



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION

“SALVADOR ZUBIRAN”

ENFERMEDAD GRASA NO ALCOHOLICA DEL HÍGADO EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL COMBINADO EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C GENOTIPO 1

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A

JOSÉ LUIS GONZALES JORDÁN

ASESOR DE TESIS:

DRA. NORMA O. URIBE URIBE



México, D.F.

Agosto 2007



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.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”

Dr. Arturo Ángeles Ángeles.
Jefe del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubiran”

Dra. Norma Ofelia Uribe Uribe
Médico Adscrito a Anatomía Patológica
Asesor de Tesis

ÍNDICE

	Página
I. Marco teórico	2
Generalidades	2
Vías de transmisión del VHC	2
Mecanismos patogénicos	3
Biopsia hepática	4
Esteatosis hepática e infección por VHC	5
Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC	6
II. Justificación	9
III. Objetivos	10
IV. Hipótesis	10
V. Material y Métodos	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión	12
Criterios de eliminación	13
Evaluación histológica	14
Análisis de la información	14
VI. Resultados	15
Datos demográficos y de laboratorio	15
Resultados histopatológicos	15
VII. Discusión	24
VIII. Conclusiones	27
Definiciones operacionales	28
Referencias	29

I. Marco teórico

Generalidades

El virus de la hepatitis C (VHC) se identificó al final de la década de los ochenta y hasta la actualidad se reconoce mundialmente como el causante principal de hepatitis crónica y de transplante hepático en adultos.

Se calcula que aproximadamente 150 millones de individuos están infectados con VHC y se sospecha que 3% de la población mundial sufre de esta infección, cifra 5 veces mayor a la informada en sujetos VIH positivos.^{1, 2} En los Estados Unidos la infección por VHC es responsable de aproximadamente 10,000 muertes al año. La infección subclínica dificulta determinar la prevalencia real de infección por virus C y resalta la variación en las cifras informadas por país. En Inglaterra se estimó en 0.01%-0.1% que representan cifras bajas comparativamente a las informadas en Egipto donde fluctuaron entre 17%-26%.³ En México, se calcula que el 0.7% de la población se encuentra infectada con virus C.⁴

El VHC corresponde al género de los Hepacivirus de la familia Flaviviridae, el cual mide 50 nm y tiene envoltura lipídica. El genoma viral está compuesto por una cadena simple de RNA con aproximadamente 9400 nucleótidos, que codifican proteínas estructurales, core, glicoproteínas de la envoltura así como proteínas no estructurales encargadas de la adhesión a la membrana celular, proteasas y RNA polimerasa. Además tiene regiones no codificantes constantes entre distintas cepas así como regiones hipervariables que codifican proteínas de envoltura, responsables de la evasión viral a la respuesta inmune del huésped. Esta heterogenicidad viral ha permitido identificar al menos 6 genotipos y 50 subtipos del VHC de los cuales los subtipos 1a, 1b, 2a y 2b son los más frecuentes.⁵

Vías de transmisión del VHC

La vía de infección del VHC se logra identificar en 90% de los casos, en el porcentaje restante la ruta de infección se desconoce y se clasifica como esporádica o adquirida en la comunidad.⁶ El riesgo de infección depende de las diferentes vías de transmisión, de las cuales la más frecuente es el uso de drogas intravenosas. En los estudios realizados en consumidores de drogas intravenosas la frecuencia de la infección varió del 70%-90% principalmente en

aquellos con período >3 años de adicción.^{3, 7} Se estima que el riesgo de transmisión por transfusión de derivados hemáticos corresponde a 0.001% por unidad de sangre transfundida, debido a la mayor sensibilidad de los exámenes de detección del virus C utilizados a partir de 1992. Sin embargo, los resultados divergentes de las pruebas de detección han demostrado que la seroprevalencia global del VHC en donadores de sangre fluctúa entre 0.4% y 19.2%.

La detección clínica inicial de la infección por virus C se basa en la prueba de ELISA con alta sensibilidad y especificidad. Los casos positivos se confirman por medio de los ensayos con inmunoblot recombinante (RIBA), Western Blot (WB) o reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR).^{3, 8, 9}

Los pacientes sometidos a trasplante de órgano son también vulnerables a la infección por VHC, pero sin poderse definir el porcentaje de sujetos infectados directamente por el órgano transplantado o productos hemáticos administrados durante y después del procedimiento quirúrgico. Esto se debe a la variación en el tipo de prueba diagnóstica, la cual influye en la detección de donadores seropositivos. Otros grupos de riesgo son niños nacidos de madres infectadas con virus C, pacientes en hemodiálisis crónica y trabajadores de la salud en contacto con hemoderivados.

La infección aguda por VHC es asintomática en 70%-80% de los pacientes, y dificulta tener cifras exactas de los síntomas iniciales asociados a esta infección. La tasa de progresión a enfermedad crónica está influida por el género, la edad del paciente al momento de la infección, la raza y la respuesta inmune al virus. Sin embargo, 85% de los pacientes evolucionan a infección crónica con un curso lento, progresivo y fluctuante. Además se considera que 20% de los pacientes desarrollarán cirrosis aproximadamente 2 décadas posteriores a la infección.⁶

Mecanismos patogénicos

Inicialmente el daño hepatocelular resultante del tropismo por el VHC se interpretó sólo como un fenómeno inmune mediado por linfocitos T CD8+. Los cuales generan el daño hepático y explican los procesos de necrosis e inflamación, agregados linfoides así como daño en conductos biliares.

En los últimos años se identificó el papel citopático inherente al VHC, el cual reveló la presencia de esteatosis como parte de las alteraciones hepatocelulares con producción de un ambiente de estrés oxidativo que a su vez genera un estado de susceptibilidad al daño hepático.^{5, 10} En ratones de experimentación la proteína viral core se identifica en diferentes sitios intracitoplasmáticos y uno de los efectos de esta proteína es la producción de estrés oxidativo mediante tres mecanismos: a) disfunción mitocondrial, b) estrés oxidativo en el retículo endoplásmico y c) explosión oxidativa mediada por macrófagos y linfocitos.

Estos efectos son secundarios a la capacidad de la proteína core de incrementar la permeabilidad de Ca^{2+} en mitocondrias con producción de radicales reactivos de oxígeno (ROS), oxidación de las reservas mitocondriales de glutatión y modificación en el transporte de electrones. El estrés celular, se asocia con apoptosis de hepatocitos, activación de células estelares y daño al DNA que favorecen fibrogénesis y carcinogénesis. Sin embargo, en humanos no se ha definido si la presencia de ROS es producida directamente por el VHC o por la inflamación secundaria a la respuesta inmune.¹¹⁻¹⁶ Estas observaciones resultaron de estudios donde se utilizó el genotipo viral 1, que en vivo produce menor cantidad de esteatosis comparada con el genotipo 3 (50% vs.73%).¹⁷

Biopsia hepática

Actualmente se cuestiona el valor clínico de la biopsia hepática para el manejo médico de los pacientes con hepatitis crónica por virus C (HCVC). Esto se debe a los errores de muestreo, variación interobservador y los riesgos del procedimiento. A pesar de esto, sólo la valoración histológica permite determinar la intensidad del daño hepático, excluir otras enfermedades e identificar alteraciones tisulares con importancia pronóstica y terapéutica.¹⁸

Los cambios histopatológicos por infección del VHC son similares a los descritos en otras hepatitis crónicas, los cuales usualmente son leves. Clásicamente en HCVC se identifican cuatro lesiones histológicas características: i) necrosis e inflamación en espacios porta y lobulillo, ii) agregados o folículos linfoides en espacios porta, iii) daño a conductos biliares, y iv) esteatosis. En un bajo porcentaje de las biopsias hepáticas se detectan simultáneamente todos los cambios tisulares señalados.^{10, 19-21}

El valor actual de biopsia hepática en infección por VHC consiste en evaluar la intensidad de la inflamación, que determina el grado de actividad así como la extensión de la fibrosis que define el estadio. En general, en la HCVC tanto el grado como el estadio suelen ser leves o de bajo grado. Respecto a la fibrosis hepática, se considera como el proceso de cicatrización resultante de la actividad inflamatoria, por lo cual al determinar su grado podría predecir el desarrollo de cirrosis. Los resultados de algunos estudios han demostrado que en HCVC las biopsias hepáticas habitualmente muestran actividad leve, pero la fibrosis e incluso la cirrosis es un cambio frecuente.^{10, 23} Esto permite resaltar la obligación del patólogo de estimar el grado y el estadio individualmente, utilizando los distintos índices histológicos descritos para este propósito.

Esteatosis hepática e infección por VHC

En la hepatitis crónica por virus C, la esteatosis guarda las siguientes características histológicas: a) es predominantemente macrovesicular, b) se localiza principalmente en la zona periportal, y c) generalmente es leve (<30%). Estos cambios hepatocelulares contrastan con los detectados en la enfermedad grasa del hígado, alcohólica y no alcohólica.^{18, 24, 25} La esteatosis hepática en el contexto de infección por VHC se divide en dos grupos fisiopatológicamente distintos.

