

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dirección de Prestaciones Médicas

Centro Médico Nacional La Raza

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Título:

“Asociación entre el Índice de Masa Corporal y la Respuesta Viral Sostenida en el Tratamiento de la hepatitis C con Interferón Pegilado alfa 2 a y Ribavirina “.

Tesis

Que para obtener el grado de especialista en

Gastroenterología presenta:

Dr. Jorge Chávez Pérez

Asesor: Dra. Maria Teresa Rizo Robles

México D.F.

2008



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.

Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Francisco López Fuerte

Jefe del Servicio de Gastroenterología

Dr. Jorge Chávez Pérez

Médico residente de Gastroenterología

No. Protocolo 2007-3501-127

Índice	Pág.
Resumen en inglés	4
Resumen en español	5
Antecedentes	6
Material y métodos	11
Resultados	14
Discusión	18
Conclusiones	20
Bibliografía	21

Summary:

Background: Chronic hepatitis C (HCV) has a prevalence of 0.9-1.2% in Mexico, body mass index (BMI) > 30 is associated with less sustained viral response (SVR) to treatment with pegylated interferon α 2 (PEGIFN) and Ribavirin. Mexico have 70% prevalence of overweight and obese, possibly associates SVR and BMI in our population.

Materials and methods: We reviewed records of patients treated with Ribavirin-PEGIFN to collect; weight, height, age, gender, initial viral load, ALT and Triglycerides. Excluding patients with decompensated cirrhosis, comorbidity, autoimmune diseases, viral coinfections and incomplete records. We identified simple frequencies, measures of central tendency and dispersion, the comparison of averages was made with Mann-Whitney U test, Chi square between the SVR and categorical variables looking association, multiple regression analysis with the variables to explain RVS in a statistical software.

Results: There were 25 subjects, 12 women (48%) and 13 men (52%), averages age 44 years, weight 67.16 kilos, BMI 25.68, ALT 116UI/ML and triglycerides 107mg/dl, and 68% had high initial viral loads. SVR was 24%, with no difference in age, weight, BMI, ALT and triglycerides, 15% for men and 66% for women (P = 0.009), high initial viral load had OR 8 for failure to SVR.

Conclusions: The male gender and high initial viral load influenced negatively for SVR, the SVR and BMI were not associated statistically, but the small sample does not allow to conclude, more studies are required to determine it.

Key words: hepatitis C, body mass index, BMI, sustained viral response, SVR.

Resumen:

Antecedentes: La hepatitis crónica C (VHC) tiene una prevalencia del 0.9-1.2% en México, el índice de masa corporal (IMC) >30 se asocia a menos respuesta viral sostenida (RVS) al tratamiento con interferon pegilado α 2a (PEGIFN) y Ribavirina. Hay 70% de prevalencia de sobrepeso-obesidad en México, posiblemente se asocien IMC y RVS en nuestra población.

Material y métodos: Se revisaron expedientes de pacientes tratados con PEGIFN-Ribavirina de la consulta de Gastroenterología del Centro Medico "La Raza" para recabar; peso, talla, edad, genero, carga viral inicial, ALT y Triglicéridos. Excluyendo pacientes con cirrosis descompensada, comórbilidades, enfermedad autoinmunes, coinfecciones virales y expedientes incompletos. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, U de Mann-Whitney, Chi cuadrada entre la RVS y las variables categóricas buscando asociación, análisis de regresión múltiple con las variables asociadas para explicar RVS.

Resultados: Fueron 25 sujetos, 12 mujeres (48%) y 13 hombres (52%), promediaron edad 44 años, peso 67.16 kilos, IMC 25.68, ALT 116UI/ML y triglicéridos 107mg/dl y 68% cargas virales iniciales altas. Hubo RVS del 24%, sin diferencia para edad, peso, IMC, ALT y triglicéridos, fue 15% para hombres y 66% para mujeres (P=0.009), la carga viral inicial alta tuvo OR de 8 para RVS fallida.

Conclusiones: El género masculino y la carga viral inicial alta influyeron negativamente para RVS, el IMC y RVS no se asociaron estadísticamente, pero la pequeña muestra no permite concluir, se requieren estudios mas grandes para determinarlo.

