



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**División de Estudios de postgrado
E Investigación**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“ASOCIACIÓN DE OBESIDAD CON RESPUESTA VIRAL
EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HEPATITIS C
TRATADOS CON INTERFERON PEGILADO Y
RIBAVIRINA DEL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO
ADOLFO LOPEZ MATEOS”**

Trabajo de Investigación que presenta:

DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS

Para obtener el Diploma de la Especialidad

GASTROENTEROLOGIA



Asesor de Tesis:

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER

No. De Registro de Protocolo: 156.2011

2011



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. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER
PROFESOR TITULAR

DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Gracias Dios por permitirme concluir con mi más grande sueño profesional y por la familia maravillosa que me has concedido.

Luis eres mi complemento perfecto en todos los aspectos, siempre estás ahí apoyándome e impulsándome incondicionalmente. Te amo y estoy segura que solo cosas buenas nos esperan en el futuro empezando por nuestra hija.

Papá y Mamá siempre han sido y seguirán siendo un ejemplo a seguir; gracias a ustedes soy una persona de bien y he podido alcanzar mis metas en la vida, no solo profesionales sino personales ya que me han guiado día a día con paciencia y sabiduría. Deseo no defraudarlos nunca.

Hermano siempre estaremos unidos para salir adelante, gracias por tu cariño.

Dra. Xochitl García Samper por llevarme por el camino maravilloso de la Gastroenterología. Gracias por su apoyo en los momentos difíciles.

Aleida

INDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción	3
4. Material y métodos	12
5. Resultados	13
6. Discusión	16
7. Conclusiones	17
8. Gráficas	18
9. Anexos	24
10. Bibliografía	26

RESUMEN

ANTECEDENTES

La obesidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel mundial ya que afecta a un grupo amplio de la población, México no es la excepción de acuerdo a lo reportado en la Encuesta Nacional de Nutrición en 2006.

La obesidad representa un estado proinflamatorio ya que hay un incremento del Factor de necrosis tumoral alfa IL6 y se ha encontrado que en pacientes obesos la respuesta a antivirales es menor que en los no obesos como en el caso de la infección crónica por Virus C en la que se ha observado que los pacientes tienen un menor descenso de la carga viral comparado con los que mantienen su índice de masa corporal normal.

OBJETIVOS

Demostrar que los pacientes con índice de masa corporal mayor o igual a 30 con infección crónica por hepatitis C tratados con interferón pegilado más ribavirina mantienen niveles más altos de carga viral y pierden la respuesta viral sostenida comparado con los que tienen un índice de masa corporal menor o igual a 29.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron 28 pacientes, indicamos su carga viral al inicio, a las 12 semanas, al final del tratamiento y a los 6 meses postratamiento (Respuesta Viral Sostenida) y su relación con el incremento del IMC al inicio, a las 12 semanas, al final del tratamiento y a los 6 meses postratamiento. Se compararon los niveles de aminotransferasas y glucosa al inicio, a las 12 semanas, al final del tratamiento y a los 6 meses postratamiento, buscando la relación existente entre elevación del índice de masa corporal con la pobre respuesta o la pérdida de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y la ribavirina.

RESULTADOS:

El genotipo más frecuente fue el 2, los pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 mantuvieron cargas virales más elevadas en comparación con los no obesos, este mismo fenómeno se observó en los niveles de aminotransferasas y la glucosa si se mostró más elevada en los pacientes 6 meses postratamiento (RVS) lo cual fue estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES:

El incremento en el índice de masa corporal no se relacionó con una peor respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina o con pérdida de la respuesta viral sostenida.

PALABRAS CLAVE:

Obesidad, infección crónica por virus C, Índice de Masa Corporal, Carga Viral

ABSTRACT

Background: Obesity has become a major health problem worldwide and affects a large group of people, Mexico is no exception, as reported in the National Nutrition Survey in 2006. Obesity is a proinflammatory state as there is an increase of tumor necrosis factor alpha and IL6 have been found in obese patients antiviral response in less than non-obese as in the case of chronic infection in C Virus has been observed that patients have a lower viral load decrease compared with those who maintained their normal body mass index.

