



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Tesis de Postgrado para la Especialización Médica en el Área de
Gastroenterología**

Regresión de fibrosis hepática y cirrosis:
Más allá de un fundamento.

Informe preliminar del impacto del tratamiento combinado con Interferón
Pegilado alfa-2b y Ribavirina en la fibrosis hepática en una cohorte de
pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C.

Meixueiro-Daza, Arturo
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
“Salvador Zubirán”.





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.

Dr. Misael Uribe Esquivel
Jefe del Departamento de Gastroenterología

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor Titular del Curso de Postgrado de Gastroenterología

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza

Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Médico Adscrito al Departamento de Gastroenterología
Tutor de tesis

Tabla de contenido.

Introducción.....	4
Resumen.....	6
Material y Métodos.....	9
Principio o Hipótesis.....	8
Pacientes.....	8
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	9
Evaluación histológica: escala de METAVIR.....	10
Evaluación virológica.....	10
Definiciones.....	10
Estadística.....	12
Resultados.....	12
Conclusión.....	28
Discusión.....	30
Bibliografía.....	35

Introducción.

En México la cirrosis hepática y sus complicaciones son causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Algunos reportes sugieren que las enfermedades hepáticas muestran una tendencia al incremento en las últimas décadas y de acuerdo al último reporte del INEGI, estas correspondieron a la quinta causa de mortalidad general en el año 2005. (1)

En un estudio reciente, basado en las tasas de mortalidad en decenios pasados, se realizó una proyección del impacto de las enfermedades del hígado para el año 2050 y encontró un incremento de un 75%. (2)

Al igual que en el resto del mundo, la infección crónica por virus de Hepatitis C es una de las principales causas de hepatopatía terminal y de indicación de trasplante hepático (3), asimismo en un estudio multicéntrico mexicano constituyó la segunda etiología en enfermos cirróticos que acude a consulta en hospitales de alta especialidad. (4)

En la actualidad, se calcula que a nivel mundial existen aproximadamente 170 millones de personas infectadas por el virus de Hepatitis C. (3) Se ha estimado que en México, este número se encuentra entre 500 mil y 1 millón y medio de afectados. (5)

En la última década se ha documentado un progreso en el tratamiento con la adición de una molécula de polietilenglicol al Interferón estándar y esto ha demostrado una mayor eficacia en relación a respuesta viral sostenida, con una tasa de respuesta de casi el 80% para genotipo 2 o 3 y cercana al 50% para genotipo 1. (6,7) Además, se encuentra en estudio su efecto en los cambios histológicos en relación a regresión o estabilización de la fibrosis. (8)

La fibrosis hepática es el resultado común de daño crónico debido a diversas etiologías (VHC, VHB, alcohol, etc.), que finalmente progresa a cirrosis y sus complicaciones, tales como hipertensión portal, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma.

Debido a lo anterior en el mundo de la hepatología está cobrando un interés creciente las terapias enfocadas a obtener regresión de la fibrosis, en las que el control o erradicación de la enfermedad de origen podría conducir a interrupción o regresión de la fibrogénesis, contradiciendo el principio de que es un proceso unidireccional e irreversible. (9)

A través de estudios en pacientes con hepatitis crónica por virus C o B se ha logrado documentar el gran poder regenerativo del hígado asociado al tratamiento específico de dichas enfermedades.

Por lo tanto, tratamientos que puedan disminuir la progresión o incluso revertir la fibrosis deben tener gran impacto benéfico en el paciente; esto se ha observado previamente en estudios de seguimiento de sujetos tratados con esquemas basados en interferón. (10)

Este impacto en la mejoría histológica está relacionado en la mayoría de los casos a la respuesta virológica al tratamiento y a la duración del mismo. (11)

El propósito de este reporte preliminar es describir la evolución histológica de la fibrosis hepática en una cohorte de pacientes bajo tratamiento combinado con Interferón Pegilado alfa-2b y Ribavirina por hepatitis crónica por virus C.

Resumen.

Introducción.

La hepatitis crónica por virus C es una de las principales causas de enfermedad hepática terminal en el nuestro país y en el resto del mundo. El tratamiento actual se basa en la combinación de Interferón Pegilado y Ribavirina con obtención de respuesta viral sostenida en más del 50% de los casos tratados. Los beneficios del tratamiento incluyen normalización de las aminotransferasas, mejoría en la calidad de vida, disminución de la actividad necro-inflamatoria y en algunos casos disminución del grado de fibrosis. El propósito de este reporte preliminar es describir la evolución histológica de la fibrosis hepática en una cohorte de pacientes mexicanos bajo tratamiento combinado con Interferón Pegilado alfa-2b y Ribavirina por hepatitis crónica por virus C.

Material y Métodos.

Es un estudio prospectivo, transversal y descriptivo en el que se evaluó a pacientes de la Clínica de Hepatitis Virales del Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" atendidos de Julio 2005 a Julio 2007. Se incluyeron 47 pacientes consecutivos con diagnóstico definitivo de hepatitis crónica por VHC que recibieron tratamiento antiviral combinado estándar y que contaban con una biopsia hepática pre-tratamiento y post-tratamiento. Se consideró como regresión de fibrosis al descenso de al menos un grado de fibrosis en la biopsia postratamiento con respecto a la biopsia basal. Se analizaron variables demográficas, hematológicas, bioquímicas y virales para encontrar factores asociados a la obtención de mejoría histológica. Para la comparación de los valores se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondiera empleando un programa de análisis estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Resultados.

Se observó disminución de un grado de fibrosis en 22/47 sujetos (46.8%), estabilización en 19/47 sujetos (40.4%) e incremento de un grado de fibrosis en 6/47 (12.8%) ($p < 0.001$). La principal variable asociada a regresión histológica fue fibrosis avanzada ($p < 0.006$), siendo más frecuente en los pacientes con mayor grado de fibrosis.

Asimismo, se observó una tendencia a mayor regresión de fibrosis en los pacientes con mayor carga viral. En el resto de las variables no se obtuvieron diferencias significativas. Los cambios en el grado de fibrosis fueron independientes de la obtención de respuesta viral sostenida.

Conclusión.

En el presente grupo de pacientes con hepatitis crónica por virus C, tratados con interferón pegilado y Ribavirina se obtuvo disminución del grado de fibrosis hepática post tratamiento el cual es independiente de la obtención de respuesta viral sostenida.

Material y Métodos.

Principio o hipótesis.

El tratamiento antiviral combinado con Interferón Pegilado y Ribavirina disminuye el grado de fibrosis hepática en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C (VHC).

Pacientes

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo donde se evaluaron pacientes que pertenecen a la Clínica de Hepatitis Virales del Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en un período de estudio de Julio 2005 a Julio 2007.

Se incluyeron 47 pacientes consecutivos con diagnóstico definitivo de hepatitis crónica por VHC que recibieron tratamiento antiviral combinado estándar y que contaban con una biopsia hepática pre-tratamiento y post-tratamiento.

Se creó una base de datos con la siguiente información: edad; género; índice de masa corporal (IMC); presencia o ausencia de cirrosis hepática; escala Child-Pugh y MELD; respuesta a tratamiento con Interferón Pegilado alfa 2-b y Ribavirina; exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático completas, tiempos de coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, leptina, adiponectina); cuantificación de carga viral basal, a las 12, 24, 48, 72 semanas y 24 semanas después de haber concluido el tratamiento; genotipo y determinación de fibrosis según la escala de METAVIR.

Criterios de Inclusión y exclusión.