La primera, designada esteatosis metabólica ocurre hasta en 80% de los pacientes y se presenta cuando existe resistencia a la insulina. También puede ser producida por el VHC debido a la cascada de citocinas principalmente TNF- α y adipocinas como la leptina y la adiponectina liberadas tempranamente en la infección que alteran el metabolismo de la insulina.²⁵⁻²⁹ Esto produce incremento de la lipólisis periférica con aumento del transporte de ácidos grasos al hígado y de la síntesis endógena hepática. Se asocia con edad avanzada, obesidad central, hiperinsulinemia y dislipidemia o síndrome metabólico. Generalmente acontece en infecciones por el VHC genotipo 1, pero también se presenta en infecciones con el genotipo 3 y se modifica muy poco con tratamiento antiviral.²⁴

El segundo tipo de esteatosis hepática se conoce como esteatosis viral. Esta se asocia principalmente al VHC genotipo 3, no presenta los factores relacionados con la esteatosis metabólica, se correlaciona con los niveles séricos de RNA viral, desaparece con el tratamiento antiviral, y puede recurrir postransplante.^{1, 2, 24} La esteatosis viral ocurre cuando la proteína core

se encuentra fuertemente expresada, la cual interfiere en diferentes niveles del metabolismo lipídico. Aparentemente ésta proteína puede interactuar con la apoproteína A-II componente principal de las lipoproteínas de alto peso molecular (HDL) generando esteatosis. También puede interactuar con el receptor α retinoide X, regulador transcripcional que interviene en el metabolismo de los lípidos.^{24, 30} La proteína core puede inhibir la función de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal, regulador importante del ensamblaje y excreción de las lipoproteínas de muy bajo peso molecular (VLDL).³¹ Finalmente, se ha documentado que el VHC genotipo 3 también tiene la capacidad de inducir la transcripción de varios genes involucrados en el metabolismo lipídico hepático como la enzima desaturasa 4 de estearoil coenzima A (SCD4) involucrada en la síntesis de grasas monosaturadas.³¹

De manera similar a otros pacientes, los sujetos con HCVC pueden cursar con obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II y resistencia a la insulina. Estos factores pueden ser los responsables de la coexistencia de esteatohepatitis. No obstante, se deben considerar mecanismos inherentes al VHC como la causa de este tipo de daño hepatocelular. La presencia de esteatosis viral o de esteatosis metabólica, junto con la capacidad del virus para producir un ambiente de estrés oxidativo y mal funcionamiento mitocondrial pueden condicionar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), otra forma progresiva de daño hepático.³²⁻³⁴

Algunos estudios han demostrado que la resistencia a la insulina podría ser parte de las manifestaciones del VHC, secundariamente a inhibición indirecta de la fosforilación de tirosina del receptor de sustrato de insulina -1 (IRS-1) mediante la citocinas como el FNT- α .³⁵ Los avances en la fisiopatología de la infección por VHC sugieren que la resistencia a la insulina es la responsable no sólo de la fibrosis hepática, sino que también de la resistencia al tratamiento antiviral bloqueando las vías de señalización del interferón. El fosfatidil inositol 3-kinasa activado por insulina produce el bloqueo de STAT 1 componente de la vía de señalización del interferón.³⁶⁻³⁹ Esta resistencia, no es sólo factor propio del huésped, sino que también puede ser resultado del efecto viral.

El verdadero significado de la esteatosis, metabólica o viral, en la progresión de la enfermedad es debatido y cuestionado. Algunos estudios establecen que las biopsias con mayor grado de esteatosis (>30%) se asocian a índices superiores de fibrosis al compararlas con biopsias que demuestran <30% de esteatosis o sin ella.⁴⁰⁻⁴³ Este resultado se relaciona

directamente con infección por VHC genotipo 3.⁴⁴ Estudios franceses minimizan el papel de la esteatosis al carecer de asociación significativa con fibrosis hepática. Los autores consideran que la inflamación y la necrosis hepática son los factores claves en la progresión de la fibrosis por la activación de las células estelares hepáticas que conlleva depósito de colágena.⁴⁵ No obstante, estos investigadores encontraron asociación entre la fibrosis e índice anormal de masa corporal. Esto indirectamente supondría que la esteatosis es la evidencia de la alteración metabólica así como su efecto sobre el hígado y la posible etapa inicial del daño crónico con fibrosis.

Algunos informes han revelado que la esteatosis está relacionada con la progresión de la fibrosis a los 4 y 6 años en 5.2% y 19.8 % respectivamente⁴³. A esto se suma el importante efecto del empeoramiento de la esteatosis en la progresión de la enfermedad en pacientes sin tratamiento.⁴⁶ En contraposición, otros autores no encuentran significancia estadística entre la esteatosis y la progresión de la fibrosis, y reafirman que la necrosis e inflamación representan los factores de progresión más importantes.^{47, 48}

Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC

El tratamiento de la infección crónica por VHC se basa en la utilización de interferón- α pegilado combinado con ribavirina. El interferón es una glicoproteína que aumenta la respuesta inmune del huésped en contra de las infecciones virales. Sin embargo en el tratamiento de la HCVC, la monoterapia con interferón no resulta ser efectiva por las bajas tasas de respuesta viral sostenida que varían del 10% al 19%. La ribavirina, análogo sintético de guanosina, actúa en contra de virus RNA y DNA inhibiendo la RNA polimerasa.

El tratamiento de elección para HCVC consiste en combinar 1.5 μ g/kg de interferón pegilado subcutáneo x semana y 800-1200 mg/día de ribavirina por Kg de peso corporal.⁴⁹ Este régimen brinda respuesta viral sostenida en una proporción significativa de pacientes así como mejoría en el daño histológico hepático.⁵⁰

Existen diversas variables asociadas con la probabilidad de obtener respuesta viral sostenida las cuales incluyen: genotipo viral diferente a 1, carga viral baja <1,000,000 UI/ml, pacientes jóvenes, menor peso corporal, y ausencia de fibrosis o cirrosis al inicio del tratamiento.⁴⁹ La respuesta viral sostenida se alcanza en 16% de los pacientes con genotipo 1

posterior a 24 semanas de tratamiento y en 28% de los enfermos después de 48 semanas. Los pacientes con genotipo diferente al 1 tienen respuesta viral sostenida en 66% a 69% de los casos.⁵⁰⁻⁵²

Recientemente se ha establecido la importancia de la esteatosis, no solo por su asociación con la fibrosis hepática, también como marcador de respuesta al tratamiento antiviral. En series de pacientes con terapia antiviral combinada la respuesta sostenida varió de 54% al 63%. Al analizarse esta respuesta en función de la esteatosis, aquellos pacientes con esteatosis hepática presentaron menor respuesta virológica sostenida en comparación con los enfermos sin esteatosis (47% vs. 63%). Mientras que, la respuesta fue todavía menor (30.7% a 32%) en sujetos con esteatosis metabólica.^{28, 53} Además, la respuesta virológica fue menor en relación con el grado de esteatosis (grado 1 = 53% vs. Grado 2 = 20%).^{39, 54} Existen resultados contradictorios respecto al genotipo viral primariamente asociado con esteatosis y la falta de respuesta virológica sostenida.³⁹ Otros autores han informado que la esteatohepatitis demostrada por biopsia hepática es otro factor relacionado con menor respuesta viral sostenida comparativamente a la detectada en pacientes sin esteatohepatitis (28% vs 44%).^{55, 56}

En resumen, los resultados hasta ahora analizados son discordantes debido en parte al complejo mecanismo fisiopatológico de la infección por VHC que no está del todo dilucidado. Sin embargo, se resalta el giro que estos estudios revelaron al introducir el concepto de multicausalidad en la progresión de la HCVC. Esto puede resultar en nuevos blancos terapéuticos que aunados al actual esquema antiviral combinado elevarían las tasas de respuesta.

II. Justificación

El INCMNSZ es actualmente uno de los centros de concentración más importantes en la ciudad de México en la atención e investigación de la hepatitis por virus C, y en donde además se realiza de manera rutinaria biopsia hepática en sujetos con HCVC.

El Departamento de Anatomía Patológica tiene a su cargo la valoración de las biopsias de estos pacientes. En cada una de las biopsias se aplican los métodos cuantitativos en boga. Actualmente se utiliza METAVIR, para definir el grado de necrosis e inflamación hepatocelular así como la fibrosis. Estos parámetros se consideran actualmente como los factores histológicos más importantes de progresión de la enfermedad y de respuesta al tratamiento. Sin embargo, la esteatosis solamente se ha considerado como uno de los cambios morfológicos relacionados con infección por VHC.

La evidencia reciente de la participación de factores virales y del huésped en la patogenia de la HCVC, ha generado diversas preguntas respecto al significado de la esteatosis hepática. El presente trabajo pretende aportar información sobre el papel de la esteatosis hepática en la respuesta al tratamiento antiviral en sujetos mexicanos con infección por el VHC. Se considera que corresponde a otro parámetro histológico importante a evaluar y reportar durante la interpretación de la biopsia hepática en pacientes con VHC.

III. Objetivos

- Analizar la asociación de esteatosis en biopsias hepáticas con la respuesta al tratamiento antiviral combinado en pacientes infectados por VHC genotipo 1.
- Determinar la asociación de esteatohepatitis en biopsias hepáticas con la respuesta al tratamiento antiviral combinado en pacientes infectados por VHC genotipo 1.

IV. Hipótesis

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado puede coexistir con la infección crónica por virus hepatotrofo C. Su presencia se asocia a respuesta inadecuada al tratamiento antiviral combinado (interferón pegilado + ribavirina) en pacientes con infección por crónica por VHC genotipo 1.

III. Objetivos

- Analizar la asociación de esteatosis en biopsias hepáticas con la respuesta al tratamiento antiviral combinado en pacientes infectados por VHC genotipo 1.
- Determinar la asociación de esteatohepatitis en biopsias hepáticas con la respuesta al tratamiento antiviral combinado en pacientes infectados por VHC genotipo 1.