Palabras claves. Hepatitis C, índice de masa corporal, IMC, respuesta viral sostenida,

RVS.

Antecedentes:

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) junto con la hepatopatía por alcohol, son en iguales proporciones la primer causa de enfermedades terminales hepáticas, ocupando la 5ta causa de mortalidad general en México según lo refiere el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) (1). La hepatitis crónica por VHC en México tiene una prevalencia reportada del 0.19 al 1.2% en la población general (2, 3), por lo que se considera un problema de salud pública nacional, la evolución hacia las complicaciones graves y costosas de la hepatopatía viral crónica es hasta del 22% (4), además de ser la insuficiencia hepática crónica una enfermedad de altos costos que su única curación definitiva puede ser el transplante hepático, procedimiento poco accesible por el costo en el país y la escasez de órganos en el mundo (5).

Se ha definido a la hepatitis crónica por VHC como la presencia de RNA viral en sangre, aumento en los niveles de las transaminasas séricas por los últimos 6 meses mas de dos veces los niveles normales y la confirmación histológica de hepatitis en la biopsia hepática (6). El curso clínico tras la infección con VHC es que solo un 20% de las personas que desarrollan hepatitis aguda logran la eliminación espontánea del virus, mientras que aproximadamente el 80% restante serán portadores crónicos, y un 20%

desarrollaran cirrosis en promedio a los 20 años con las complicaciones clínicas que conlleva esta enfermedad (encefalopatía hepática, ascitis, síndrome hepatorenal, hemorragia variceal y peritonitis bacteriana espontánea), se presenta carcinoma hepatocelular del 1 al 2%/año en los pacientes con cirrosis, representa morbilidad y costos (5,7). El tratamiento recomendado es con interferón pegilado (PEGIFN) alfa 2a a una dosis de 180µgs semanales ó PEGIFN 2b de 1 a 1.5 µgs /Kilo/semana por vía subcutánea, y Ribavirina vía oral de 800 mg/día para genotipos 2 y 3, 1000 a 1200mg/día para individuos menores y mayores de 75 kilos de peso en el caso del genotipo 1. El éxito del tratamiento se define como la respuesta viral sostenida (RVS), esto es ausencia de la carga viral sérica por métodos de reacción en cadena de polimerasa (*polimerase Chain Reaction*, PCR) cualitativo 6 meses después de finalizar el tratamiento, que es de 24 semanas para los genotipos 2 y 3, ó 48 semanas para el genotipo 1 (6,8), siendo este último el genotipo mas común en México (5,7), se reporta una RVS del 56% (8) para el genotipo 1 en nuestro país.

Hay varios factores virales y del huésped que afectan negativamente a la RVS, de los primeros el genotipo 1 y los niveles séricos altos de RNA viral >600,000 UI/mL al inicio del tratamiento (9), y relacionados al huésped; el género masculino, la edad mayor a 40 años (10), los puentes de fibrosis ó cirrosis en la biopsia hepática, el peso mayor a 75 kilos al inicio del tratamiento, ausencia de respuesta viral temprana (RVT) definida como la disminución en la carga viral a la semana 12 del tratamiento (5), y con

evidencia incipiente en relacion a interacciones metabólicas entre el virus y el huésped, como son; la resistencia a la insulina (13,15) que se presenta al compararse con controles sin VHC, que aunque no se ha identificado cual es el mecanismo, al parecer son factores virales aun no determinados que interfieren en los segundos mensajeros del receptor de insulina (16), la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) (17) que se ha asociado a mayor grado de fibrosis (18), la diabetes mellitus tipo 2 (19,20,21), el Sd. metabólico determinado con distintas metodologías pero con asociación a menor RVS, y la obesidad calculada en base al índice de masa corporal (IMC) (11,12,13,14),