Se incluyeron a los pacientes que cumplieran con los siguientes requisitos:

- Firma de consentimiento informado.
- Edad entre 18 y 70 años.
- ELISA tercera generación positivo a VHC.
- PCR RNA positivo a VHC.
- Hepatopatía compensada.
 - Bilirrubina total: ≤ 2 mg/dL
 - Albúmina: 3.5-5 gr/dL
 - En cirróticos: Child-Pugh A
- Valores hematológicos y bioquímicos adecuados.
 - Hemoglobina ≥ 12 g/dL
 - Leucocitos $> 3,000/\text{mm}^3$
 - Neutrófilos totales $> 1,500/\text{mm}^3$
 - Plaquetas $> 80,000/\text{mm}^3$
- Creatinina: 0.5.-1.5 mg/dL
- Glucemia de ayuno: 70-140 mg/dL
 - Hemoglobina glucosilada $\leq 8.5\%$ para pacientes con diabetes mellitus.
- Nivel de alfafetoproteína normal.
- Nivel de hormona estimulante de tiroides normal.
- VIH negativo.
- AgsVHB negativo.
- ANA's $\leq 1:320$.
- Ausencia de otra causa de hepatopatía (hemocromatosis, autoinmune, esteatohepatitis no alcohólica).
- Biopsia hepática pre-tratamiento y post-tratamiento antiviral combinado.
 - Uso de escala de METAVIR para evaluar las biopsias.
- Examen oftalmológico normal (pacientes hipertensos y diabéticos).
- Mínimo 6 meses sin consumo de drogas recreacionales (cocaína, heroína, alucinógenos, etc.); mínimo un año de abstinencia y/o consumo de alcohol menor o igual a 50gr/día.

- Evaluación psiquiátrica normal.
- Prueba de embarazo negativa para mujeres en edad fértil.
- Utilización de método anticonceptivo durante el estudio y hasta por lo menos 6 meses posterior a su finalización.

Evaluación histológica: escala de METAVIR.

Los requisitos para las biopsias hepáticas eran: tamaño mínimo de 10mm de longitud, fijación en parafina, tinción con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson. La fibrosis hepática fue estadificada en una escala de 0 a 4: 0 no fibrosis; 1 fibrosis portal sin septos; 2 fibrosis portal con algunos septos; 3 fibrosis portal con puentes sin cirrosis; 4 cirrosis.

Esta escala ha sido evaluada y reproducible en varios estudios entre diferentes patólogos. (12)

Dos patólogos interpretaron las biopsias hepáticas sin el conocimiento de la información clínica, bioquímica, virológica o respuesta al tratamiento.

Evaluación virológica.

La cuantificación del VHC fue determinada a través de reacción en cadena de polimerasa multicíclica de transcripción reversa con un límite de detección de 50 UI/mL (100 copias/mL) y la genotipificación fue determinada con el mismo método (LiPA). El laboratorio fue Quest Diagnostics Nichols Institute (San Juan Capistrano, CA).

Definiciones

En base a estudios previos se utilizaron las siguientes definiciones dentro del presente estudio (13):

- Progresión de fibrosis: incremento en un grado de fibrosis entre la biopsia basal y post-tratamiento.

- Estabilización de fibrosis: sin cambios en el grado de fibrosis entre la biopsia basal y post-tratamiento.
- Regresión de fibrosis: disminución en al menos un grado de fibrosis entre la biopsia basal y post-tratamiento.
- Respuesta viral sostenida (RVS): RNA de VHC indetectable al final del tratamiento y 24 semanas después de terminado el mismo.
- Respuesta viral temprana (RVT): la disminución de ≥ 2 logaritmos con respecto a la carga viral pre-tratamiento o la desaparición del RNA de VHC a los tres meses de iniciada la terapia antiviral.
- Respuesta viral al finalizar el tratamiento: RNA de VHC indetectable al final del tratamiento.
- Recaída: detección de RNA de VHC durante el periodo de seguimiento en un paciente VHC-RNA indetectable al final del tratamiento.
- No respondedor: No disminución significativa de RNA de VHC con respecto a la carga viral pre-tratamiento.
- Respondedor lento: la disminución de ≥ 2 logaritmos con respecto a la carga viral pre-tratamiento pero con VHC-RNA detectable a la semana 12 de terapia y VHC-RNA negativo a la semana 24 de tratamiento.

Estadística.

Con la finalidad de resumir los datos obtenidos en el presente estudio se realizaron medianas y porcentajes para las variables categóricas continuas; asimismo se construyeron diversas variables dicotómicas, según se requiriera. Para la comparación de los valores de laboratorio se utilizó la prueba no paramétrica de *U* de Mann-Whitney, considerándose significancia estadística a un valor de $p \leq 0.05$, a dos colas.

En la estimación de las asociaciones se utilizaron las pruebas de ji-cuadrada y test de Fisher; conforme se requirió se calcularon razón de momios con intervalos de confianza al 95%.

Se utilizó el programa de análisis estadísticos SPSS VERSIÓN 15 para Windows.

Resultados.

Se incluyeron los primeros 47 pacientes consecutivos que cumplieron los criterios de inclusión con una duración promedio de seguimiento de 24 meses (Rango 12-36 meses). El 66% de la población eran del género femenino (n = 31) con una edad promedio de 47 años (Rango 24-70) y un índice de masa corporal de $28 \pm 5 \text{ Kg./m}^2$.

El tiempo promedio entre la biopsia inicial y la post-tratamiento fue de 21 meses (rango 12-36 meses). En la biopsia inicial el 29.8% tenían F0, 31.9% F1, 12.8% F2, 19.1% F3 y 6.4% F4.

Divididos en 2 grupos el 74.5% de los pacientes tenían fibrosis leve (F0/F1/F2) y 25.5% tenían fibrosis avanzada (F3/F4).

De acuerdo al genotipo 33 pacientes (70.2 %) eran 1 y 14 (29.8%) diferente a 1. Todos eran PCR VHC positivo (100%) y el promedio de la carga viral fue de 1.6 millones de UI/mL. Tabla 1. Características basales.

Tabla 1. Características basales

	PEG-Interferón + Ribavirina N=47
Edad, promedio (años)	47 (24-70)
Género, femenino (%)	66
Seguimiento, promedio (meses)	24 (12-36)
IMC (Kg./m ²)	28 ± 5 (21-41)
Tiempo entre biopsias Promedio (meses)	21 (12-36)
METAVIR (%)	
F0	29.8
F1	31.9
F2	12.8
F3	19.1
F4	6.4
Fibrosis leve (F0/F1/F2) (%)	74.5
Fibrosis avanzada (F3/F4) (%)	25.5
PCR VHC (+) (%)	100
Genotipo (%)	
G1	70.2
G2	23.4
G3	4.3
G5	2.1
VHC RNA Basal	
Promedio (millones UI/mL)	1.6
Mediana (UI/mL)	513,000
Rango	74-10,500,00

La tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) en esta cohorte de pacientes fue de 76.6%. Tabla 2 y figura 1.

Tabla 2. Respuesta viral sostenida.

RVS N = 36 (76.6%)	No RVS N = 11 (23.4%)
2 Respondedor lento con respuesta viral sostenida (4.3%)	5 No Respondedor (10.6%)
34 Respuesta viral sostenida (72.3%)	6 Recaída (12.8%)

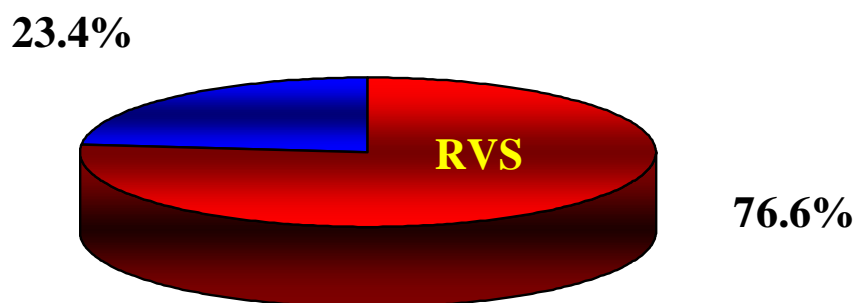


Figura 1. Porcentaje de respuesta viral sostenida (RVS)

La respuesta viral sostenida fue más frecuente en el grupo de pacientes con carga viral basal menor de 800,000 UI/ml. (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta viral sostenida en relación a carga viral inicial.