IV. Hipótesis

La enfermedad grasa no alcohólica del hígado puede coexistir con la infección crónica por virus hepatotrofo C. Su presencia se asocia a respuesta inadecuada al tratamiento antiviral combinado (interferón pegilado + ribavirina) en pacientes con infección por crónica por VHC genotipo 1.

V. Material y Métodos

En el presente trabajo, se utilizó como base el protocolo de manejo antiviral combinado con seguimiento de pacientes infectados por VHC a cargo del Departamento de Gastroenterología en curso hasta la fecha del inicio del presente trabajo. Sólo se consideraron los pacientes que iniciaron el protocolo en el año 2005, para garantizar el tiempo necesario para completar el tratamiento y el seguimiento adecuado de los mismos.

Estos pacientes fueron tratados con interferón pegilado alfa 2b en dosis de 1.5 µg/kg SC y ribavirina 1000/1200 mg/día VO. La respuesta viral al final del tratamiento se evaluó con la determinación de RNA/VHC cualitativo (Roche Cobas, Amplicor 2.0) con límite inferior de detección 100UI/mL al suspender tratamiento (semana 24 para el genotipo 2 y semana 48 para otros genotipos). La respuesta viral sostenida se valoró con la determinación de RNA/VHC por técnica cualitativa (Roche Cobas, Amplicor 2.0) con límite inferior de detección 100 UI/mL a los 6 meses después de haber terminado el tratamiento (semana 48 para genotipo 2 y semana 72 para otros genotipos). La respuesta viral temprana se calculó con la determinación de RNA/VHC por técnica cuantitativa a la semana 12 de tratamiento (Roche Cobas, Amplicor 2.0) con límite inferior de detección 600 UI/mL.

Los pacientes en protocolo se agruparon según la respuesta al tratamiento combinado en: i) respondedores lentos cuando disminuyeron su carga viral dos logaritmos para la semana 12 y para la semana 24 ya fuera indetectable, ii) respondedores si la carga viral fue indetectable a la semana 12 y iii) no respondedores al no presentar disminución de la carga viral a la semana 12.

Sólo se consideraron los pacientes que iniciaron el protocolo en el año 2005, para garantizar el tiempo necesario para completar el tratamiento y el seguimiento adecuado de los mismos al momento del inicio de este estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 años y 70 años de edad con HCVC confirmada con RNA/VHC por ensayo de PCR
- Hemoglobina \geq 12 g/dL.

- Leucocitos > 3,000/mm³
- Cuenta de granulocitos > 1,500/mm³
- Plaquetas > 80,000/mm³
- Bilirrubina directa e indirecta en límites normales (a menos que factores no relacionados con la hepatitis, tales como síndrome de Gilbert, expliquen un aumento de la bilirrubina indirecta. En tales casos la bilirrubina indirecta deberá ser ≤ 3.0 mg/dL o ≤ 51.3 mmol/L)
- Albúmina normal
- Creatinina sérica normal
- Los pacientes con medicamentos para mantener niveles de TSH en rango normal fueron incluidos, siempre y cuando los demás criterios de inclusión/exclusión se cumplieran
- Anticuerpos antinucleares (ANA) ≤ 1:320
- Valor de alfa fetoproteína dentro de límites normales obtenido un año antes del ingreso del paciente al estudio. Los resultados arriba del límite superior pero ≤ 100 mg/mL fueron obtenidos dentro de los tres meses previos al ingreso del paciente al estudio y un ultrasonido hepático negativo para carcinoma hepatocelular obtenido dentro de los tres meses previos al ingreso del paciente al estudio
- Serología negativa para VIH.
- Serología negativa para antígeno de superficie del virus de hepatitis B
- Biopsia hepática antes del inicio del estudio con reporte histopatológico confirmatorio de hepatitis crónica.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o amamantando
- Sospecha de hipersensibilidad al interferón, interferón pegilado o ribavirina
- Tratamiento con un fármaco de investigación dentro de los 30 días anteriores a la entrada en este estudio
- Pacientes con trasplante de órganos diferentes a córnea o cabello
- Cualquier otra causa de hepatopatía crónica, basándose en los antecedentes del paciente y en la biopsia hepática (Hemocromatosis, deficiencia de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, etc.)
- Talasemia mayor o menor

- Evidencia de enfermedad hepática avanzada manifestada por la presencia de ascitis, hemorragia variceal o encefalopatía hepática
- Condiciones preexistentes que puedan interferir con la participación del paciente en el estudio como condiciones psiquiátricas, especialmente depresión moderada a mayor, psicosis, ideación o intento suicida
- Disfunción cardiovascular importante
- Enfermedad pulmonar crónica
- Enfermedad mediada de forma inmunológica como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso generalizado, anemia hemolítica autoinmune, esclerodermia, psoriasis, crioglobulinemia
- Cualquier condición médica que requiera o pueda requerir durante el periodo de tratamiento, la administración de esteroides
- Gota clínica
- Abuso de sustancias tales como alcohol (≥ 80 g/día), drogas intravenosas o inhaladas. Si se conoce que el paciente tiene estos antecedentes, se considerará para inclusión en este estudio, si tiene un periodo de abstinencia de al menos un año

Criterios de eliminación:

- Biopsia hepática con fibrosis grado 4
- Biopsia hepática de menos de 1 cm y/o con menos de 5 espacios porta evaluables⁵⁷
- Ausencia de bloques de parafina con el tejido hepático en el archivo del Departamento de Patología o que el tejido fuese pequeño para realizar nuevas tinciones en caso de ser necesarias
- Abandono o mal apego al esquema de tratamiento por parte del paciente
- Suspensión del tratamiento debido a efectos secundarios propios del esquema terapéutico o a otras circunstancias

De cada paciente se registraron los datos demográficos tales como género y edad así como antropométricos correspondientes al índice de masa corporal (IMC) al momento de la biopsia hepática. La carga viral se obtuvo previamente a la toma de la biopsia hepática. La determinación de glicemia, lipidemia y transaminasas se recopiló durante la evaluación

previa a la toma de biopsia hepática o dentro los primeros 3 meses posteriores a la misma como parte del seguimiento.

Evaluación histológica

En las biopsias hepáticas se midió la longitud total de los fragmentos y se tiñeron con H-E, PAS y Tricrómico de Masson. Se utilizó el índice de METAVIR⁵⁸ para definir la actividad de la necrosis lobulillar y en sacabocado así como la fibrosis. En forma independiente se valoró la esteatosis que se separó en los siguientes grados: 1) Grado 0 sin esteatosis, 2) Grado 1 hasta 33%, 3) Grado 2 entre 34%-66% y 4) Grado 3 >66%. Al mismo tiempo se buscaron criterios diagnósticos de esteatohepatitis de acuerdo con Brunt et al⁵⁹ que incluyen: esteatosis, infiltrado inflamatorio mixto, degeneración balonoide y fibrosis interlaminar.

Análisis de la información

Se definieron dos grupos de pacientes en función de la respuesta al tratamiento (respuesta adecuada y respuesta inadecuada al tratamiento) con relación al porcentaje de esteatosis (<33% vs. > 33%) y en función de la presencia o ausencia de esteatohepatitis.

Los datos se presentaron en proporciones para las variables categóricas u ordinales y en media +/- DE para las variables continuas. Para comparar 2 grupos se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según aplicara para las variables categóricas así como T de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas con distribución normal o no paramétrica, respectivamente. Cuando se compararon los 3 grupos de pacientes según el tipo de respuesta, se utilizó Chi cuadrada de tendencia para las variables categóricas y ANOVA de 1 vía o Kruskal-Wallis para las variables continuas ya fueran de distribución normal o no paramétrica, respectivamente. Se consideró significativa $P < 0.05$.

VI. Resultados

Datos demográficos y de laboratorio

De los 125 pacientes con HCVC en el protocolo y con seguimiento hasta noviembre de 2006, 96 (76.8%) estaban infectados por VHC genotipo 1. De estos pacientes, sólo se incluyeron a 25 que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para este estudio, fueron considerados respondedores, 7 respondedores lentos y 7 no respondedores, con valores de carga viral entre 45,200 UI/ml y 5140,000 UI/ml. No se consideraron a 71 pacientes según los criterios de exclusión y/o eliminación.

De los 25 pacientes, 13 (52%) eran hombres y 12 mujeres, con mediana de edad 51.32 años (extremos 22-65 años). La media del IMC fue 26.43 Kg/m² (extremos 20.32 Kg/m² - 34.45 Kg/m²). Catorce (56%) pacientes tenían sobrepeso al momento de la biopsia hepática. La glicemia de los 25 pacientes tuvo nivel promedio de 98.96 mg/dl, 3 (12%) pacientes padecían diabetes mellitus tipo II y tres presentaban resistencia a la insulina. En cuanto a los niveles de colesterol total la media fue 164.84 mg/dl, mientras que la media de los triglicéridos fue 143.16 mg/dl. En 11 (44%) pacientes se encontraron cifras superiores a los valores normales. Nueve (36%) enfermos cursaban con síndrome metabólico.

Doce pacientes presentaron transaminasas dentro de parámetros normales. La media de ALT fue 72.44 mg/dl, y la de AST fue de 60.84 mg/dl, 12 y 13 pacientes presentaron valores séricos superiores a los límites normales de ALT y AST respectivamente.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos excepto en la carga viral que fue superior en el caso de los pacientes respondedores lentos y en los pacientes no respondedores.