Aim of the study: Demonstrate that patients with body mass index greater than or equal to 30 with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin maintain higher levels of viral load and lose SVR compared to those with a lower body mass index or equal to 29

Material and Methods We analyzed 28 patients indicated their baseline viral load at 12 weeks after therapy and 6 months posttreatment (sustained viral response) and their association with increased BMI at baseline, 12 weeks, at the end of treatment and 6 months after treatment. Compared the levels of aminotransferases and glucose at baseline, 12 weeks after therapy and 6 months after treatment, looking for the relationship between elevated body mass index with poor response or loss of response to treatment pegylated interferon and ribavirin

Results: The most common genotype was 2, patients with a BMI greater than 30 remained higher viral loads compared with non-obese, this same phenomenon was observed in aminotransferase levels and glucose if was higher in patients 6 months post-treatment (SVR) which was statistically significant.

Conclusions: The increase in BMI was not associated with poorer response to treatment with pegylated interferon and ribavirin or loss sustained viral response

Key Words: obesity, chronic HCV infection, body mass index, viral load.

INTRODUCCION

La obesidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud a nivel mundial ya que afecta a un grupo amplio de la población, se relaciona con complicaciones graves para la salud y tiene consecuencias económicas considerables. (2)

Epidemiología

En Estados Unidos aproximadamente un tercio de los adultos es obeso y se gastan más de 50 000 millones de dólares al año en asistencia sanitaria relacionada con la obesidad; la encuesta Nacional de Nutrición en Estados Unidos mostró que 31% de los adultos son obesos y el 65% están en sobrepeso. La prevalencia fue mayor en mujeres afroamericanas, mexicanoamericanas, nativas americanas y de herencia puertorriqueña.

En nuestro país se ha convertido en un problema de salud asociado a cambios en las condiciones socioeconómicas y los estilos de vida, este fenómeno se había identificado desde las encuestas de nutrición en 1988, 1999 y 2000 en las que se detectó un incremento dramático en la prevalencia de la obesidad y del sobrepeso. Esto se ha relacionado con un incremento en enfermedades como la hipertensión, diabetes tipo 2 y dislipidemia. Este problema toma mayor importancia si consideramos que en nuestro país siguen siendo las causas principales de muerte: las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.(1) En el año 2006 se realizó la (ENSANUT 2006) Encuesta Nacional de Salud Nutricional incluyendo hombres y mujeres de todas las edades entre los años 2000 y 2006. La prevalencia de la obesidad fue mayor en mujeres (36.9%) que en hombres (23.5%), sin embargo el sobrepeso más obesidad fue solo del (6.3%) mayor en mujeres; el grupo de edad con mayor prevalencia de obesidad fue de 50 a 59 años(38.5%), seguido por el grupo de 40 a 49 años (37.1%) el grupo de edad de 20 a 29 años mantuvo normal el Índice de masa corporal en (44.2%). Al analizar los datos por región el norte tiene una mayor prevalencia de obesidad (34.7%) mientras que en el sur del país fue menor (27.3%). Al analizar la prevalencia de la obesidad abdominal por estados Oaxaca presentó la menor prevalencia (61.4%) y la mayor prevalencia fue registrada en Tamaulipas (82.9%). El Distrito Federal tuvo un porcentaje de (75.8%) en obesidad abdominal; el índice de masa corporal se mantuvo en rangos de sobrepeso con 28.5 para los hombres y 27.6 para las mujeres. (1)

Definición.