RVS	Carga viral ≤ 800,000 UI/mL	Carga viral ≥ 800,000 UI/mL
No	5 (45%)	6 (55%)
Sí	23 (64%)	13 (36%)

El 4.3% presentó respuesta viral lenta, el 10.6% no obtuvo respuesta viral temprana y el 12.8% recaída.

La frecuencia de complicaciones en relación al tratamiento antiviral fue de 30%, siendo la neutropenia el efecto adverso más común (10%). Tabla 4 y tabla 5.

Tabla 4. Frecuencia de efectos adversos.

Complicación	N = 47 (%)
Ausencia	30 (70)
Presencia	17 (30)

Tabla 5. Efectos adversos más frecuentes.

Efecto Adverso	Porcentaje
Neutropenia	10%
Anemia	5%
Trombocitopenia	3%
Bicitopenia	4%
Ataque al estado general intenso	6%
Elevación de Aminotransferasas	1%
Diarrea	1%

En relación al impacto del tratamiento antiviral combinado estándar en la histología hepática, de manera general fue: progresión de 12.8%, estabilización 40.4% y regresión 46.8%. Tabla 6 y Figura 2.

Tabla 6. Respuesta histológica global.

	N	Progresión (%)	Estabilización (%)	Regresión (%)
Grupo	47	12.8	40.4	46.8

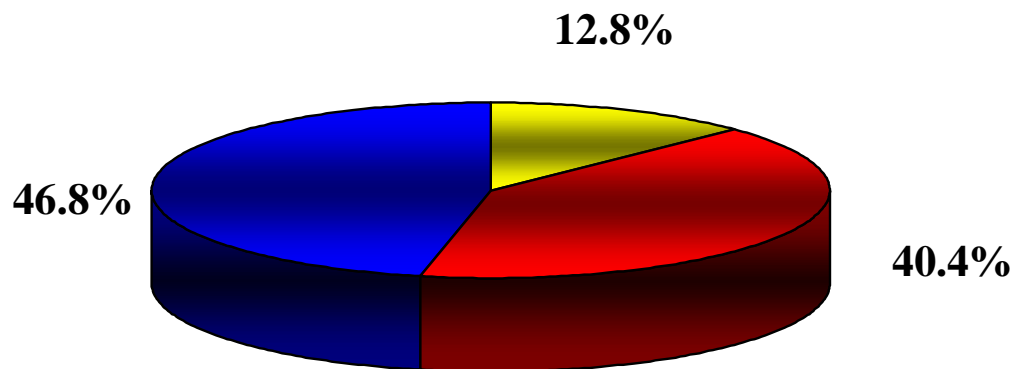


Figura 2. Respuesta histológica global.

De acuerdo al grado de fibrosis en la biopsia inicial el impacto del tratamiento con Interferón Pegilado alfa-2b y Ribavirina se muestra en la Tabla 7 y Figura 3.

Tabla 7. Respuesta histológica de acuerdo a biopsia inicial.

Biopsia Inicial	Regresión	Progresión	Estabilización
F0 (%)	0	21.4	78.6
F1 (%)	46.7	13.3	40
F2 (%)	83.3	16.7	0
F3 (%)	88.9	0	11.1
F4 (%)	66.7	0	33.3

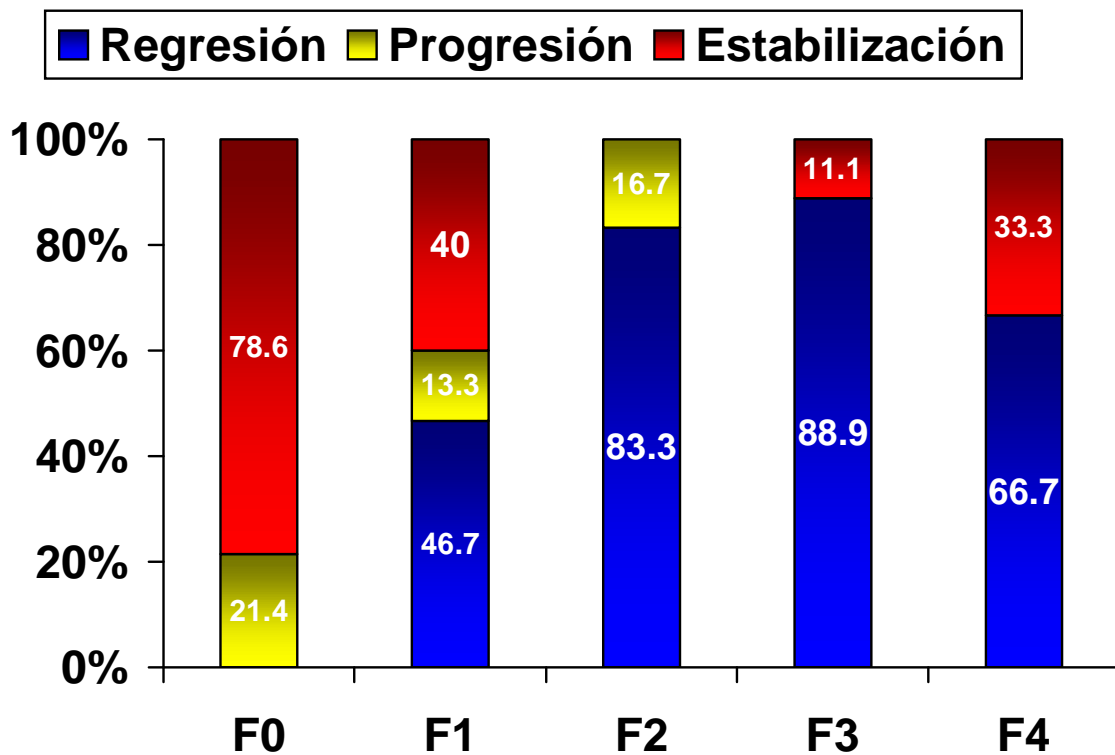


Figura 3. Respuesta histológica de acuerdo a la biopsia inicial. Regresión (color azul), progresión (color amarillo) y estabilización (color rojo).

Los resultados solo en relación a regresión para F1 7/15 (46.7%), F2 5/6 (83.3%), F3 8/9 (88.9%) y F4 2/3(66.7%) (p <.001). Tabla 8 y Figura 4

Tabla 8. Regresión de acuerdo a biopsia inicial.

Regresión	F0	F1	F2	F3	F4
No	14	8	1	1	1
Sí		7 (46.7%)	5 (83.3%)	8 (88.9%)	2 (66.7%)
Total	14	15	6	9	3