El cuadro 1 muestra las características demográficas y de laboratorio de los 25 pacientes según la respuesta al tratamiento.

Resultados histopatológicos

En promedio las biopsias hepáticas midieron 1.5 cm y se evaluaron 8 espacios porta (mínimo 6 y máximo 14 espacios porta).

Cuadro 1: Características demográficas y resultados de laboratorio al momento de la biopsia hepática en pacientes con HCVC agrupados por respuesta al tratamiento antiviral.

	Respondedores n=11 (44%) (promedio ± DE)	Respondedores Lentos n=7 (28%) (promedio ± DE)	No Respondedores n=7 (28%) (promedio ± DE)	P
Género (M/F)	4/7 (1:1.75)	5/2 (2.5:1)	4/3 (1.3:1)	NS*
Edad	48 (29-64)	55.86 (44-62)	52 (22-65)	NS
Carga viral	195,000 (45,200-1,490,000)	1,780,000 (315,000- 11,100,000)	1,280,000 (76,917-3,950,000)	0.008**
IMC	24.90 ± 3.82	30.28 ± 4.14	25.56 ± 2.75	NS
Glicemia	102 ± 39.17	95.71 ± 15.48	97.43 ± 32.87	NS**
Diabéticos	1	1	1	NS*
Resistencia a la insulina	2	1	0	NS*
Síndrome metabólico	5	3	1	NS*
Colesterol Total	175.18 ± 41.41	170 ± 38.96	143.43 ± 19.28	NS
HDL	36.36 ± 9.27	41.43 ± 10.98	38 ± 7.02	NS
LDL	105.90 ± 29.63	103.93 ± 37.38	77.66 ± 11.83	NS
Triglicéridos	168.64 ± 56.62	123.14 ± 47.64	138.86 ± 42.01	NS
ALT	70.45 ± 30.75	70.86 ± 46.19	77.14 ± 17.86	NS
AST	55.18 ± 31.95	54.29 ± 22.09	76.29 ± 36.64	NS

ANOVA de 1 vía; * χ^2 de tendencia; ** Kruskal-Wallis

NS: No significativo

En 24 biopsias (96%) existía variación en el tipo de infiltrado inflamatorio en los espacios porta. Se detectó predominio de linfocitos aunque también se identificaron plasmáticas, neutrófilos y eosinófilos. En una biopsia se observó inflamación granulomatosa con tinciones especiales (Grocott y Ziehl-Nielsen) negativas para microorganismos. En 12 (48%) biopsias la cuantificación del infiltrado inflamatorio fue leve en los espacios porta y en 12 (48%) biopsias fue moderado a intenso. Agregados linfoides portales se detectaron en 10 (40%) biopsias y folículos linfoides bien definidos en 3 (12%). En 18 (72%) biopsias el infiltrado inflamatorio rebasó la placa limitante y en 11 (44%) además había daño a conductos biliares. La proliferación moderada a intensa de los conductillos biliares ocurrió en 3 (12%) biopsias.

En los lobulillos hepáticos de 24 biopsias se identificaron focos de inflamación y necrosis, en la mitad de estas biopsias el infiltrado inflamatorio fue predominantemente linfocítico con escasos histiocitos, rodeando hepatocitos con cambios degenerativos. En seis biopsias también se identificaron cuerpos de Councilman con o sin relación con los focos de inflamación. Mientras que en la otra mitad de las biopsias el infiltrado inflamatorio fue mixto con polimorfonucleares, linfocitos e histiocitos, rodeando hepatocitos con esteatosis macrovesicular, degeneración balonoide y necrosis. En siete de estas biopsias también se identificaron cuerpos de Councilman, con o sin relación con los focos de inflamación.

En 24 biopsias (96%) se identificaron hepatocitos con degeneración balonoide, de las cuales cinco presentaban nódulos formados enteramente con estas células mientras que 11 tenía número variable de hepatocitos con este cambio degenerativo. En el resto de las biopsias, se observaron de manera aislada hepatocitos con estos cambios.

Otros hallazgos en el lobulillo hepático incluyeron dos biopsias (8%) con cuerpos de Mallory, en 13 biopsias habían cambios regenerativos en grados variados con hepatocitos aumentados de tamaño, binucleados y formando rosetas así como 4 casos (16%) que presentaron colestasis intracitoplásmica leve.

En el cuadro 2 se listan los cambios histológicos relevantes encontrados en las 25 biopsias hepáticas.

Cuadro 2: Lesiones histológicas en 25 biopsias hepáticas de pacientes con HCVC

	Biopsias hepáticas	
	n=25	%
Infiltrado porta	24	96
Leve	12	50
Moderado	10	41.7
Intenso	2	8.3
Agregados linfoides	10	40
Necrosis de la placa limitante	18	72
Daño a conductos	11	44
Inflamación/necrosis lobulillar	24	96
Inflación mononuclear	12	50
Inflamación mixta	12	50
Esteatosis	25	100
Degeneración balonoide	24	96
Focal	8	33.33
Moderado	11	45.83
Masivo	5	20.83
Cuerpos de Councillman	13	52
Cuerpos de Mallory	2	8
Fibrosis	19	76
Portal/en puente	18	94.74
Interlaminar	8	42.11
Peri – vena central	6	31.58

Los resultados de la evaluación del índice de actividad con METAVIR se listan en el cuadro 3. En la gráfica 1 se desglosa en relación con la respuesta al tratamiento. Se identificaron 13 biopsias (52%) que presentaron índices de actividad elevados (≥ 2). Sólo un caso no presentó infiltrado inflamatorio de los espacios porta, ni presentó necrosis-inflamación lobulillar.

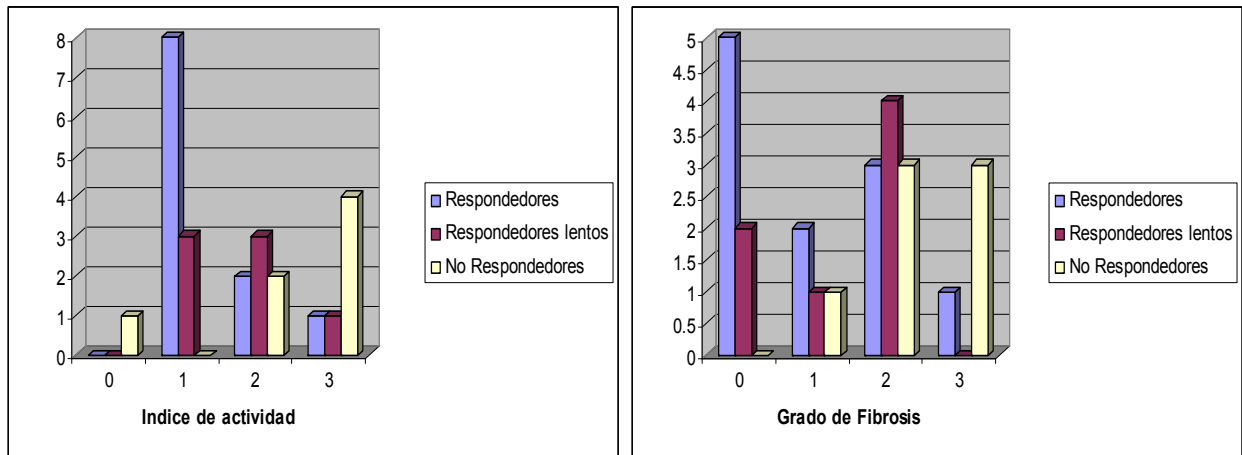
Por otro lado, 18 biopsias (72%) presentaron fibrosis portal, 4 con grado I, 10 con grado II y 4 grado III. En 8 biopsias (32%) se observó fibrosis interlaminar siempre leve y localizada en la zona 2 y 3 de Rappaport, 7 de estas biopsias se acompañaron con fibrosis portal y 6 con fibrosis leve de la vena centrolobulillar. En cuanto al grado de fibrosis, 14 biopsias (56%) presentaron fibrosis prominente (≥ 2), 28.57% correspondieron a pacientes respondedores, 28.57% a pacientes respondedores lentos y 42.86% a pacientes no respondedores.