Cada genotipo viral tiene distintas características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas, en los pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en específico, se ha encontrado asociación entre un IMC ≥ 25 , fibrosis hepática y resistencia a la insulina (22), entre el IMC > 25 y pobre tolerancia al tratamiento antiviral (23), entre un IMC > 30 que independientemente de la presencia o no de esteatosis hepática pudiera ser un indicador de mal pronóstico para respuesta a tratamiento (11), por lo que se proponen varios factores que pudieran contribuir a esto, como la distribución del IFN-PEG subcutáneo en más tejido graso, algunos cambios producidos por el virus en el huésped como el aumento de la expresión intrahepatocitaria del supresor de señalización de citocinas – 3 (*suppressor of cytokine signalling 3*, SOCS-3) que disminuye la efectividad del interferón- α (IFN- α) inhibiendo los segundos mensajeros que se activarían intracelularmente, hay un aumento de la enzima fosfoenolpiruvasa carboxinasa, que es un indicador de resistencia a la

insulina (24), niveles disminuidos de la citocina antiinflamatoria adiponectina y aumento del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (25), factores que en conjunto deterioran la regulación de la respuesta inmune y aumentan la inflamación hepática. También se ha encontrado en estos pacientes que el IMC >25 es un factor independiente para la presencia de fibrosis y EHNA (26), aunque la influencia de esta última aun es controversial en la RVS, con resultados contradictorios (27,28).

Por otra parte en nuestro país se ha incrementado significativamente el promedio del índice de masa corporal (IMC) de la población general, el sobrepeso y la obesidad tienen una prevalencia del 42% y 24% respectivamente para los hombres y del 37% y 34% para las mujeres, según lo señala la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del 2006 (29). Se ha estudiado en México la alta frecuencia de obesidad e inadecuados hábitos nutricionales en pacientes con hepatitis C crónica (30) y en la literatura internacional se menciona la sobreposición de factores de riesgo metabólicos con el genotipo 1 (31). En pacientes con genotipo 1 el IMC \geq 30 es un factor deletéreo para la RVS (32), por lo que se ha propuesto la posibilidad de que la disminución del peso e incluso el uso de fármacos sensibilizadores periféricos a la insulina antes del tratamiento pudieran mejorar la RVS (6, 14) ya que estas dos medidas han demostrado mejoría en los niveles de transaminasas y de fibrosis (10, 33).

La hepatitis crónica por VHC implica un importante lastre a la salud, no sólo por el deterioro en la calidad de vida de quienes la padecen y sus familias, sino para la sociedad entera, por lo que el conocimiento de los factores que pueden favorecer al éxito del tratamiento son de importancia para la atención de la enfermedad, misma que ocupa una importante parte de la atención de los derechohabientes por parte de nuestro hospital por tratarse de un tercer nivel a donde se refieren las personas con este padecimiento.

Existe evidencia que sostiene que la obesidad y el sobrepeso son un factor de mal pronóstico para la RVS. En virtud de que en nuestra población, la obesidad y sobrepeso han adquirido proporciones alarmantes, es relevante evaluar el IMC de los pacientes tratados en nuestro hospital con PEGIFN alfa-2a y Ribavirina, ya que en función de los resultados se podrán implementar medidas preventivas cuando no existan problemas de peso o bien establecer protocolos de manejo con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas que pudiesen beneficiar a los afectados.

Material y métodos:

Objetivo.

Determinar la asociación del IMC con la RVS de los pacientes tratados con PEGIFN alfa-2a y Ribavirina para la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en población mexicana, en el Departamento de Gastroenterología del HE CMNR.

Objetivos secundarios:

- 1.- Determinar la asociación de la edad y la RVS con las variables demográficas de edad y género en los pacientes tratados con PEGIFN alfa-2a y Ribavirina para la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en el Departamento de Gastroenterología del HE CMNR.
- 2.- Determinar la asociación del género y la RVS con las variables demográficas de edad y género en los pacientes tratados con PEGIFN alfa-2a y Ribavirina para la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en el Departamento de Gastroenterología del HE CMNR.
- 3.- Determinar la asociación de la carga viral al inicio del tratamiento con la RVS en los pacientes tratados con PEGIFN alfa-2a y Ribavirina para la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 en el Departamento de Gastroenterología del HE CMNR.

Diseño del estudio.

Retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto .

Se revisaron en el archivo clínico del HE CMNR los expedientes de los pacientes que recibieron tratamiento para la hepatitis crónica por VHC genotipo 1 durante Junio del 2005 a Octubre del 2007, con PEGIFN alfa-2a 180µgs/semanales y Ribavirina 1000mg/día para personas \leq 75Kg y 1200mg/día para $>$ 75Kg, en la consulta externa del Departamento Clínico de Gastroenterología para obtener los datos de la variable independiente IMC, la variable dependiente RVS y las covariables ; nombre, NSS, género, edad, peso, talla, carga viral al inicio del tratamiento, ALT, triglicéridos, se capturaron en una hoja de recolección de datos (Anexo 1).

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: 1.- Pacientes que recibieron tratamiento para hepatitis C crónica genotipo 1 con PEGIFN alfa 2a-Ribavirina en el servicio de Gastroenterología del HE CMNR. 2.- Sujetos de cualquier género. 3.- Edad de 18 a 70 años. 4.- Ausencia de cirrosis en la biopsia hepática antes del tratamiento.

Los criterios de no inclusión fueron: 1.- Pacientes mayores de 70 años. 2.- Depresión mayor sin tratamiento médico. 3.- Insuficiencia hepática crónica descompensada. 4.- Receptores de trasplante de órganos. 5.- Hipertiroidismo. 6.- Enfermedades autoinmunes. 7.- Enfermedades concomitantes descompensadas (hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc). 8.- Infección con VHC distinta al genotipo 1. 9.- Coinfección con VIH o virus de la hepatitis B. 10.- Etilismo activo. Y los criterios de exclusión: 1.- Pérdida de datos una

vez que iniciaron tratamiento. 2.- Suspensión del tratamiento por embarazo, efectos adversos o deseo del paciente. 3.- Suspensión del tratamiento por pérdida de la derechohabencia, etc.

Los datos fueron transferidos a una base de datos para su procesamiento con un software de análisis estadístico, se procedió en primer término a la descripción de las variables, utilizando número y porcentaje para las variables nominales y media y desviación estándar para variables intervalares. Se determinaron las frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión, la comparación de promedios se realizo con U de Mann-Whitney, prueba de Chi cuadrada para la asociación entre la RVS (variable dependiente) y las variables categóricas. Finalmente se realizó análisis de regresión múltiple con las variables asociadas para explicar la respuesta viral. Se utilizará un programa software para el cálculo de la estadística. Se obtendrán las razones de momios para la RVS en relación al IMC.

Resultados

Descripción de la muestra

La muestra total del estudio estuvo conformada por 25 pacientes, de los cuales 12 fueron mujeres (48%) y 13 hombres (52%). La edad promedio de los sujetos fue de 44.04 ± 10.81 (rango=18- 63) años (Tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemográficas de la muestra

Variable	Medida descriptiva
Género	
Masculino	n=13, 52%
Femenino	n= 12, 48%
Edad	44.04 ± 10.81 (18-63)

El peso promedio de la población fue de 67.16 Kilos ± 10.1 (49-100) y la talla en metros promedio fue de 1.61 (1.44-1.77) con lo que se obtuvo como IMC promedio de 25.68 ± 4.04 (16.60-33.03). Los niveles de ALT fueron en promedio de 116.77 ± 103.55 (27-440) y los de triglicéridos de 107.28 ± 39.34 (60-189). (Tabla 2)

Tabla 2. Variables clínico-laboratoriales de la muestra

Variable	Medida descriptiva
Índice de masa corporal	25.68 \pm 4.04 (16.60-33.03)
ALT	116.77 \pm 103.55 (27-440)
Triglicéridos	107.28 \pm 39.34 (60-189)

Los paciente tuvieron cargas virales iniciales altas siendo 17/25 siendo este tipo de sujetos un 68% del total.

Respuesta Viral Sostenida:

Del total de pacientes, 19 (76%) no tuvo respuesta viral sostenida al tratamiento (vs. 6 sujetos (24%) cuya respuesta a tratamiento fue exitosa).

En cuanto al Índice de masa corporal y respuesta a tratamiento el promedio de IMC de los pacientes con y sin respuesta favorable a tratamiento se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Índice de masa corporal y respuesta a tratamiento.

RVS	N	Media	Desviación Standard
+	6	26.20	3.41
-	19	25.51	0.98

Como puede observarse, no hubo diferencias clínicamente relevantes en el promedio de índice de masa corporal entre ambos grupos. Estas tampoco fueron estadísticamente significativas (U-Mann-Whitney=53, p=.82).