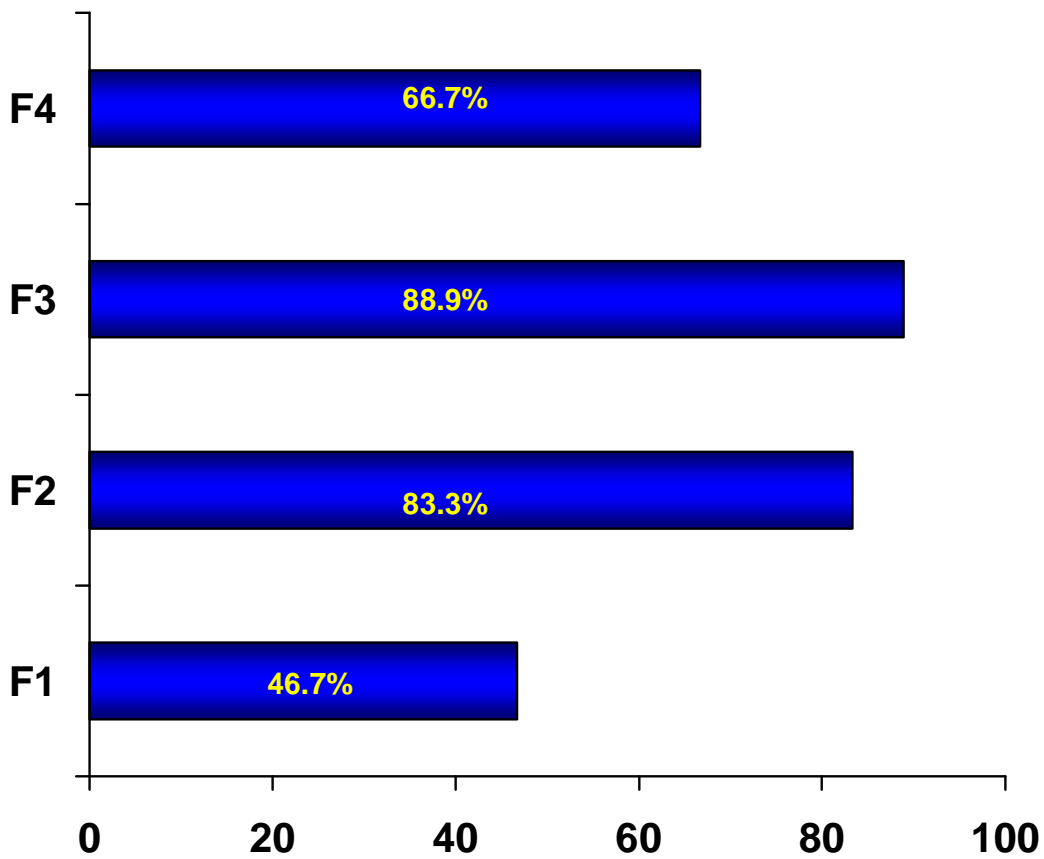


Figura 4. Regresión de acuerdo a biopsia inicial.

Cuando se agrupan en fibrosis leve o avanzada tuvieron una regresión de 83.3% en el grupo de F3/F4 ($p < .006$). Tabla 9 y figura 5.

Tabla 9. Regresión de acuerdo a fibrosis leve o avanzada.

Regresión	Fibrosis leve (F1/F2)	Fibrosis avanzada (F3/F4)	Total
No (%)	23 (65.7)	2 (16.7)	25
Sí (%)	12 (34.3%)	10 (83.3)	22
Total	35	12	47

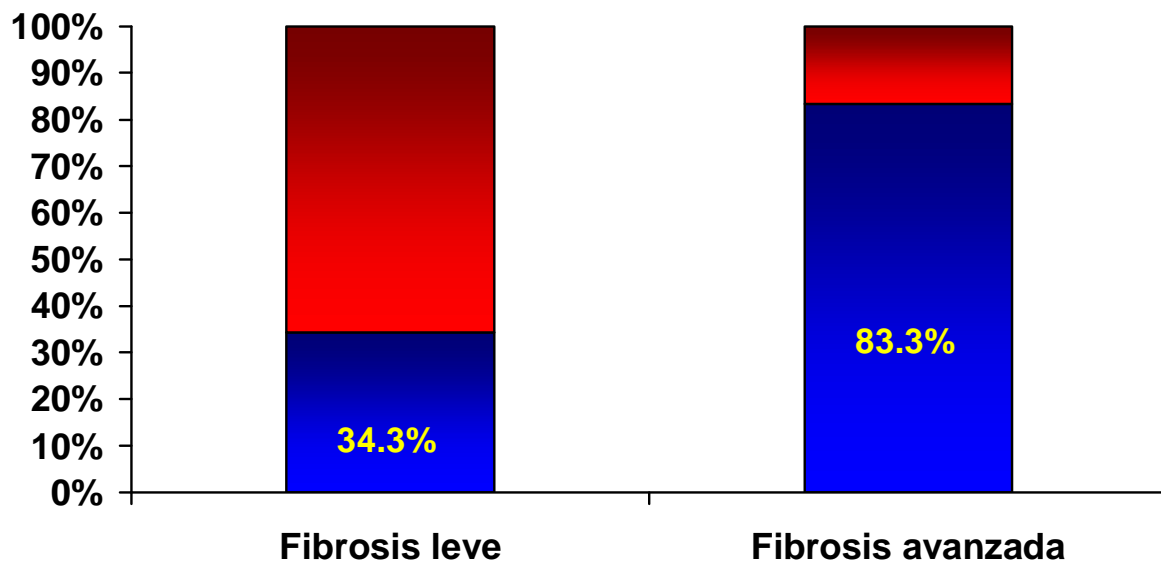


Figura 5. Regresión de acuerdo a fibrosis leve o avanzada.

La razón de momios para fibrosis avanzada (F3/F4) de regresión fue de 9.5.

Además se analizó la regresión de más de dos grados de fibrosis entre la biopsia inicial y la post-tratamiento, aún manteniéndose un efecto benéfico ($p < .001$). Tabla 10 y figura 6.

Tabla 10. Regresión de más de dos grados de fibrosis.

Regresión	F0	F1	F2	F3	F4
No	14	15	4	4	2
Sí (%)			2 (33.3)	5 (55.6)	1 (33.3)
Total	14	15	6	9	3

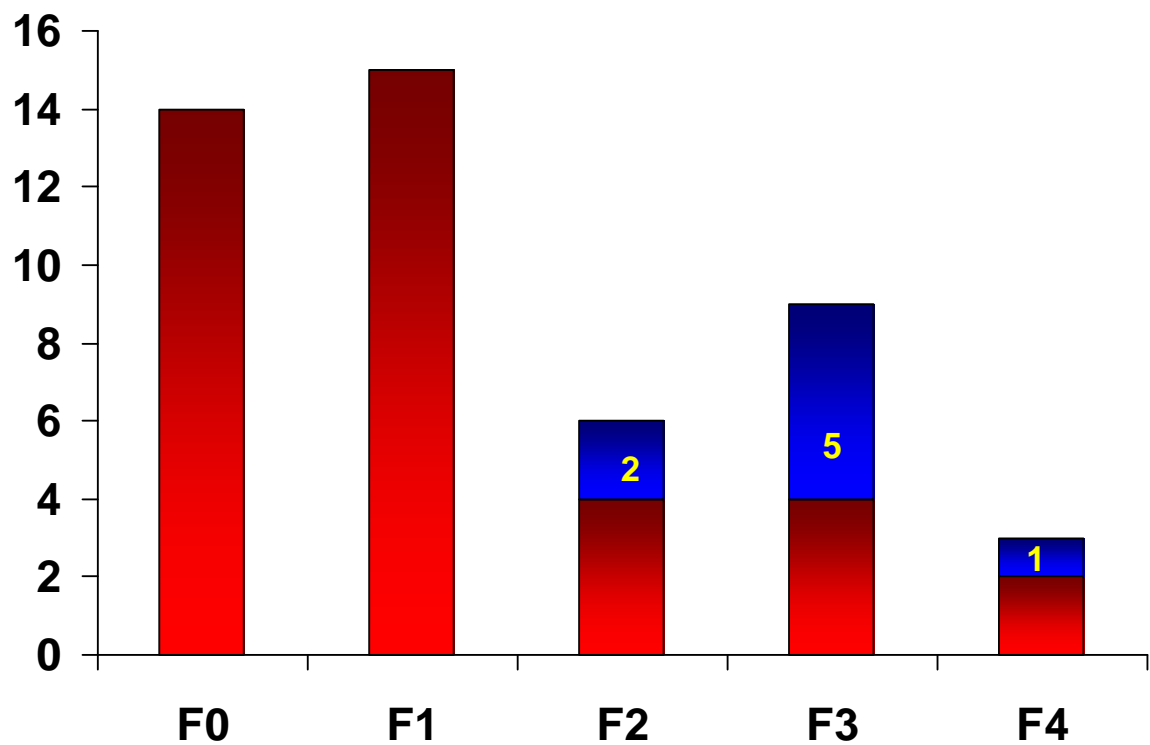


Figura 6. Regresión de más de dos grados de fibrosis (color azul).