Cuadro 3: METAVIR: índices de actividad y cronicidad por grados y por grupo de pacientes

	Respondedores		Respondedores Lentos		No Respondedores		P*
	n	%	n	%	n	%	
Índice de actividad							
0	0	0	0	0	1	14.29	0.148
1	8	72.73	3	42.86	0	0	
2	2	18.18	3	42.86	2	28.57	
3	1	9.09	1	14.29	4	57.14	
Grado de fibrosis							
0	5	45.45	2	28.57	0	0	0.044
1	2	18.18	1	14.29	1	14.29	
2	3	27.27	4	57.14	3	42.86	
3	1	9.09	0	0	3	42.86	

* Kruskal-Wallis

Grafica 1: METAVIR según respuesta al tratamiento



En todas las biopsias hepáticas se encontró esteatosis, la cual fue leve (<33%) con distribución difusa en todas las zonas del lobulillo hepático. El patrón de la esteatosis fue mixto predominando en la mayoría de las biopsias el tipo macrovesicular. Sólo en dos biopsias la esteatosis microvesicular fue mayor a la macrovesicular y en otras 2 el porcentaje de esteatosis macro y microvesicular fue similar. Se identificaron 7 biopsias (28%) que

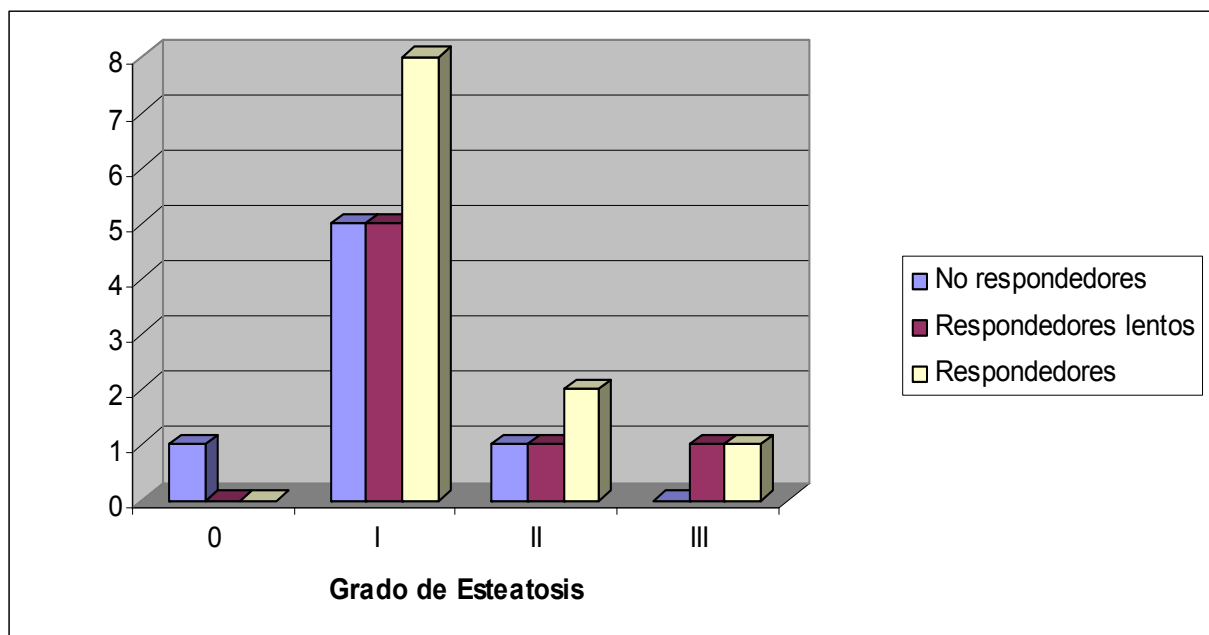
presentaron esteatosis hepática >33%, 3 correspondieron a pacientes respondedores, 2 a sujetos no respondedores y 2 a respondedores lentos.

En el cuadro 4 se desglosan las características de la esteatosis hepática encontrada en cada grupo de pacientes. La gráfica 2 muestra la distribución de la esteatosis en los tres grupos sujetos a análisis.

Cuadro 4: Esteatosis hepática: grado y distribución

	Respondedores		Respondedores lentos		No respondedores	
	N=11	%	N=7	%	n=7	%
Grado						
0	0	0	0	0	1	14.29
1	8	72.72	5	71.43	4	57.14
2	2	18.18	1	14.29	2	28.57
3	1	9.09	1	14.29	0	0
Distribución zonal						
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	14.3
3	0	0	0	0	0	0
1 a 2	3	27.3	2	28.6	2	28.6
2 a 3	1	9.09	1	14.3	1	14.3
1 a 3	7	63.6	4	57.1	3	42.9

Gráfica 2: Grado de esteatosis según los grupos de pacientes con HCVC.



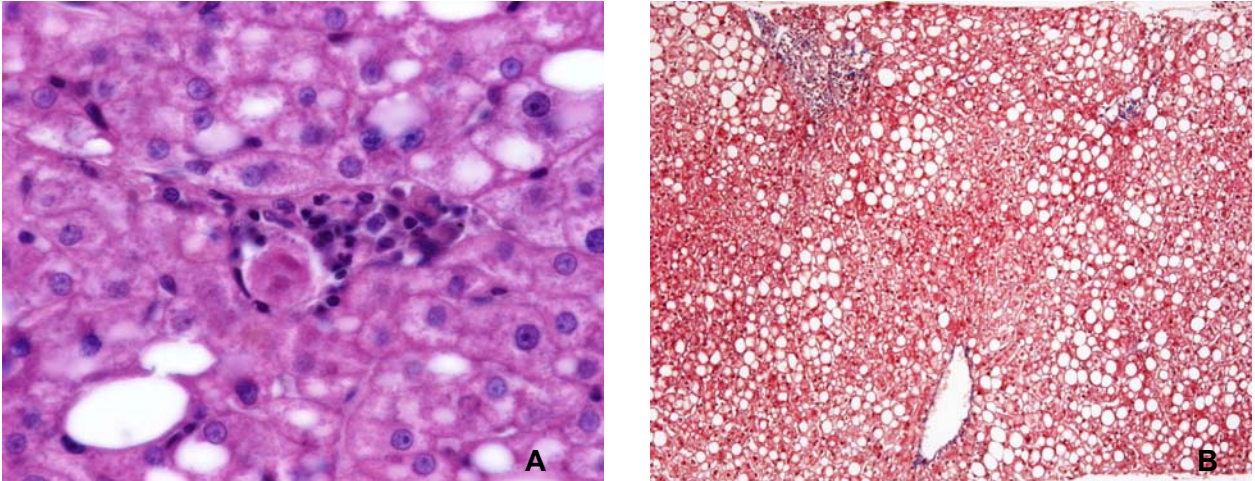
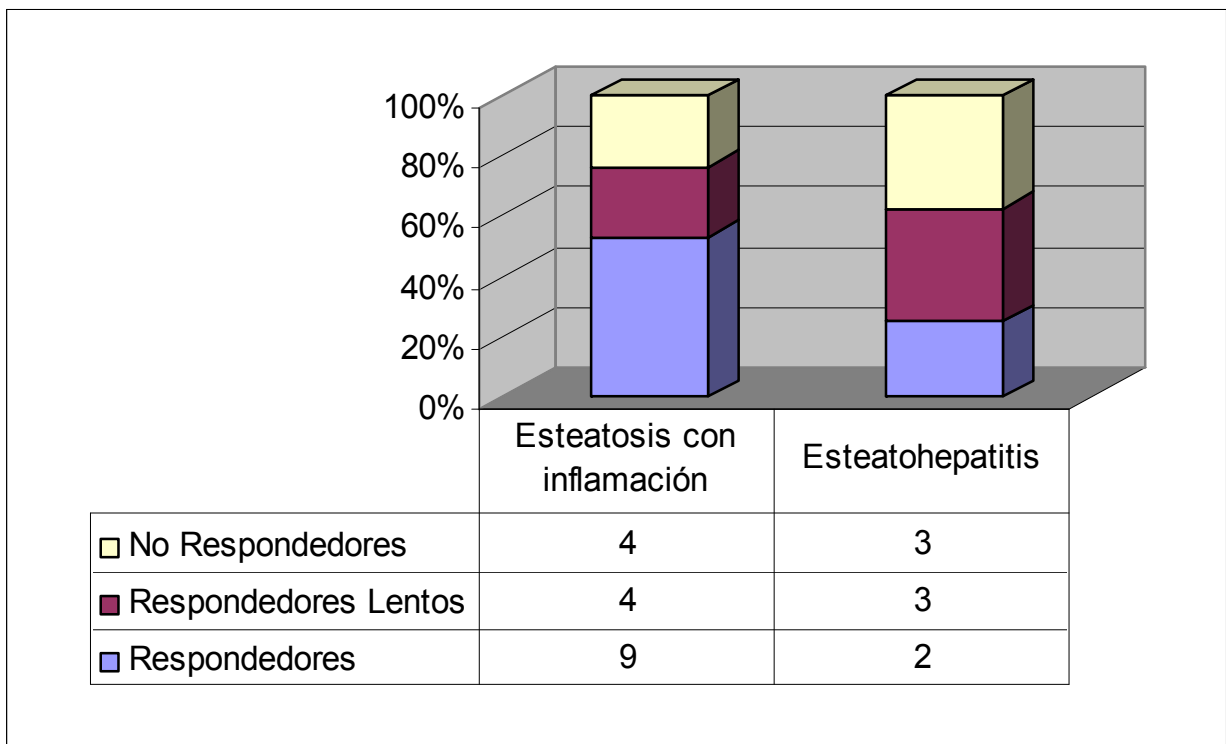


Figura 1. A. Esteatosis e inflamación lobulillar; grupo de linfocitos rodeando hepatocito en apoptosis (Cuerpo de Councillman). B. Esteatosis hepática grado 3, tinción de Masson que demuestra ausencia de fibrosis interlaminar.

Se identificaron 8 biopsias (32%) que cumplieron criterios diagnósticos de esteatohepatitis (gráfica 3), 3 (37.5%) correspondieron a pacientes no respondedores, 3 (37.5%) a pacientes respondedores lentos y 2 (25%) a pacientes respondedores (gráfica 3).

