1,5	(0,69-3,25)	0,19
Si	15(47)	71(57)	1		
Trombocitopenia					
Si	0(0)	7(6)	0,72	(0,12-3,71)	0,94‡
No	32(100)	117(94)	1		
Anemia					
Si	9(28)	27(22)	1,43	(0,60-3,40)	0,29
No	23(72)	97(78)	1		
Depresión					
Si	1(3)	2(2)	2,33	(0,29-18,33)	0,5‡
No	31(97)	122(98)	1		

†Chi cuadrada. P<0.005

‡Prueba exacta de Fisher

Finalmente se realizó un análisis multivariado con aquellas variables explicativas del fenómeno de interés, por medio de regresión logística no condicionada, el sexo femenino tuvo una razón de momios ajustada (RMa) de 0.41 (IC95% 0.16-1.02) p=0.06, el genotipo 1a tuvo una RMa de 1.27 (IC95% 0.54-2.98) p=0.58, la anemia como complicación tuvo una RMa 1.3 (IC95% 0.5-3.32) p=0.59, y la depresión tuvo una RMa 1.78 (IC95% 0.14-22.2) p=0.65. (Tabla 4)

Tabla 3. Regresión logística no condicional sobre la respuesta a la enfermedad por cada año de edad.

	OR‡	IC95%	pt
Carga Viral			
Inicial	1,00		
4 semanas	1,04	(0,64-2,15)	
8 semanas	0,90	(0,75-1,97)	
12 semanas	1,00	(0,50-2)	
24 semanas	1,00	(0,47-1,75)	0,45
48 semanas	0,98	(0,65-1,79)	
72 semanas	0,87	(0,64-1,27)	
Logaritmo			
Inicial	1,00		
4 semanas	0,90	(0,18-1,54)	
8 semanas	1,14	(1-1,03)	
12 semanas	0,96	(0,13-3,93)	0,68
24 semanas	1,11	(0,89-1,75)	
Hemoglobina			
Basal	1,00		
48 semanas	0,72	(0,47-1,91)	
72 semanas	0,53	(0,09-6,24)	0,49
Hematocrito			
Basal	1,00		
24 semanas	0,76	(0,33-0,90)	
48 semanas	0,55	(0,21-0,80)	<0.001
72 semanas	0,36	(0,19-0,49)	
Plaquetas			
Basal	1,00		
24 semanas	0,54	(0,37-0,79)	
48 semanas	0,37	(0,23-0,84)	<0.001
72 semanas	0,17	(0,12-0,45)	
Tiempo de protrombina			
Basal	1,00		
24 semanas	0,36	(0,37-1,37)	
48 semanas	2,16	(1,19-4,01)	0,45
72 semanas	1,58	(0,78-3,23)	
Tiempo parcial de tromboplastina			

Basal	1,00		
24 semanas	0,39	(0,30-1,05)	<0.001
72 semanas	0,69	(0,38-1,23)	
AST			
Basal	1,00		
48 semanas	0,26	(0,17-1,15)	0,59
72 semanas	4,57	(1,51-10,25)	
ALT			
Basal	1,00		
24 semanas	0,31	(0,25-0,99)	0,51
72 semanas	1,99	(1,01-2,92)	
Bilirrubina Total			
Basal	1,00		
24 semanas	0,72	(0,45-1,75)	0,2
48 semanas	1,46	(1,19-2,41)	
72 semanas	2,44	(1,03-6,84)	
Bilirrubina Directa			
Basal	1,00		
24 semanas	0,44	(0,33-1,00)	0,06
72 semanas	3,25	(1,45-5,20)	
Albúmina			
Basal	1,00		
24 semanas	2,17	(1,79-3,12)	<0.001
72 semanas	1,19	(0,79-1,37)	