La respuesta viral sostenida no tuvo impacto en la histología hepática, ya que tanto los no respondedores como los respondedores presentaron la misma frecuencia de regresión independiente del estatus virológico final (p 0.597).

Tabla 11.

Tabla 11. Regresión en relación a respuesta viral sostenida (RVS).

Regresión	No RVS	RVS	TOTAL
No	6 (54.5%)	19 (52%)	25
Sí	5 (45.5%)	17 (48%)	22
TOTAL	11	36	47

Si tomamos el punto de corte de carga viral mayor a 800,000 UI/mL y se excluye la ausencia de fibrosis (F0) en la biopsia inicial no existe relación con el grado de regresión histológica posterior al tratamiento. Tabla 12.

Tabla 12. Frecuencia de regresión histológica en relación a carga viral excluyendo F0.

Regresión	Carga viral baja	Carga viral alta
No (%)	8 (72.7%)	3 (27.3)
Sí (%)	11 (50%)	11 (50%)

*Nota: carga viral alta \geq 800,000 UI/mL.

Sin embargo si tomamos un punto de corte de carga viral mayor a 500,000 UI/mL y se elimina la ausencia de fibrosis en la biopsia pre-tratamiento existe cierta tendencia con la regresión histológica (p 0.061).

A mayor carga viral más frecuente es la regresión de un grado de fibrosis (68.2% vs. 31.8%). Con una razón de momios ajustada a ausencia de fibrosis (F0) de 5.7 (1.2-28.3; IC 95%) Tabla 13 y 14.

Tabla 13. Regresión histológica en relación a carga viral pre-tratamiento.

Regresión	Carga viral baja	Carga viral alta
No (%)	16 (64%)	9 (36%)
Sí (%)	7 (31.8%)	15 (68.2%)

*Nota: carga viral alta \geq 500,000 UI/mL. RM 3.8 (1.14-12.8 IC 95%) p 0.41

Tabla 14. Regresión histológica en relación a carga viral pre-tratamiento excluyendo F0.

Regresión	Carga viral baja	Carga viral alta
No	8 (72.7%)	3(27.3%)
Sí	7 (31.8%)	15 (68.2%)

*Nota: carga viral alta \geq 500,000 UI/mL. RM 5.7 (1.2-28.3 IC 95%) p 0.061

En los individuos con carga viral mayor a 500,000 UI/mL ocurrió mayor regresión (58% vs. 40%) y menor progresión (11% vs. 14%). Tabla 15.

Tabla 15. Relación de carga viral con impacto histológico.

Carga viral	Regresión	Progresión	Estabilización
Alta	11 (58%)	2 (11%)	6 (31%)
Baja	11 (40%)	4 (14%)	13 (46%)

Se realizó un análisis de acuerdo al tipo de respuesta virológica obtenida y se observó que los que tuvieron mayor duración de tratamiento presentaron regresión en un 100% (2/2); a diferencia de los que recayeron ya que sólo dos pacientes tuvieron disminución de un grado de fibrosis. Tabla 16.

Tabla 16. Regresión de acuerdo a respuesta virológica.

Tipo de respuesta	Regresión		Total
	No	Sí	
No respondedor	2	3	5
Respondedor	19	15	34
Respondedor lento	0	2	2
Recaída	4	2	6

Al finalizar el seguimiento los grupos se distribuyeron de la siguiente manera.
Tabla 17.

Tabla 17. Distribución histológica final.

Biopsia inicial	Biopsia post-tratamiento					Total
	F0	F1	F2	F3	F4	
F0	11	3				14
F1	7	6	1	1		15
F2	2	3			1	6
F3	2	3	3	1		9
F4			1	1	1	3
Total	22	15	5	3	2	47

En las siguientes dos tablas se ejemplifica la frecuencia de los grados de fibrosis al iniciar y posterior al tratamiento, con un incremento en F0 (29.8% vs. 46.8%)

Tabla 18. Frecuencia de fibrosis en biopsia inicial

Biopsia inicial	Frecuencia	%
F0	14	29.8
F1	15	31.9
F2	6	12.8
F3	9	19.1
F4	3	6.4
Total	47	100

Tabla 19. Frecuencia de fibrosis en biopsia final.

Biopsia post-tratamiento	Frecuencia	%
F0	22	46.8
F1	15	31.9
F2	5	10.6
F3	3	6.4
F4	2	4.3
Total	47	100

Los únicos factores asociados con regresión histológica fueron la presencia de fibrosis avanzada y carga viral alta ($\geq 500,000$ UI/mL). Tabla 20.

Tabla 20. Factores asociados con regresión.

	OR	IC 95%	P
Fibrosis avanzada	9.5	1.8-51	<.006
Carga viral alta	5.7	1.2-28.3	0.061

A diferencia de estudios previos, no se encontró asociación entre el resto de variables (género; edad; IMC; exámenes iniciales: biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático completas, tiempos de coagulación, química sanguínea, electrolitos séricos, leptina, adiponectina) y genotipo con respecto al grado de regresión de fibrosis. Tabla 21, 22 y 23.

Tabla 21. Género y regresión.

Regresión	Masculino	Femenino	Total
No	9	16	25
Sí	7	15	22
Total	16	31	47

P 0.503

Tabla 22. Edad y regresión.

Regresión	> 40 años	< 40 años	Total
No	16	9	25
Sí	16	6	22
Total	32	15	47

P 0.373

Tabla 23. IMC y regresión.

Regresión	IMC \geq 27	IMC \leq 27
No	13 52%	12 48%
Sí	10 45.5%	12 52.5%

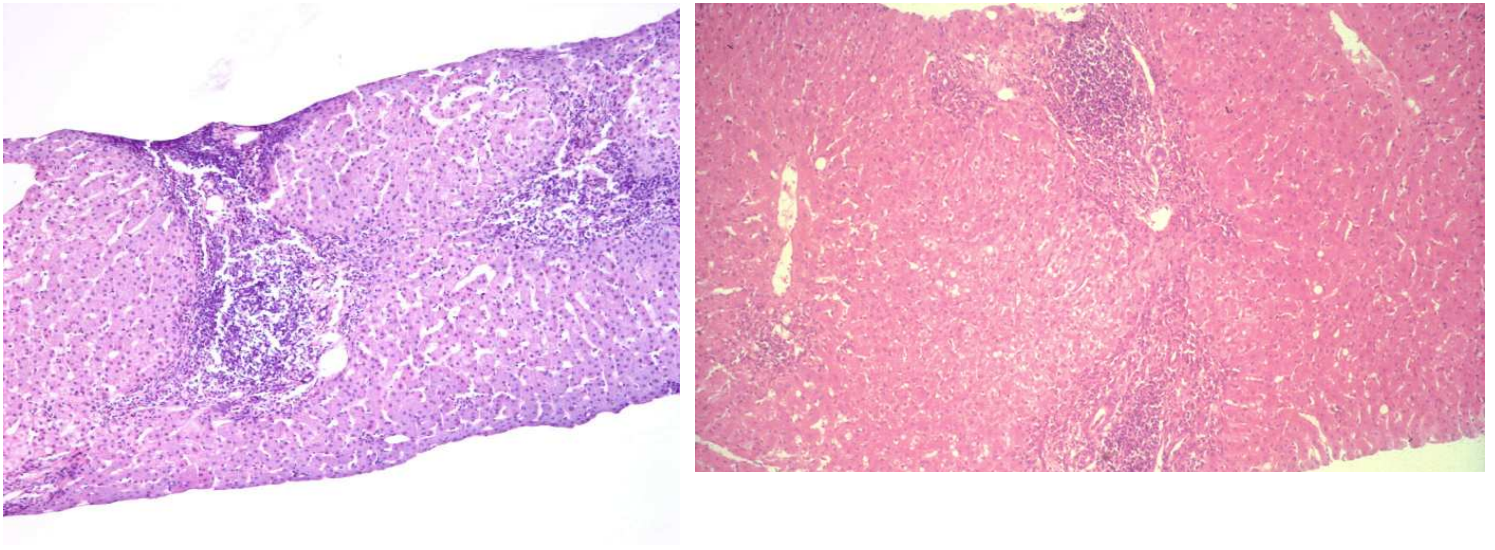


Figura 7. Imagen histológica con tinción de Hematoxilina-Eosina (H&E) en donde se observa disminución de las bandas de fibrosis post-tratamiento. Cortesía del Departamento de Patología.