Gráfica 3: Porcentaje de esteatosis y esteatohepatitis en pacientes con HCVC



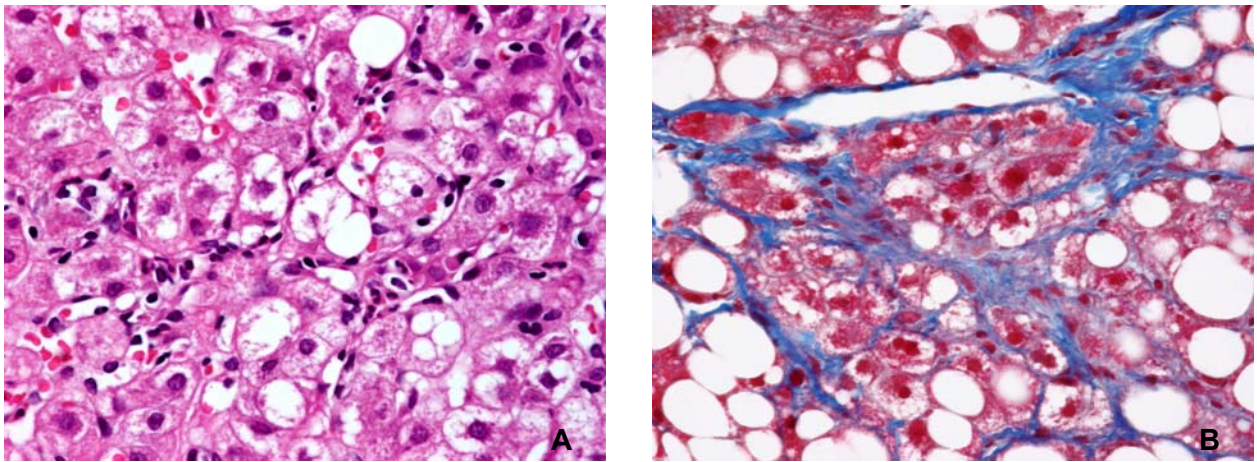
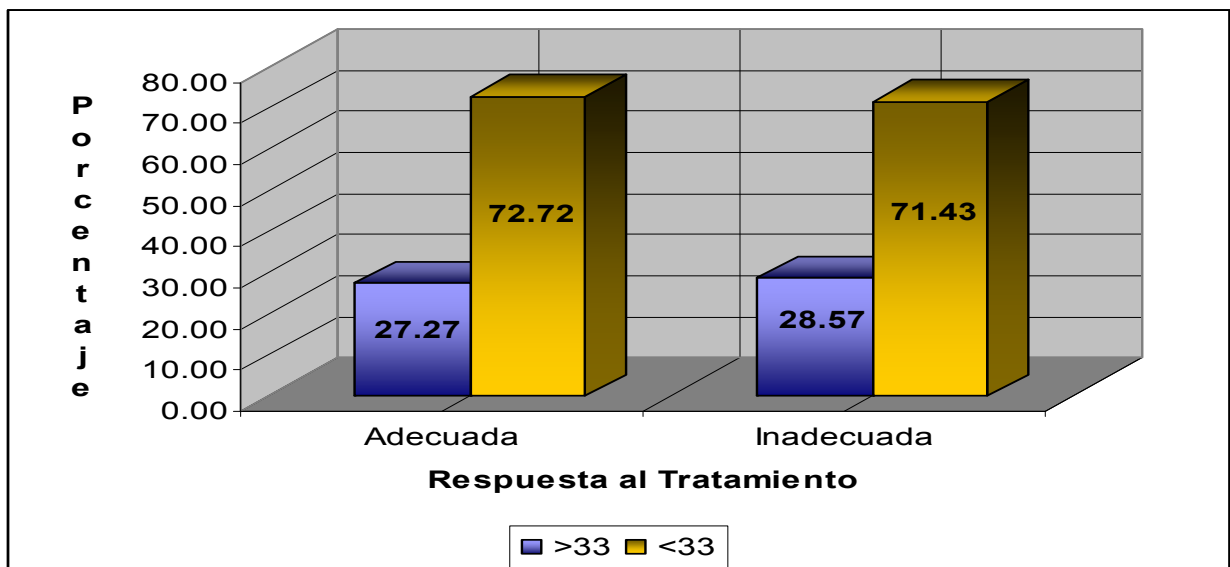


Figura 2. Esteatohepatitis y HCVC. Se observa infiltrado inflamatorio mixto rodeando hepatocitos con esteatosis y degeneración balonoide (A). La tinción de Tricrómico de Masson revela fibrosis interlamilar en la zona 3 de Rappaport (B)

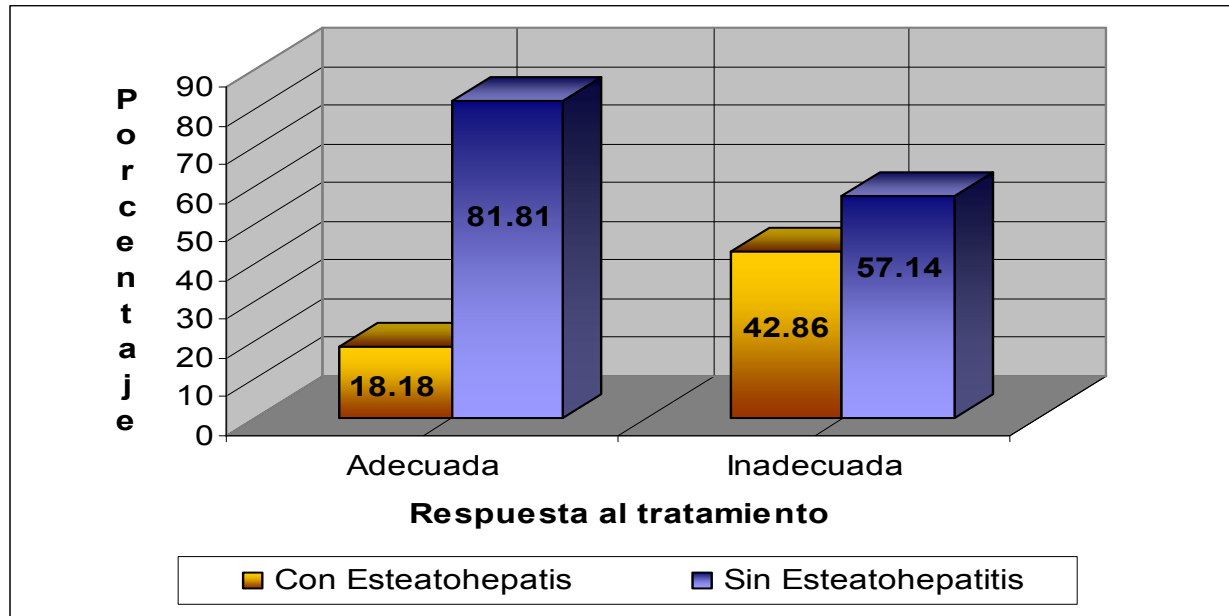
Los 25 pacientes se distribuyeron en 2 grupos de acuerdo con la respuesta al tratamiento antiviral combinado: 1) con respuesta adecuada (n=11 pacientes) y 2) con respuesta inadecuada (n=14 pacientes). Estos últimos incluyeron a los pacientes con respuesta lenta y sin respuesta. En el primer grupo, 72.72% presentaron esteatosis leve comparados con 27.27% que tenían esteatosis >33%. Mientras que en el segundo grupo, 71.43% pacientes presentaron esteatosis <33% comparados con el 28.57% de los pacientes que presentaron esteatosis >33%. A pesar del resultado de mayor afección por la esteatosis en los pacientes con respuesta inadecuada, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. (Gráfica 4).

Gráfica 4. Respuesta al tratamiento y esteatosis



Por otro lado, en el grupo de pacientes con respuesta adecuada al tratamiento, 18.18% presentaron esteatohepatitis comparados con 42.86% en el grupo de respuesta inadecuada con P=0.393 (Gráfica 5).

Gráfica 5. Respuesta al tratamiento y esteatohepatitis



Cuadro 5: Correlación entre las variables demográficas, antropométricas, de laboratorio e histológicas y la presencia de enfermedad grasa del hígado

	Esteatosis			Esteatohepatitis		
	<33%	≥ 33%	P	Ausente	Presente	P
Genero (Masc %)	55.56	42.86	NS	52.94	50	NS
Edad	51.06 ± 12.26	52 ± 11.52	NS	49.3 ± 13.2	55.6 ± 7.1	NS
Carga viral (millones UI/ml)	1,370 ± 1,625	2,309 ± 4,036	NS	1,28 ± 1.65	2,39 ± 3.72	NS
IMC	25.74 ± 4.2	28.28 ± 3.2	NS	25.5 ± 3.8	28.4 ± 4.2	NS
Glicemia	86.56 ± 8.94	130.86 ± 45.1	< 0.001	84 ± 31.98	108.1 ± 29.5	NS
Diabetes (%)	0	42.85	0.003*	5.9	25	NS*
Resistencia a la insulina (%)	5.5	28.57	NS*			NS*
Síndrome metabólico (%)	27.77	57.14	NS*	35.3	37.5	NS*
Colesterol total	165.11 ± 41.8	164.14 ± 23.8	NS	163 ± 42	169 ± 27	NS
HDL	37.06 ± 9.68	41.29 ± 7.14	NS	37.0 ± 9.4	40.9 ± 8.4	NS
LDL	96.95 ± 33.76	97.4 ± 21.68	NS	95.3 ± 34.4	100.6 ± 21.4	NS
Triglicéridos	149.4 ± 56.69	127.1 ± 28.03	NS	145 ± 57	139 ± 36	NS
ALT	64.22 ± 25.0	93.57 ± 39.62	.036	60.4 ± 25.3	98.1 ± 30.2	0.003
AST	57.94 ± 31.83	68.29 ± 30.96	NS	54.5 ± 33.6	74.4 ± 21.7	NS
Índice de Actividad	1.72 ± 0.96	1.71 ± 0.756	NS	1.5 ± 0.9	2.3 ± 0.7	NS
Índice de cronicidad	1.5 ± 1.15	1.29 ± 0.951	NS	1.2 ± 1.1	2.0 ± 0.9	NS

Prueba T de Student a 2 colas, * Chi-cuadrada

Como se observa en el cuadro 5, la glicemia y diabetes así como los valores de ALT correlacionaron con la presencia de esteatosis hepática. Mientras que las cifras de ALT se relacionaron con la alteración tisular correspondiente a esteatohepatitis. El resto de las variables no tuvieron significado estadístico para su asociación con las esteatosis o esteatohepatitis.