Género y respuesta a tratamiento:

De entre las mujeres evaluadas (n=12), un total de 8 no tuvo respuesta favorable al tratamiento, mientras que en 4 el tratamiento fue exitoso. Por su parte, de los 13 hombres, 11 no tuvieron respuesta a tratamiento y 2 mostraron respuesta favorable. Esta diferencia de respuesta a tratamiento resultó estadísticamente significativa (Chi cuadrada= .040, gl= 1, p=.009) (tabla 4).

Tabla 4. Género y respuesta a tratamiento

Variables	Medida descriptiva
Masculino	
Respuesta favorable	n= 2, 15.38%
No respuesta	n= 11, 84.61%
Femenino	
Respuesta favorable	n= 8, 66.66%
No respuesta	n= 4, 33.33%

Edad y respuesta a tratamiento:

El promedio de edad de la muestra con respuesta favorable a tratamiento fue de 41.83 ± 9.51 años, mientras que la de los que no respondieron a tratamiento fue de 44.73 ± 11.34 años; aunque esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (U- Mann-Whitney= 47, $p=.55$) (Tabla 5)

Tabla 5. Edad y respuesta a tratamiento

Promedio de edad

RVS	N	Media	Desviación Standard
+	6	41.83	9.51
-	19	44.73	11.34

En cuanto a la carga viral inicial, unicamente 2 de 17 pacientes (11%) con cargas virales iniciales $>500\,000$, esto es menos que el porcentaje de RVS total de la muestra y representa una Razon de Momios de 8 para falta de RVS.

Sin embargo, en un análisis de regresión múltiple, en donde la variable dependiente fue la respuesta a tratamiento, y los predictores posibles el resto de variables clínico laboratoriales sujetas a estudio (IMC como variable independiente y ALT y Triglicéridos como covariables), entraron al modelo final todas ellas para explicar juntas el 7% de varianza ($R=.46$, $R_{cuadrada}=.21$, $R_{cuadrada\ ajustada}=.07$, error estándar de medición=.51).

Discusión

Nuestros datos reportan que el promedio del IMC (de 25.68) fue similar al de la población general con predominio del sobrepeso (IMC > 25) sin haber una diferencia estadística al comparar al grupo de pacientes que tuvo RVS con el que no, pero aunque el IMC >30 solo se presentó en 4 casos resultó una variable con tendencia a influir negativamente en la RVS que aunque la muestra es reducida y no hay significancia estadística el éxito en este grupo de pacientes fue solo de 1 en 4, relación ya informada en reportes anteriores tanto para la obesidad y el sobrepeso en la RVS (13, 23).

La RVS en total fue del 24%, menor de la que se reporta en algunos estudios para el genotipo 1 que se llega a ser hasta del 42-46% en estudios tanto nacionales como internacionales (34, 6), aunque la debilidad estadística por el pequeño tamaño de la muestra es importante. En relación al género y la RVS si se encontró una diferencia estadísticamente significativa con una RVS del 66% para las mujeres y del 15% para los hombres, también ya considerado a el género masculino como factor de riesgo para falla al tratamiento (6,35,36). En cuanto a la carga viral al inicio de tratamiento se determinó que >500`000 UI/ML confieren solo un 11% de respuesta al tratamiento con una Razón de Momios de 8 para falla a tratamiento en este estudio, siendo la carga viral alta al inicio del tratamiento un factor de riesgo (6,10). Sin embargo la edad, IMC, ALT y triglicéridos no tuvieron asociación con la RVS, difiriendo la primer variable de los reportes previos (12, 23, 24) situación que se podrá definir mejor con una cantidad mayor de sujetos.

El tratamiento fue administrado predominantemente en pacientes jóvenes de la quinta década de la vida, acorde con lo informado en la epidemiología de la hepatitis C en el país (28.5% entre 40 y 50 años) (3), la tendencia a que se diagnostiquen pacientes en este grupo de edad puede estar en relación a que este siendo un hospital de referencia capte a los pacientes diagnosticados en el banco de sangre de CMNR, siendo esta vía de derivación a estudios especializados ya referida en la literatura médica (35).