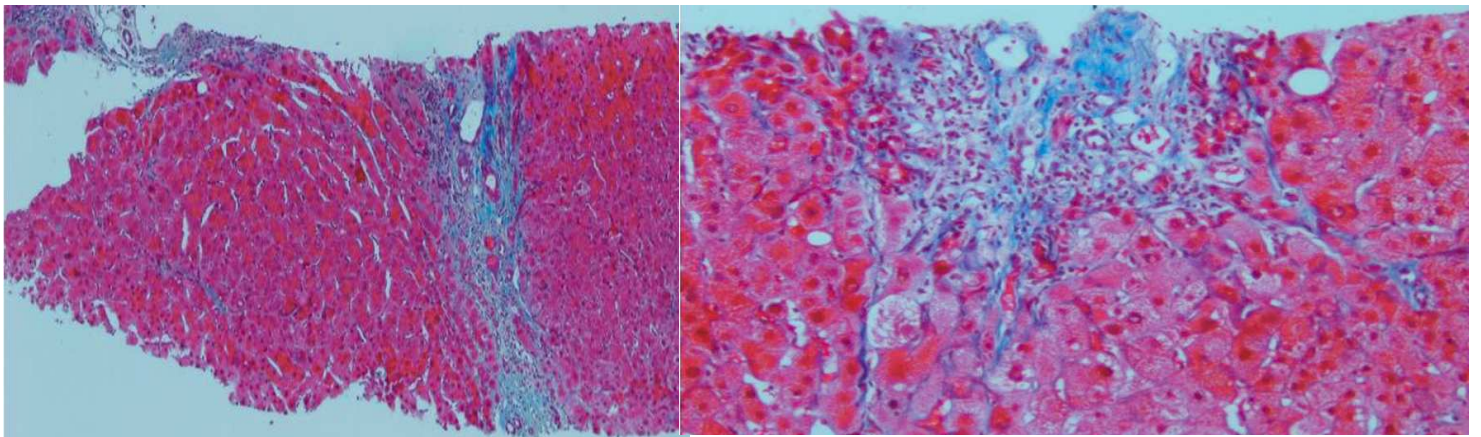


Figura 8. Imagen histológica con tinción de Tricrómico de Masson en donde se observa disminución de las bandas de fibrosis post-tratamiento. Cortesía del Departamento de Patología.

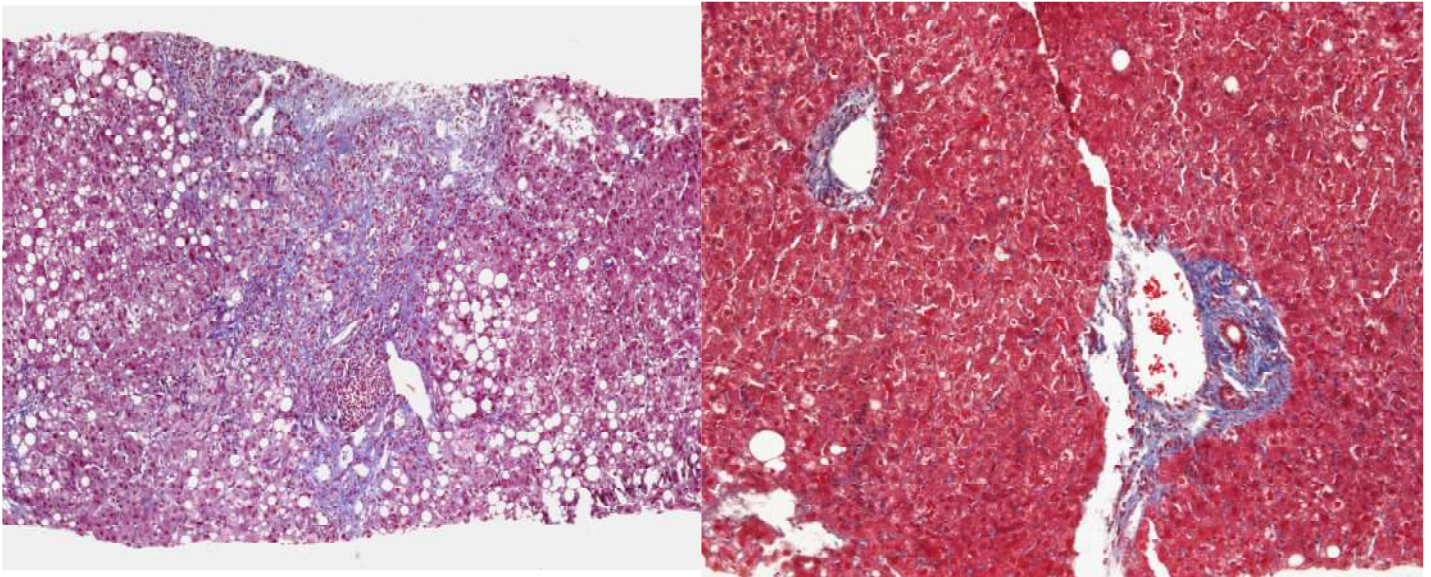


Figura 9. Imagen histológica con tinción de Tricrómico de Masson en donde se observa disminución de las bandas de fibrosis post-tratamiento. Cortesía del Departamento de Patología

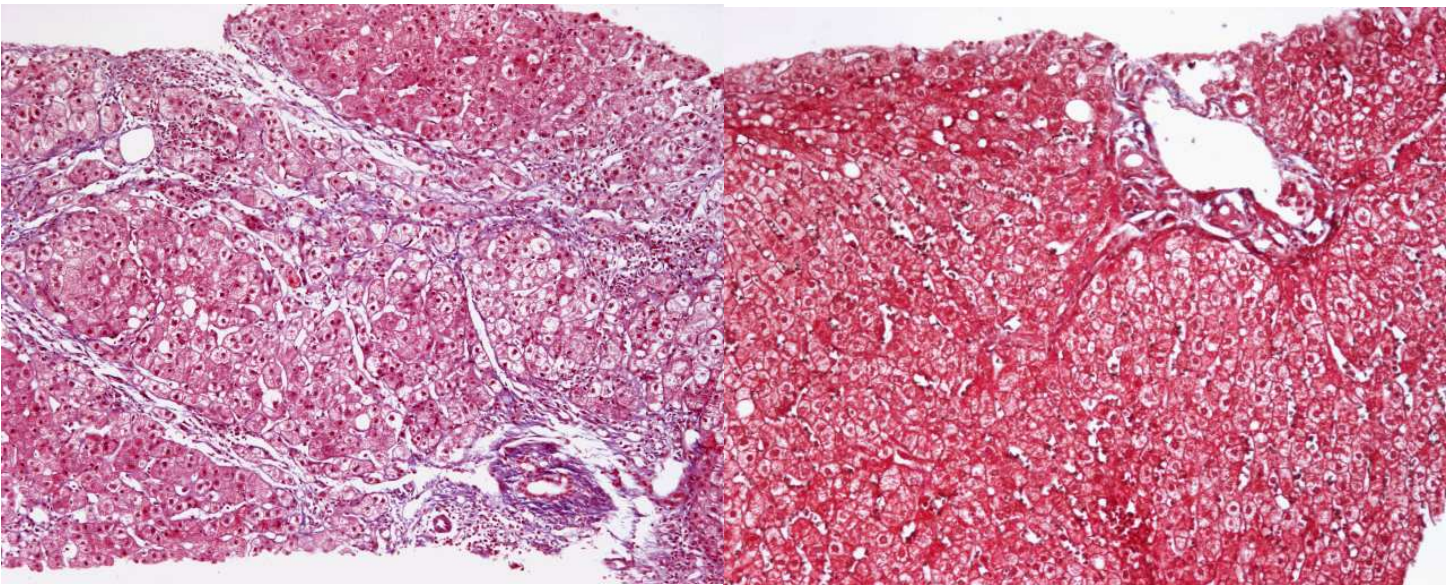


Figura 10. Imagen histológica con tinción de Tricrómico de Masson en donde se observa ausencia de bandas de fibrosis. Cortesía del Departamento de Patología.