VII. Discusión

Diversos artículos abordan el tema del tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina en HCVC. En estos informes se estableció que los factores inherentes de los pacientes juegan un papel importante en la respuesta terapéutica, y de hecho indican en casos individuales la probabilidad de obtener respuesta virológica sostenida.^{49, 51, 52, 60} Los datos obtenidos en nuestra serie concuerdan con este hecho, ya que los pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento fueron principalmente hombres, mayores de 50 años con sobrepeso y con cargas virales basales >1 millón de UI/ml. Resultados que contrastan con los pacientes que demostraron durante su seguimiento respuesta adecuada.

Al igual que lo informado por Arista-Nasr²¹ y otros autores,^{10, 18, 19, 61} nuestro estudio corrobora el amplio espectro de los cambios histológicos presentes en las biopsias hepáticas con HCVC. Actualmente solo la inflamación (actividad) y la fibrosis (estadio) se consideran cambios histológicos importantes y para los cuales se han creado múltiples esquemas de clasificación; Knodell, Scheuer, Batts–Ludwig y METAVIR. En nuestra serie, los pacientes con respuesta inadecuada presentaron principalmente índices de actividad elevados ($A \geq 2$) y fibrosis ($F \geq 2$) a diferencia de los pacientes con respuesta adecuada al tratamiento.

Nuestros resultados apoyan la noción que ha surgido en los últimos años con relación a la importancia de la enfermedad grasa del hígado, no sólo como entidad propia sino además como factor agregado con otras enfermedades hepáticas crónicas. Esto en el contexto de HCVC puede tener influencia en la progresión de la enfermedad.⁴³⁻⁴⁸

En el estudio a discusión se encontró esteatosis hepática macro y/o microvesicular en el 100% de los casos, cifra que supera lo reportado hasta ahora en la literatura donde se estipulan porcentajes que fluctúan entre 30% y 70%.^{39, 62} Al parecer la patogénesis de la esteatosis se encuentra ligada al genotipo viral. Nuestra serie sólo comprende a pacientes infectados con genotipo viral 1, en quienes se ha postulado que los factores metabólicos propios del paciente son los responsables de la esteatosis.^{17, 24} Así en el grupo de enfermos analizados la glicemia y diabetes se correlacionaron con la esteatosis.

Existen diversos criterios histológicos para establecer el diagnóstico de esteatohepatitis, sin embargo hay pocos artículos donde se establezcan las características histológicas de ésta en

HCVC. Al igual que otros autores, el mayor problema al evaluar las biopsias de los 25 pacientes, fue el discriminar entre la inflamación lobulillar y esteatosis asociadas a infección por VHC y aquellas producidas por la esteatohepatitis. Los artículos que abordan este tema, consideran que la presencia de esteatosis, inflamación mixta, degeneración balonoide y fibrosis interlaminar como marcador clave apoyan la posibilidad de esteatohepatitis. Sin embargo, no explican su postura sobre los cambios consistentes con infección por VHC tales como el infiltrado inflamatorio portal o el daño a la zona de interfase. Así, tan sólo separan las biopsias con presencia o ausencia de esteatohepatitis en pacientes con infección por VHC. Por este motivo es importante recalcar la importancia de generar más estudios que profundicen en este tema, ya que probablemente nos encontremos ante una entidad con criterios propios más que en el contexto de un fenómeno de sobreposición de dos entidades independientes. Al respecto, en nuestro grupo de enfermos se observó esteatohepatitis en 32%, porcentaje que resulta superior a lo reportado en la literatura donde varía del 4% al 18%.⁶² No se identificó correlación entre factores metabólicos o de carga viral con la presencia de esteatohepatitis, lo que podría explicarse parcialmente como resultado del efecto sinérgico de varios factores en un ambiente de estrés oxidativo producido por el propio virus.

En la presente serie se identificó que la esteatosis y la esteatohepatitis tuvieron relación con ALT significativamente elevada, la cual fue mayor en el caso de la esteatohepatitis ($P=0.023$ vs. $P=0.003$). Mientras que la AST no demostró significancia estadística. Este resultado contrasta con lo informado en diferentes artículos en los cuales los niveles de AST resultan predominantemente elevados. A pesar de esto, es importante hacer notar que si bien este dato es significativo, por si mismo no puede definir si el paciente con HCVC cursa con esteatosis o esteatohepatitis, y resalta la importancia de la biopsia hepática en estos pacientes.

En esta serie no encontramos diferencia respecto al porcentaje de esteatosis hepática, 27.27% vs 28.57% ($P=0.443$), entre los pacientes con respuesta adecuada e inadecuada. Este dato es consistente con diversos artículos que muestran la falta de asociación de estos dos factores en pacientes con genotipo 1 del VHC a diferencia de los pacientes infectados por el genotipo 3.^{39, 44, 56} Por otro lado, a pesar de que no encontramos significancia estadística ($P=0.393$) entre los pacientes con respuesta adecuada e inadecuada al tratamiento antiviral en relación con esteatohepatitis, si se detectó diferencia en el porcentaje de presentación (18.18% vs. 42.86%).

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Harrison y colaboradores⁵⁵, que es el único estudio que evalúa dirigidamente la respuesta al tratamiento antiviral en pacientes con HCVC así como esteatosis y esteatohepatitis concomitantes. De igual forma Younossi y colaboradores⁶³, en su serie de pacientes obesos con enfermedad grasa del hígado y HCVC encontraron menor respuesta viral sostenida en aquellos con esteatohepatitis (24.4%) en comparación con pacientes con esteatosis (25%) y pacientes sin esteatosis (13.6%).

La información anterior y nuestros resultados denotan el papel de la enfermedad grasa hepática en la respuesta al tratamiento antiviral, y nos demuestra la necesidad de evaluar cuidadosamente e informar la presencia o ausencia de esteatosis así como esteatohepatitis en todo paciente con infección por VHC.

VIII. Conclusiones

- La presencia de esteatohepatitis en pacientes infectados con VHC genotipo 1, se asoció a respuesta inadecuada al tratamiento antiviral combinado. Mientras que, la esteatosis como dato único de daño hepático no tuvo relevancia. Por esta razón es importante sobre todo con fines terapéuticos, señalar el tipo de enfermedad grasa hepática que presenta el paciente con HCVC.
- Se resalta el valor de la biopsia hepática en HCVC para detectar nuevos marcadores histológicos con relevancia pronóstica o terapéutica; que no pueden ser detectados por otros métodos diagnósticos (clínicos, de imagen o de laboratorio).
- Se requiere de estudios dirigidos en bases histopatológicas para definir adecuadamente los parámetros concernientes a esteatohepatitis en sujetos con HCVC.

Definiciones operacionales

Respuesta viral temprana: disminución de la carga viral mayor o igual a 2 logaritmos con respecto a la basal.

Índice de Masa Corporal (IMC según la fórmula peso/talla²): se consideró como peso bajo menos de 20 Kg/m², peso normal 20 a 25 Kg/m², sobrepeso más de 25 Kg/m².

Glicemia: anormal cifras mayores a 126 mg/dl.

Colesterol sérico: valores anormales cifras mayores a 220 mg/dl.

- **Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL):** valores normales entre 35 a 60 mg/dl
- **Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL):** valores normales menores de 100 mg/dl

Triglicéridos: valores anormales cifras mayores a 150 mg/dl.

Transaminasas: AST: valores normales 13-56 UI/dl. ALT: valores normales 12-69 UI/dl

Síndrome metabólico: presencia de dos ó más de las siguientes características clínicas: obesidad, diabetes, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia.

Daño a conductos: presencia de infiltrado linfocitario entre las células epiteliales con vacuolización, estratificación y sobreposición de las células de revestimiento ductal.

Necrosis lobulillar: grupos de leucocitos mononucleares (linfocitos con o sin histiocitos) en el lobulillo hepático.

Necrosis en sacbocado: lesión periportal, caracterizada por la extensión del infiltrado linfocítico portal hacia el lobulillo asociado con necrosis de hepatocitos.

Esteatosis microvesicular: hepatocitos con vacuolas de grasa, usualmente múltiples, intracitoplásmicas y que no desplazan sus núcleos.

Esteatosis macrovesicular: vacuola grande de grasa, usualmente única, presente en el citoplasma de los hepatocitos y que desplaza sus núcleos.