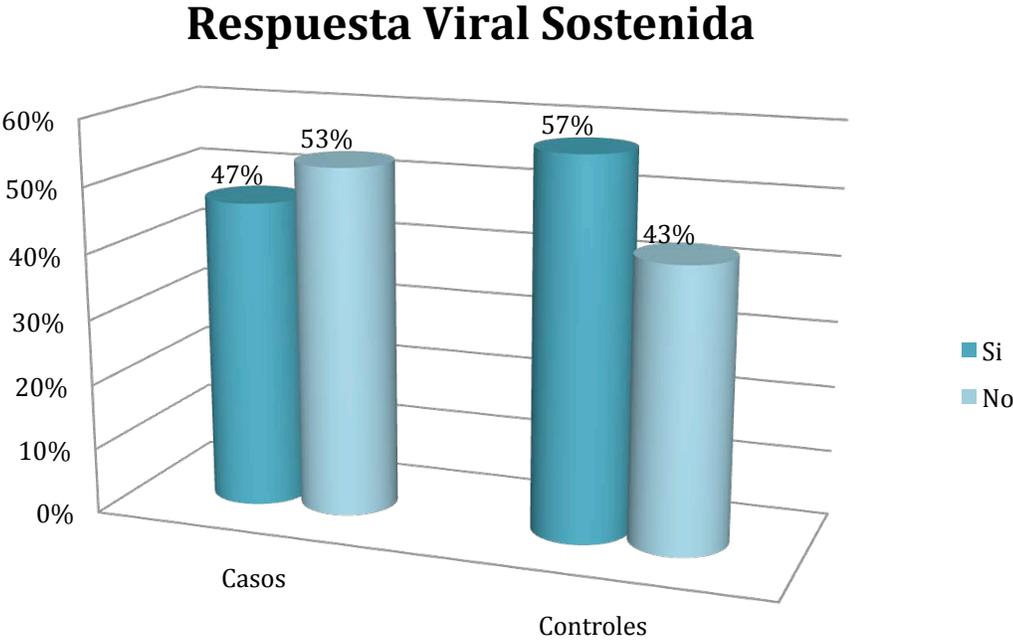
‡Razón de momios

†Chi cuadrada de tendencia

Tabla 4. Regresión logística condicionada sobre el efecto de algunas variables en la respuesta al tratamiento

Variables	OR	IC95%	p
Sexo femenino	0,41	(0,16-1,02)	0,06
Genotipo 1a	1,27	(0,54-2,98)	0,58
Uso de pegIFN alfa 2a	0,75	(0,33-1,72)	0,5
24 semanas de tratamiento	1,35	(0,58-3,16)	0,48
Anemia	1,3	(0,5-3,32)	0,59
Depresión	1,78	(0,14-22,2)	0,65

Figura 2. Comparativo de la respuesta viral sostenida entre casos y controles.



Discusión

En muchos países industrializados, así como en México, la prevalencia de infección por VHC, ha ido en aumento en la vejez, sin embargo, en nuestro país no existe evidencia de la efectividad del tratamiento con peginterferón más ribavirina en pacientes mayores de 65 años.

Sabiendo que esta población se encuentra en riesgo por su rápida progresión a cirrosis, mayor incidencia de hepatocarcinoma (18,19) y el aumento en la expectativa de vida, es importante conocer la efectividad de la terapia estándar, con fin de ofrecer un tratamiento eficaz y seguro a este grupo etéreo.

En nuestro estudio se confirma, que los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) con VHC, genotipo 1, con terapia estandar, mostraron una RVS, similar respecto a los pacientes jóvenes (<65 años).

Esto concuerda con un estudio reciente realizado por Nishikawa H et al, el cual informó que no había diferencia significativa en la tasa de respuesta virológica sostenida entre los pacientes más jóvenes y pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), (41,5% frente a 40,7%, $p = 0,899$) (55). También Sinn et al. Mostró que los pacientes de mayor edad tenían una tasa de RVS , comparable con los pacientes jóvenes (80%, 73% y 75% para <50 años, 50-59 años y ≥ 60 años) (56).

Respecto a algunas variables relacionadas con la respuesta viral sostenida, como sexo femenino, anemia, genotipo 1a, y la depresión, no tuvieron asociación significativa. Honda et al. informó que además del genotipo, las pacientes mayores de sexo femenino, tenían menos probabilidades de alcanzar RVS que los pacientes masculinos (46).