Conclusión.

La principal aportación del presente estudio es el impacto del tratamiento antiviral en la histología hepática independiente de la respuesta virológica, la cuál fue de 76.6% en nuestra cohorte (RVS). De manera general la regresión se observó en un 46.8% de la población, la estabilización en un 40.4% y sólo el 12.8% presentaron progresión ($p < 0.001$), lo cual apoya los efectos anti-fibróticos del interferón.

Como previamente se había documentado esta mejoría histológica se evidenció principalmente en aquellos pacientes con fibrosis avanzada, ya que fue este grupo de pacientes los que presentaron mayor porcentaje de regresión o estabilización ($p < 0.004$) (ver Tabla 9 y Figura 5). Se observó una razón de momios para fibrosis avanzada (F3/F4) de regresión de 9.5.

A diferencia de estudios previos, al realizar el análisis con respecto a la regresión de fibrosis en más de dos grados de la biopsia post-tratamiento con respecto a la inicial, se continuó observando efecto benéfico del mismo, con una adecuada significancia estadística ($p < .001$).

La respuesta viral sostenida no tuvo impacto en la histología hepática, ya que tanto los no respondedores como los respondedores presentaron la misma frecuencia de regresión independiente del estatus virológico ($p 0.597$).

Si tomamos un punto de corte de carga viral mayor a 500,000 UI/mL y se elimina la ausencia de fibrosis en la biopsia pre-tratamiento existe cierta tendencia a la regresión histológica ($p 0.061$).

A mayor carga viral más frecuente es la regresión de un grado de fibrosis (68.2% vs. 31.8%). Con una razón de momios ajustada a ausencia de fibrosis (F0) de 5.7 (1.2-28.3; IC 95%) (Ver Tabla 13 y 14). Por último no hubo asociación en algunos factores asociados con fibrosis avanzada como el género, el índice de masa corporal, la edad y la respuesta al tratamiento con Interferón Pegilado alfa-2b y Ribavirina.

Como primer punto clave del presente estudio se encuentra que la evaluación del tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por VHC es un proceso dinámico, y aún cuando el período entre biopsias es relativamente corto (21 meses), la respuesta en relación a progresión fue significativa y si esta pendiente se mantiene durante años después del tratamiento las consecuencias pueden ser clínicamente relevantes.

El segundo punto clave es el impacto en la histología independiente del estatus de respondedor o no respondedor, lo cual tiene implicaciones pragmáticas para pacientes y médicos.

Una cuestión muy importante es que más de la mitad de los pacientes con fibrosis avanzada (F3/F4) en la biopsia inicial que fueron tratados presentaron regresión en la biopsia subsiguiente, lo cual es mucho mayor que lo reportado con anterioridad en estudios con el mismo régimen (83.3% vs. 52%) (11).

Finalmente, algo que debemos tomar en cuenta es la posibilidad de un error de muestreo y que una biopsia hepática representa alrededor de 1/50,000 de la masa total del hígado. (14)

A pesar de que la variabilidad Inter.-observador e intra-observador en la determinación de los grados de fibrosis es baja (kappa 0.74), una debilidad del presente estudio es la interpretación de las biopsias hepáticas por dos patólogos, aún cuando existen reportes de que la observación simultánea incrementa la reproducibilidad de la escala numérica de las lesiones histológicas por virus de la hepatitis C (12).

Sin embargo podemos concluir que la combinación de Interferón Pegilado alfa 2-b y Ribavirina tiene el potencial de disminuir la progresión de la fibrosis y revertir la incidencia de cirrosis.

Por lo tanto la regresión de la fibrosis avanzada y cirrosis parece ser posible en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

Discusión.

La cirrosis y fibrosis hepática son el resultado de daño crónico y representa en la actualidad un problema grave de salud global, siendo en México la quinta causa de mortalidad en la población general y la sexta en el género femenino (1).

Hasta ahora se han identificado una gran variedad de estímulos que pueden desencadenar la cascada de fibrogénesis, entre ellos los virus de hepatitis C o B; toxinas como el alcohol; enfermedades autoinmunes; trastornos colestásicos crónicos; desórdenes metabólicos; defectos genéticos e hipoxia.

En los países de occidente las etiologías más frecuentes de cirrosis son el consumo de alcohol, la infección por virus de hepatitis C y la cada vez más reconocida esteato-hepatitis no-alcohólica. (2, 3,4)

El tratamiento de la fibrosis hepática se encuentra limitado al retiro del agente nocivo, lo cual no sólo evita la progresión sino que también favorece la regresión a un grado histológico casi semejante al normal. A través e la presente década han existido grandes avances en relación al desarrollo de tratamientos antivirales efectivos para hepatitis crónicas por virus C o B; sin embargo su impacto histológico se encuentra aún en investigación.

Este daño crónico origina un desequilibrio entre la síntesis excesiva de matriz extracelular y su degradación; este proceso conlleva a la acumulación hepática de una gran variedad de proteínas, entre ellas: glucoproteínas, proteoglucanos y colágena. Estos cambios cuantitativos van acompañados de alteraciones cualitativas como el predominio de fibras de colágena tipo I y III, lo que a su vez, favorece una red de fibras resistentes a la destrucción. Todo lo anterior lleva a la formación de una arquitectura distorsionada con el desarrollo de cortocircuitos porto-hepáticos y arterio-venosos que caracterizan a la cirrosis hepática. (15)

Aunque tradicionalmente considerada un proceso irreversible, la fibrosis avanzada y la cirrosis hepática pueden revertir al controlar el estímulo nocivo como se ha documentado previamente en modelos animales con tetracloruro de carbono (16). Asimismo esta regresión histológica se ha identificado en pacientes con hepatitis autoinmune bajo tratamiento inmunosupresor (17), en aquellos pacientes con respuesta virológica al tratamiento por VHC (18), terapia de mantenimiento con análogos de nucleótidos en VHB (19) o después de un procedimiento derivativo de la vía biliar en aquellos casos de estenosis (20).

Y aunque los reportes iniciales no eran tan concluyentes por la presencia de un error de muestro al realizar una biopsia, los estudios recientes con una mayor cantidad de pacientes y de tejido han evaluado nuevamente esta posibilidad.