El no encontrar diferencia entre la frecuencia de ambos géneros es referido en un estudio epidemiológico nacional en población abierta, brazo de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (36) en donde se encuestaron y tomaron muestras de suero en más de personas.

Los niveles de ALT promediaron 116 UI/ML esto es más de 2 veces los valores normales, dato en relación a los niveles de actividad necroinflamatoria hepatocitaria y que no se reporta como factor de mal pronóstico para RVS siendo más bien un parámetro de monitorización clínica. Y los triglicéridos promediaron 107mg/dl niveles dentro de parámetros normales.

Conclusiones:

Por lo anterior se puede concluir que están presentes en nuestra muestra las relaciones entre género y carga viral inicial alta como factores de riesgo para ausencia de RVS, ambos factores no modificables. Y en cuanto a la variable independiente IMC, esta no tuvo asociación estadística con la RVS, sin embargo se observa una tendencia en los pacientes con IMC >30 a tener falla en el tratamiento, condición difícil de modificar pero que se puede sugerir en el manejo de estos pacientes por los beneficios generales de esta medida, aunque en relación al éxito al tratamiento son datos que requieren mas muestra para ser confirmados posteriormente.

Bibliografía:

- 1.- <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/rutinas/ept.asp?t=mpob45&c=3222>
accesado el 18 de septiembre de 2007.
- 2.- Benítez-Arvizu G, Cortez-Gómez R, Novelo-Garza B, et al. “Prevalencia del virus de hepatitis C en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional La Raza”. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006; 44 (3):227-233.
- 3.- Vera de Leon L, Juarez-Navarro J, Díaz Gómez M, et al. “Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México”. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70(1):25-32.
- 4.- Bialek S, Terrault N. “The Changing Epidemiology and Natural History of Hepatitis C Virus Infection”. *Clin Liver Dis* 2006;10:697–715.
- 5.- Mendez-Sanchez N, Uribe-Esquivel M “Conceptos actuales en Hepatitis C” 2da Edición. Capitulo 1, p 9. D.F., México; McGraw Hill; 2005.
- 6.- Strader D, Wright T, Thomas D, et al. “Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C” *Hepatology* 2004;4(39):1147-1171.
- 7.- Kershenobich D, Jurado LC, Marin E, et al. “Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C” *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(2):181-184.
- 8.-Bosques-Padilla F, Trejo-Estrada R, Campollo-Rivas O, et al. “Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: Analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial”. *Annals of Hepatology* 2003;2(3):135-139.
- 9.- Ferenci P, Bergholz U, Laferl H, et al “24 week treatment regimen with peginterferon alfa 2-a plus ribavirin in HCV genotype 1 or 4 superresponders”. *J Hepatol* 2006;130:1086-1097.

- 10.- Feldman M, Friedman L, Sleisenger M. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas; Fisiología, diagnóstico y tratamiento. 7ma edición, capítulo 63, pag 1323. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana 2004.
- 11.- Hanouneh I, Felstein AE, Lopez R, et al. "Metabolic síndrome is a strong predictor of treatment failure in patients with chronic hepatitis C". *Gastroenterology* 2007; 132(4) (Suppl 2): abst. M1808, A 781.
- 12.- Bressler B, Guindi M, Tomlinson G, et al "High Body Mass Index Is an Independent Risk Factor for Nonresponse to Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C." *Hepatology* 2003;38:639-644.
- 13.- Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, et al. "Steatosis In Chronic Hepatitis C: Why Does It Really Matter?" *Gut* 2006;55:123-130.
- 14.- Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE et al. "Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C". *Hepatology*. 2007 ;45(1):80-7.
- 15.-Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade R. "Insulin Resistance Impairs Sustained Response Rate to Peginterferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients". *Gastroenterology* 2005;128:636-641.
- 16.- Cua I, Hui J, Bandara P, et al. "Insulin Resistance and Liver Injury in Hepatitis C is not Associated With Virus-Specific Changes in Adipocytokines." *Hepatology* 2007;46(1):66-74.
- 17.- Puneet Puri, MD, Arun J. Sanyal, et al. "Role of Obesity, Insulin Resistance, and Steatosis in Hepatitis C Virus Infection". *Clin Liver Dis* 2006;10:793-819.