Es esperado que los pacientes de edad avanzada experimenten efectos adversos y peor adherencia al tratamiento (56), nuestro estudio mostró que los ancianos tenían mayor incidencia de anemia. Como varios autores han comentado la incidencia de anemia hemolítica debido a la ribavirina aumenta con la edad (23, 24) y la reducción de dosis o la interrupción ribavirina parece ser más frecuente en pacientes de 55 años o más (15, 17, 23). Se recomienda reducir la dosis

cuando el nivel de hemoglobina <10 g / dl, y suspender cuando la concentración de hemoglobina disminuya a <8.5 g/dl (7).

Respecto a modificación de dosis, no contamos con registros en expedientes, sin embargo hay que tener en cuenta que la ribavirina se excreta por el riñón, por lo que el riesgo de reacciones tóxicas de este fármaco puede ser mayor en los pacientes de edad avanzada, debido a los cambios fisiológicos del envejecimiento, tales como la disminución de filtración glomerular (14). Por lo tanto, la ribavirina debe administrarse con precaución a pacientes de edad avanzada, comenzando en el extremo inferior de la dosificación.

También la preexistencia de enfermedades crónicas puede contribuir al aumento de los efectos secundarios, en los pacientes ancianos infectados por VHC, tratados con antivirales (15, 21-23). Sin embargo encontramos mayor incidencia de trombocitopenia en pacientes jóvenes (< 65 años), así como abandono de tratamiento.

Es importante tener en cuenta, que las decisiones de tratamiento para los pacientes de edad avanzada deben ser individualizados, tomando en cuenta la gravedad de la enfermedad hepática, para efectos adversos graves, y probabilidad de respuesta a tratamiento, y la condiciones comórbidas.

La terapia está contraindicada para los pacientes con disminución de la esperanza de vida, debida a insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes o hipertensión mal controlada (5-7).

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, en primer lugar, el número de ancianos fue baja. En segundo lugar, se trató de un estudio retrospectivo.

En nuestro análisis multivariado, no se encontraron factores que contribuyan a una RVS en pacientes de edad avanzada.

En tercer lugar, nuestra investigación se limitó a registros médicos. Por lo tanto, debemos interpretar los resultados con cautela.

Creemos que este estudio ofrece información valiosa con respecto a la terapéutica en los pacientes ancianos, ya que estos son considerados y sometidos a

tratamiento con menos frecuencia. Las pautas de tratamiento actual no sugieren un límite de edad para la terapia antiviral.

No obstante las decisiones de tratamiento para los pacientes de edad avanzada deben ser individualizadas.

Conclusiones

Los pacientes ancianos con infección crónica por el VHC han sido una población poco estudiada debido a varios factores, exclusión, miedo a efectos adversos relacionados con la terapia del VHC, comorbilidades y factores de riesgo del envejecimiento.

En nuestro estudio se encontró que la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes con infección por virus de hepatitis C, genotipo 1, con terapia estándar, fue similar en los pacientes ancianos (≥ 65 años), en comparación con los jóvenes.

Sin embargo hay una necesidad de ensayos controlados en pacientes con infección por VHC, mayores de 65 años de edad, para evaluar mejor la seguridad y efectividad del tratamiento. Además, de estudios epidemiológicos para evaluar mejor la prevalencia así como los factores de riesgo de la infección crónica por el VHC en este grupo etareo. Aunque el uso de los nuevos agentes antivirales directos hace ya poco probable el uso de peginterferón más ribavirina en la población general y mayor aún en los pacientes ancianos.

En consecuencia, sugerimos la terapia estándar, podría ser considerada para pacientes de edad avanzada, con prudente seguimiento de eventos adversos.