Referencias

1. Matos CA, Perez RM, Pacheco MS, Figueiredo-Mendes CG, Lopes-Neto E, et al. *Steatosis in chronic hepatitis C: Relationship to the virus and host risk factors*. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 1236–9.
2. Orellana NI, Poniachik TJ, Smok SG, Madrid S AM, Menéndez AA, et al. *Factors associated with the severity of liver damage in chronic hepatitis C*. Rev Med Chile 2005; 133: 1311-6.
3. Yen T, Keeffe EB, Ahmed A. *The Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection*. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 47–53.
4. Vera de León L, Juárez Navarro JA, Díaz Gomes M, Méndez Navarro J, Chirino Sprung RA, et al. *Epidemiologic and situational panorama of hepatitis C in Mexico*. Rev Gastroenterol Mex 2005; 70: 25-32.
5. MacSween R. N. M., Burt A. D., Portmann B. C., Ishak K. G., Scheuer P. J., Anthony P. P. *Pathology of the liver*. 4^{to} edition: 344-349.
6. Chen SL, Morgan TR. *The natural history of Hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci 2006; 3: 47-52.
7. Quaglio G, Lugoboni F, Pajusco B, Sarti M, Talamini G, et al. *Factors associated with hepatitis C virus infection in injection and noninjection drug users in Italy*. Clin Infect Dis 2003; 37: 33-40.
8. Paltanin LF, Reiche EM. *Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors, Brazil*. Rev Saude Publica. 2002; 36: 393-9.
9. Thakral B, Marwaha N, Chawla YK, Saluja K, Sharma A. *Prevalence & significance of hepatitis C virus (HCV) seropositivity in blood donors*. Indian J Med Res 2006; 124: 431-8.
10. Delladetsima JK, Rassidakis G, Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Smyrnoff T. *Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors*. J. Hepatol 1996; 24: 27-32.

11. Wang T, Weinman SA. *Causes and consequences of mitochondrial reactive oxygen species generation in hepatitis C*. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21 Suppl 3: S34–7.
12. Choi J, Ou JH. *Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 290: 847-51.
13. Korenaga M, Wang T, Li Y, Showalter LA, Chan T, Sun J, et al.. *Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production*. J Biol Chem 2005; 280: 37481–8.
14. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, Shintani Y, Fujie H, et al. *Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus-associated hepatocarcinogenesis*. Cancer Research 2001; 61: 4365–4370.
15. Oliveira CP, da Costa Gayotto LC, Tatai C, Della Bina BI, Janiszewski M, et al. *Oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, in rats fed with a choline-deficient diet*. J Cell Mol Med 2002; 6: 399-406.
16. Natarajan SK, Eapen CE, Pullimood AB, Balasubramanian KA. *Oxidative stress in experimental liver microvesicular steatosis: role of mitochondria and peroxisomes*. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21: 1240–9.
17. Asselah T, Rubbia-Brant L, Marcellin P, Negro F. *Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter?*. Gut 2006; 55: 123-30.
18. Kleiner DE. *The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope*. Semin Liver Dis 2005; 25: 52-64.
19. Wong VS, Wight DG, Palmer CR, Alexander GJ. *Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model*. J Clin Pathol 1996; 49: 465-9.
20. Hwang SJ, Luo JC, Chu CW, Lai CR, Lu CL, et al. *Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation*. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 190-5.

21. Arista-Nasr J, Pichardo-Bahena R, Castañeda B, Lisker M, Keirns C. *Hepatitis C: a disease with a wide morphological spectrum?* J Clin Gastroenterol 1996; 22: 121-5.
22. Suriawinata AA, Thung SN. *Acute and chronic hepatitis.* Semin Diagn Pathol 2006; 23: 132-148.
23. Paradis V, Mathurin P, Laurent A, Charlotte F, Vidaud M, et al. *Histological features predictive of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection.* J Clin Pathol 1996; 49: 998-1004
24. Castera L, Chouteau P, Hezode C, Zafrani ES, Dhumeaux D, et al. *Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis.* Am J Gastroenterol 2005; 100: 711-5.
25. Ramesh S, Sanyal AJ. *Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease.* Semin Liver Dis. 2004; 24: 399-413.
26. Tilg H, Kaser A, Moachen AR. *How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases.* Liver Int 2006; 26: 1029-39.
27. Lonardo A, Lombardini S, Scaglioni F, Carulli L., Ricchi M, et al. *Hepatic steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference?.* J Hepatol 2006; 44: 190-6.
28. Romero-Gómez M. *Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and nonresponse.* Rev Esp Enferm Dig 2006; 98: 605-15.
29. Koike K, Moriya K. *Metabolic aspects of hepatitis C viral infection: steatohepatitis resembling but distinct from NASH.* J Gastroenterol 2005; 40: 329–36
30. Yoon EJ, Hu KQ. *Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis.* Int J Med Sci 2006; 3: 53-56.
31. Zekry A, McHutchison JG, Diehl AM. *Insulin resistance and steatosis in hepatitis C virus infection.* Gut 2005; 54: 903-6

32. Solis-Herruzo JA, Pérez-Carreras M, Rivas E, Fernandez-Vázquez I, Garfia C, et al. *Factors associated with the presence of nonalcoholic steatohepatitis in patients with chronic hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1091-8.
33. Brunt EM, Ramrakhiani S, Cordes BG, Neuschwander-Tetri BA, Janney CG, et al. *Concurrence of histologic features of steatohepatitis with other forms of chronic liver disease*. Mod Pathol 2003; 16: 49-56
34. Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, et al. *Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease*. Liver 2001; 21: 266-71.
35. Koike K. *Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH*. Hepatol Res. 2005; 33: 145-50.
36. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, et al. *Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis*. Hepatology 2006; 44: 1648-55.
37. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. *Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy*. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1509-15.
38. Jian Wu Y, Shu Chen L, Gui-Qiang W. *Effects of fatty liver and related factors on the efficacy of combination antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C*. Liver Int 2006; 26: 166-72.
39. Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, et al. *Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis*. Liver Int 2006; 26: 1119-25.
40. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, et al. *Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity*. Hepatology 2001; 33: 1358-64.
41. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, et al. *Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis*. Hepatology 1999; 29: 1215-9.

42. Giannini E, Ceppa P, Botta F, Fasoli A, Romagnoli P, et al. *Steatosis and bile duct damage in chronic hepatitis C: distribution and relationships in a group of Northern Italian patients*. Liver 1999; 19: 432-7.
43. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. *Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C*. Hepatology 2005; 41: 82-87.
44. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, Leandro G., Male P-J, et al. *Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way*. Gut 2004; 53: 406-12.
45. Asselah T, Boyer N, Guimont MC, Cazals-Hatem D, Tubach F, et al. *Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C*. Gut 2003; 52: 1638-43
46. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, et. al. *Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies*. Gut 2003; 52: 288-92.
47. Ryder SD. *Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study*. Gut 2004; 53: 451-5.
48. McCaughan GW, George J. *Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection*. Gut 2004; 53: 318-321.
49. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. *Diagnosis, management and treatment of hepatitis C*. Hepatology 2004; 39: 1147-71.
50. Lee SS. *Histological response to interferon alfa-based therapies in hepatitis C*. Semin Liver Dis 2004; 24 Suppl 2: 55-60.
51. Xie Y, Xu DZ, Lu ZM, Luo KX, Jia JD, Wang YM, et. al. *Predictive factors for sustained response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C: a randomized, open, and multi-center controlled trial*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4: 213-9.

52. Gheorghe L, Iacob S, Sporea I, Grigorescu M, Sirli R, et. al. *Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of PegIFN alpha-2b ribavirin in real-life healthcare setting.* J Gastrointestin Liver Dis 2007; 16: 23-9.
53. Szanto P, Grigorescu M, Dumitru I, Serban A. *Steatosis in hepatitis C virus infection. Response to anti-viral therapy.* J Gastrointestin Liver Dis 2006; 15:117-24.
54. Yaginuma R, Ikejima K, Okumura K, Kon K, Suzuki S, et al. *Hepatic steatosis is a predictor of poor response to interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C.* Hepatol Res. 2006; 35: 19-25.
55. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, Oliver DA, Neuschwander-tetri BA, et al. *Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C.* Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 604-9.
56. Westin J, Lagging M, Dhillon AP, Norkrans G, Romero AI, et. al.; DITTO-HCV Study Group. *Impact of hepatic steatosis on viral kinetics and treatment outcome during antiviral treatment of chronic HCV infection.* J Viral Hepat 2007; 14:29-35.
57. Schiano TD, Azeem S, Bodian CA, Bodenheimer HC Jr, Merati S, et al. *Importance of specimen size in accurate needle liver biopsy evaluation of patients with chronic hepatitis C.* Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 930-5.
58. Bedossa P, Poynard T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology 1996; 24: 289-93.
59. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. *Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions.* Am J Gastroenterol. 1999; 94: 2467-74.
60. Husa P, Slesinger P, Stroblová H, Svobodník A. *The effect of patient's body weight, gender and baseline viral load on the efficacy of hepatitis C therapy.* Vnitr Lek. 2006; 52: 590-5. (ABSTRACT)

61. Ozaras R, Tahan V, Mert A, Uraz S, Kanat M, et al. *The prevalence of hepatic granulomas in chronic hepatitis C*. J Clin Gastroenterol. 2004; 38: 449-52.
62. Coral G, Mattos AA, Mattos AZ, Dos Santos DE. *Esteatose e esteatohepatite não-alcoólica nos pacientes com hepatite crônica pelo vírus da hepatite C*. Arq Gastroenterol 2006; 43: 265-8.
63. Younossi ZM, McCullough AJ, Ong JP, Barnes DS, Post A, et al. *Obesity and non-alcoholic fatty liver disease in chronic hepatitis C*. J Clin Gastroenterol 2004; 38:705-9.