Dentro de las citocinas anti-fibrogénicas Th1, los interferones han sido el sujeto de una larga investigación. El interferón- α y el interferón- γ inhiben la activación, la proliferación y la síntesis de colágena en cultivos de células estelares activadas y de los miofibroblastos hepáticos. De igual forma inhiben la transcripción *in vivo* del gen de la colágena y por lo tanto disminuye la progresión de la fibrosis. (21)

Desde entonces la terapia para la infección crónica por VHC ha tenido un crecimiento exponencial siendo en la actualidad el tratamiento combinado de Interferón Pegilado y Ribavirina el esquema con mejor tasa de respuesta viral sostenida (6,7). El Interferón Pegilado está constituido por la unión del Interferón alfa a una molécula de polietilenglicol. Esta unión reduce su inmunogenicidad, aumenta la resistencia a la degradación por proteasas titulares y resulta en una vida media más larga que permite su administración semanal. Su mecanismo de acción, si bien no totalmente esclarecido, incluye la inducción en la célula infectada de un estado antiviral no específico mediante la estimulación del sistema de la 2'5-oligoadenilato sintetasa y de las proteínas Mx que inhiben la replicación viral y producen la activación de macrófagos, linfocitos T citotóxicos, células NK y linfocitos T ayudadores, intensificando al final la respuesta inmune del huésped contra el virus. (21)

Desde 1993 Chevallier M., propuso que el interferón (IFN) alfa podría mejorar el estadio de fibrosis independientemente de la respuesta virológica en pacientes con hepatitis crónica activa no-A no-B sugiriendo un efecto inhibitorio directo de esta citocina en la progresión de la fibrosis. (22)

En 1998 Duchatelle V., a través de una evaluación cuantitativa por métodos morfométricos corroboró los cambios histológicos en relación a fibrosis con el tratamiento a base de interferón alfa y que estos mismos se mantenía por espacio de 6 a 18 meses. (18)

Casi un año después el Dr. Thierry Poynard evidenció el cambio en la historia natural de la fibrosis hepática en pacientes que recibieron tratamiento a base de IFN-alfa independiente de la respuesta virológica temprana y genotipo. La tasa de progresión de fibrosis media en los pacientes bajo tratamiento disminuyó en comparación con la pre-tratamiento de 0.103 unidades de METAVIR/año (IC 95%, 0.087-0.120) a 0.000 (IC 95%, 0.000-0.000; $p \leq 0.0001$). Entre los pacientes respondedores la fibrosis mejoró en un 29% y progreso en un 22% sin diferencia estadística con los no respondedores pero si con los controles (29% vs. 8% $p = 0.0002$; 22% vs. 56% $p \leq 0.0001$). (8,13)

Al documentar la mejoría histológica independiente de la respuesta viral (no respondedores) el Dr. Mitchell L. Shiffman a finales de 1999 realizó un estudio para determinar si la terapia de mantenimiento con interferón alfa-2b podía prevenir la progresión en este subgrupo de pacientes. Después de 30 meses de tratamiento la escala de fibrosis disminuyó de 2.5 a 1.7 y el 80% de los pacientes presentaron mejoría histológica ($p < 0.03$). La discontinuación del interferón fue asociado con un incremento en la fibrosis de 2.2 a 2.4 y a un deterioro de la histología hepática en un 30%, concluyendo que la terapia de mantenimiento puede prevenir la progresión histológica en pacientes con viremia persistente. (23)

El Grupo FIBROVIRC encabezado por el Dr. Poynard publicó en el año 2000 el impacto que tenía en la fibrosis la terapia combinada a base de Interferón alfa-2b y Ribavirina. Reportó que el porcentaje de pacientes sin fibrosis significativa (F0/F1) a la semana 96 era de $68 \pm 4\%$ cuando cumplían un régimen de 48 semanas; de $64 \pm 4\%$ con interferón solo por 48 semanas; $42 \pm 7\%$ en un régimen combinado de 24 semanas y $24 \pm 9\%$ para 24 semanas con solo interferón (24).

Además identificó tres factores asociados de manera independiente con la disminución de fibrosis: la presencia de respuesta viral sostenida, la duración del tratamiento y la fibrosis al inicio ($p < .001$) (24).

Estos resultados mostraron que el nuevo régimen combinado tenía también impacto en la histología y este era más prominente cuando se alcanzaba la RVS, con una duración de 48 semanas y en pacientes con fibrosis significativa al inicio (24).

Y por último en el año 2002 el grupo del Dr. Poynard evaluó el Interferón Pegilado alfa-2b y Ribavirina con un índice de regresión de 23%, estabilización de 61% y progresión de 16%; asimismo reportó una regresión de cirrosis del 49%. (11)

Identifico nuevos factores asociados con la ausencia de fibrosis significativa: fibrosis basal (RM = 0.12; $p < 0.0001$); respuesta viral sostenida (RM = 0.36; $p < 0.0001$); edad menor a 40 años (RM = 0.51; $p < 0.0001$); IMC $< 27 \text{ Kg./m}^2$ (RM = 0.65; $p < 0.001$); ausencia o mínima actividad de acuerdo a biopsia inicial (RM = 0.70; $p = 0.02$) y una carga viral < 3.5 millones de copias por mililitro (RM = 0.79; $p = 0.03$) (11).

Con todo lo anterior la meta principal ideal del tratamiento antiviral combinado actual es alcanzar la respuesta viral sostenida, que se acompañe de la completa resolución de la hepatitis crónica y el regreso a una histología hepática cercano a lo normal.

Sin embargo una evaluación comparativa en relación al impacto histológico tiene ciertos retos: 1. La dificultad para obtener adecuadas muestras de biopsias hepáticas pareadas. 2. La necesidad de un número mayor de pacientes con la finalidad de alcanzar cierto poder estadístico, por ejemplo el tiempo entre las biopsias es relativamente corto y la transición de un estadio a otro es relativamente raro ; 3. Y por último la heterogeneidad de las escalas de fibrosis.

Podemos concluir que la regresión de la fibrosis avanzada y cirrosis parece ser posible en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

Bibliografía.

1. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Información estadística. Porcentaje de defunciones generales por sexo y principales causas.
<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/español/rutinas/ept.asp?t=mpob45&c=3222>. Accessed august 15, 2007.
2. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Ponciano-Rodriguez G, Almeda-Valdez P, González D, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; 4:52-5.
3. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
4. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, Dehesa M, Juarez A, Castañeda B, Sanchez-Avila F, et al; Grupo de Estudio, Asociación Mexicana de Hepatología. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3: 30-3.
5. Sanchez-Avila F, González E, Vázquez V, Suárez S, Uribe M. Geographical distribution of HCV genotypes in Mexico. *Ann Hepatol* 2007; 6(3): July-September: 156-160.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C: 2002. Bethesda, MD: National Institutes of Health; June 10-12, 2002.
7. Consensus Statement. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30: 956-961.
8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P, for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
9. Friedman SL. Reversibility of hepatic fibrosis and cirrhosis--is it all hype? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007 May; 4(5):236-7.
10. Hiramatsu N, Hayashi N, Kasahara A. Improvement of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C patients with natural interferon alpha. *J Hepatol* 1995; 22: 135-142.
11. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, Lin MH, Albrecht J. Impact of Pegylated Interferon alfa-2b and Ribavirin on Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122(5): 1303-13.
12. Bedossa P. The French METAVIR cooperative group. Inter-and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20:15-20.
13. Sobesky R, Mathurin P, charlotte F, et al. Modeling the impact of interferon alfa treatment on liver fibrosis progresion in chronic hepatitis C: a dynamic view. *Gastroenterology* 1999; 116:378-386.
14. Ratzui V et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005; 128:1898-1906.
15. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic Fibrosis: Molecular Mechanism and Drug Targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005.45:605-28.

16. Iredale J, Benyon R, Pickering J, McCullen M, Northop M, et al. Mechanisms of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression of metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-49
17. Dufour JE, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 981-85
18. Duchatelle V, Marcellin P, Giostra E, Bregeaud L, Pouteau M, et al. Changes in liver fibrosis at the end of alpha interferon therapy and 6 to 18 months later in patients with chronic hepatitis C: quantitative assessment by a morphometric method. *J Hepatol* 1998;29: 20-28
19. Dienstag JL, Coldin RD, Heathcote EJ, Hanir HW, Woessner M, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124: 105-17
20. Hammel P, Couverard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *New Engl J Med* 2001; 344:418-23
21. Pillete C, Fort J, Riflet H, Cales P. Anti-fibrotic effects of interferons. Mechanisms and therapeutic prospects. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 466-471
22. Manabe N, Chevallier M, Chossegras P, Causse X, Guerret S, et al. Interferon-alpha 2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A non-B hepatitis: a quantitative histological evaluation. *Hepatology* 1993; 180: 1344-49
23. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, Ferreira-Gonzalez A, Mills AS, Garret C. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999; 117: 1164-1172
24. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, Esteban-Mur R, Goodman Z, Bedossa P, Albrecht J. Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 32: 1131-1137