Bibliografía

1. Ashfaq AU, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology*. 2011;11:8-161.
2. Lohmann V, Koch JO, Bartenschlager R. Processing pathways of the hepatitis C virus proteins. *J Hepatol*. 1996;24:11-9
3. Penin, F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39:5-19.
4. Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol Cell*. 2009;102:63-74.
5. Machlin ES, Sarnow P, Sagan SM. Masking the 5' terminal nucleotides of the hepatitis C virus genome by an unconventional microRNA-target RNA complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(8):3193-8.
6. El-Hage N, Luo G. Replication of hepatitis C virus RNA occurs in a membrane-bound replication complex containing nonstructural viral proteins and RNA. *J Gen Virol*. 2003;84:2761-9
7. Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Bienz K, Moradpour D.. Identification of the hepatitis C virus RNA replication complex in Huh-7 cells harboring subgenomic replicons. *J Virol*. 2003;77:5487-92.
8. Popescu CI, Rouille Y, Dubuisson J. Hepatitis C virus assembly imaging. *Viruses*. 2011;3:2238-54
9. Miyanari Y, Atsuzawa K, Usuda N, Watashi K, Hishiki T, Zayas M, Bartenschlager R, Wakita T, Hijikata M, Shimotohno K. The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol*. 2007;9:1089-97
10. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2000;132:296-305.

11. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:558-67
12. Brind AM, Watson JP, James OF, Bassendine MF. Hepatitis C virus infection in the elderly. *QJM.* 1996;89:291-6
13. Chien NT, Dundoo G, Horani MH, Osmack P, Morley JH, Di Bisceglie AM. Seroprevalence of viral hepatitis in an older nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1110-3.
14. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, Ratziu V, Poynard T. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1260-7.
15. Tsui JI, Currie S, Shen H, Bini EJ, Brau N, Wright TL; VA HCV-001 Study Group. Treatment eligibility and outcomes in elderly patients with chronic hepatitis C: results from the VA HCV-001 study. *Dig Dis Sci.* 2008;53:809-14.
16. Monica F, Lirussi F, Pregun I, Vasile F, Fabris L, Okolicsanyi L. Hepatitis C virus infection in a resident elderly population: a 10-year follow-up study. *Dig Liver Dis.* 2006;38:336-40.
17. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-74.
18. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS; IDEAL Study Team. Peginterferón Alfa- 2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
19. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19:1-46.

20. Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, Osawa T, Kita K, Ando M, Shimoe T, Takaguchi K, Hashimoto N, Kobatake T, Tomita M, Kawaguchi M, Kobashi H, Sakaguchi K, Shiratori Y. Limitation of combination therapy of interferon and ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:54-63.
21. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009;29:74-81..
22. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1996;334:1691-6.
23. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003;362:2095-100.
24. Memom MI, Memom MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat*. 2002;9:84-100.
25. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999;341:556-62.
26. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sánchez-Ávila F, Poo JL, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol*. 2004;3:30-3.
27. Tellinghuisen TL, Evans MJ, von Hahn T, You S, Rice CM. Studying hepatitis C virus: making the best of a bad virus. *J Virol*. 2007;81:8853-67.
28. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61:S45-57.
29. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, Costantino A, Kondili LA, Menniti-Ippolito F, Caroleo B, Costa C, Griffo G, Loiacono L, Pisani V, Focà A, Piazza M. Prevalence, risk factors, and

genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: A communitybased survey in southern Italy. *Hepatology*. 1997;26:1006-11.

30. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imperato M, Filippini P. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: A multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol*. 2005;75:522-7.

31. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006;144:705-14.

32. Panduro Arturo, Escobedo Meléndez Griselda, Fierro Nora A, Ruiz Madrigal Bertha, Alfonso Zepeda-Carrillo Eloy, Román Sonia. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Méx* 2011; 53:37-45.

33. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009; 49:1335-74.

34. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.

35. E. Minola D, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, Fraquelli M, Paggi S, Conte D. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. *Blood*. 2002;99:4588-91.

36. M.J. Tong N.S, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL . Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*. 1995;332:1463-6.

37. Ohishi W, Kitamoto M, Aikata H, Kamada K, Kawakami Y, Ishihara H, Kamiyasu M, Nakanishi T, Tazuma S, Chayama K. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38:894-900.

38. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001;34:730-9
39. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, Wright TL, Mody SH, Tang KL, Goon BL, Bowers PJ, Leitz G, Afdhal NH; PROACTIVE Study Group. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV- infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004;40:1450-8.
40. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ; Proactive Study Group. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126:1302-11.
41. Bresci G, Del Corso L, Romanelli AM, Giuliano G, Pentimone F. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:857-62.
42. Horiike N, Masumoto T, Nakanishi K, Michitaka K, Kurose K, Ohkura I, Onji M. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10:246-9.
43. Van Thiel DH, Friedlander L, Caraceni P, Molloy PJ, Kania RJ. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50:M330-3.
44. Alessi N, Freni MA, Spadaro A, Ajello A, Turiano S, Migliorato D, Ferrà O. Efficacy of interferon treatment (IFN) in elderly patients with chronic hepatitis C. *Infez Med*. 2003;11:208-12.
45. Koyama R, Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Akuta N, Someya T, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kumada H. Efficacy of interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2006;49:121-6.

46. Honda T, Katano Y, Urano F, Murayama M, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Efficacy of ribavirin plus interferon-alpha in patients aged ≥ 60 years with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:989-95.
47. Floreani A, Minola E, Carderi I, Carderi I, Ferrara F, Rizzotto ER, Baldo V. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C?. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:549-50.
48. Antonucci G, Longo MA, Angeletti C, Vairo F, Oliva A, Comandini UV, Tocci G, Boumis E, Noto P, Solmone MC, Capobianchi MR, Girardi E. The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1383-91.
49. Nudo CG, Wong P, Hilzenrat N, Deschênes M. Elderly patients are at greater risk of cytopenia during antiviral therapy for hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2006;20:589-92
50. Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, Ratziu V, Poynard T. Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1260-7.
51. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C, México: Secretaria de Salud; 2009.
52. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
53. Pascal Frei, Leucht AK, Held U, Kofmehl R, Manser CN, Schmitt J, Mertens J, Rau M, Baur K, Gerlach T, Negro F, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Dufour JF, Müllhaupt B, Geier A; Swiss Hepatitis C Cohort Study Group. Elderly age is not a negative predictive factor for virological response to therapy with pegylated interferon-a and ribavirin in chronic hepatitis C virus patients. *Liver Int*. 2014;34:551-7.

54. Kainuma M, Furusyo N, Kajiwara E, Takahashi K, Nomura H, Tanabe Y, Satoh T, Maruyama T, Nakamuta M, Kotoh K, Azuma K, Shimono J, Shimoda S, Hayashi J; Kyushu University Liver Disease Study Group. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for older patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010;16:4400-9.

55. Nishikawa Hiroki, Iguchi Eriko, Koshikawa Yorimitso, Ako Soichiro, Inuzuka Tadashi, Takeda Haruhiko, Nakajima Jun, Matsuda Fumihiko, Sakamoto Azusa, Henmi Sinichiro, Hatamaru, Keiichi, Ishikawa Tetsuro, Saito Sumio, Kita Ryuichi, Kimura Toru and Osaki Yukio. The effect of pegylated interferon-alpha2b and combination therapy for chronic hepatitis C infection in elderly patients. *BMC Research Notes* 2012, 5:135

56. Sinn DH1, Shin SR, Kil JS, Kim J, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. Efficacy of peg-interferon- α -2a plus ribavirin for patients aged 60 years and older with chronic hepatitis C in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26:469-76

ANEXOS:

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 1 NORTE DEL DF
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD**

TITULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

“Eficacia de peginterferón más ribavirina en pacientes con infección crónica por VHC, GT1, mayores de 65 años comparados con menores de 65 años”

HOJA DE REGISTRO DE DATOS

PACIENTE NÚMERO			
NOMBRE			
AFILIACION			
EDAD			
GENOTIPO			
CARGA VIRAL			
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA			
COMPLICACIONES	SI	NO	OBSERVACIONES
ANEMIA			
TROMBOCITOPENIA			
DEPRESIÓN			
EFFECTOS ADVERSOS A TRATAMIENTO			