- 18.- Castéra L, Hézode C, Roudot-Thoraval F, 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;52:288–292.
- 19.- Lecube A, Hernández C, Simó R, et al. “Glucose Abnormalities Are an Independent Risk Factor for Nonresponse to Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C”. *Am J Gastroenterol.* 2007;132:1388-92.
- 20.- Orellana I, Poniachik J, Smok G, et al. “Hepatitis crónica por virus C: factores asociados a la severidad del daño histológico”. *Rev Méd Chile* 2005;133:1311-16.
- 21.- Hesham M, Hanounch I, Zein C, et al. “Diabetes Mellitus is a Predictor of Treatment Failure in Hepatitis C patients Treated With PEG IFN and RVB”. *Gastroenterology* 2007: 133 (2) pp. A1-A50, e1-e14, 375-732, Abstract 1800 A 779 .
- 22.- Hui J, Sud A, Farrell G, Et Al. “Insulin Resistance is Associated With Chronic Hepatitis C and Virus Infection Fibrosis Progresión”. *Gastroenterology* 2003;125:1695–1704.
- 23.- Glenn K, Miles L, Huntley N, et al. “The Impact Of Body Mass Lndex (BMI) On Liver Histology And Treatment Tolerability And Efficac/In Chronic Hepatitis C (CHC)”. *Gastroenterology.* 2003;124(4)(Supplement 1):A704.
- 24.- Walsh MJ, Jonsson JR, Richardson MM, et al. “Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1” *Gut* 2006;55;529-535.

- 25.- Durante-Magnoni E, Zampiro R, Marrone A, et al. "Hepatic esteatosis and insulin resistance are associated with serum imbalance of adiponectin/tumor necrosis factor- α in chronic hepatitis C patients". *Aliment Pharmacol Ther* :24(9);1349-1357.
- 26.- Hu K, Kyulo N, Esrailian E. "Overweight and obesity, hepatic steatosis, and progression of chronic hepatitis C: a retrospective study on a large cohort of patients in the United States". *J Hepatol*;40(1):147-154.
- 27.- Patel K, Zekry A, McHutchison J. "Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: Mechanisms and significance". *Clin Liver Dis*. 9:399–410.
- 28.- Hu K, Currie S, Shen H, et al. "Clinical Implications of Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Multicenter Study of U.S. Veterans". *Dig Dis Sci*. 2007;52:570–578.
- 29.- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006". Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
- 30.- Vazquez-Van Dyck M, Vázquez-Castellanos JL, Curiel-López F, et al "Alta Frecuencia de Obesidad e Inadecuados Hábitos Nutricionales en Pacientes con Hepatitis C Crónica". *Memorias del 3er congreso de la Asociación Mexicana de Hepatología*; pag 89.
- 31.- Lok A, Everhart J, Chung R, et al "Hepatic Steatosis in Hepatitis C: Comparison of Diabetic and Nondiabetic Patients in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial". *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007;5:245–254.

- 32.- Berg T, Von Wagner M,† Nasser S, et al. “Extended Treatment Duration For Hepatitis C Virus Type 1: Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin.” *Gastroenterology* 2006;130:1086–1097.
- 33.- I J Hickman, A D Clouston, G A Macdonald, et al. “Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C”. *Gut* 2002;51:89–94.
- 34.- Asociación Mexicana de Gastroenterología “Consenso Nacional Sobre Hepatitis C”. <http://www.gastro.org.mx/pdfs/consensos/CONS2.pdf> accesado 24 de Febrero 2008.
- 35.- Muñoz-Espinosa LE, Rizo-Robles MT, Moreno Terrones L, et al “Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C.” *Rev Gastroenterol Mex.* 2007;72(2): 185-189.
- 36.- Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. “Epidemiology of Hepatitis Virus B and C” *Arch Med Res.* 2007;38; 606-611.
- 37.- Valdespino JL, Olaiz C, Conde C, et al “Reto de Hepatitis C. Instituto Nacional de Salud Pública”. Centro de Información para Decisiones en Salud. México 2005. Instituto Nacional de Salud Pública. www.insp.mx/cgi-bin/prevsearch accesado 22 de Febrero 2008.