El término obeso indica un exceso de grasa y procede de la palabra latina *obesus* (grasa) y *esus* (devorar). Sin embargo no está clara la definición exacta de lo que supone un exceso de grasa ya que depende de la edad, sexo y distribución de grasa. El Índice de Masa Corporal (IMC) fue propuesto por primera vez a comienzos del siglo XIX por Quetelet como método simple para expresar el peso corporal relativo y representa el peso corporal en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (p/t^2) kg/m^2 . Los valores del IMC se correlacionan en forma de curva con el porcentaje de masa grasa corporal. Algunas personas con una cantidad normal de grasa corporal pueden tener un IMC "obeso" debido al aumento de la masa muscular mientras que otras con exceso de grasa corporal pueden tener un IMC "delgado" por un descenso de la masa muscular. En general el riesgo de mortalidad aumenta a partir de un IMC de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. Se considera sobrepeso un IMC entre 25 y $29 \text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad un IMC mayor a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (2)

La masa grasa corporal está determinada por la relación entre ingreso y gasto energético. La obesidad está causada por el ingreso crónico de más calorías de las que se eliminan con acumulación del exceso de calorías en forma de grasa. La relación entre ingreso y gasto de energía está controlada por influencias genéticas y ambientales. Se han detectado causas monogénicas de obesidad en un número limitado de personas e incluyen mutaciones en los genes de la leptina, receptor de la leptina, proopiomelanocortina, prohormona convertasa 1, SIM1 y receptor de melanocortina. Se han identificado más de 90 genes relacionados con fenotipos de obesidad humana pero no está claro que anomalías genéticas podrían intervenir en realidad en la patogenia de este trastorno.(2,3)

Fisiopatología.

El tejido adiposo está formado por células adiposas que almacenan lípidos y un componente estromático vascular en el que residen los preadipocitos. El aumento de la masa adiposa se debe al incremento del tamaño de las células adiposas por depósito de lípidos y también al incremento en el número de adipocitos. El proceso por el que estos últimos se forman a partir de los preadipocitos mesenquimatosos supone un conjunto de pasos de diferenciación en los que participa una cascada de factores de transcripción específico. Uno de los factores clave es el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas gamma (PPAR γ) un receptor nuclear que se une a los fármacos del grupo de las tiazolidinedionas sensibilizantes a la insulina utilizados en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los adipocitos también son células endocrinas que liberan múltiples moléculas de forma regular entre ellas la hormona reguladora de del balance de energía, la leptina, citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, factores del complemento como el factor D también llamado adiposina, productos protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno I y un componente del sistema regulador de la presión arterial, el angiotensinógeno. La adiponectina intensifica la sensibilidad

a la insulina y la oxidación de lípidos en tanto que la resistina puede inducir resistencia a dicha hormona pancreática. (3)

La obesidad ha sido reconocida recientemente como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, debido principalmente a una secreción anormal de citocinas y otros factores proinflamatorios. De manera adicional se sabe que la obesidad es un factor clave en el desarrollo del síndrome metabólico. Las implicaciones fisiopatológicas de este novedoso hallazgo han revolucionado nuestro entendimiento acerca del síndrome metabólico, abarcando desde 1) el papel de la microbiota intestinal juega en la pérdida de la tolerancia inmunológica y la predisposición a la obesidad, 2) el estrés celular adipocitario como consecuencia de este estado proinflamatorio y el consumo desmedido de alimentos, hasta 3) la participación de diversas células de la respuesta inmune innata (macrófagos) como efectoras en la pérdida de la sensibilidad a la acción de la insulina a nivel local y periférico.

Como se mencionó la obesidad está asociada con un estado proinflamatorio caracterizado por elevación de FNT alfa, Interleucina 6, Interleucina 1b y proteína C reactiva circulante. Los estudios sobre el papel de la inflamación recientemente han expuesto inesperados nodos de interacción con enfermedades infecciosas mismos que no se habían relacionado hasta ahora con el síndrome metabólico. (5)

Se ha demostrado que las citocinas mencionadas (FNT alfa, interleucina 6, interleucina 1b y proteína C reactiva) interfieren en la respuesta al tratamiento antiviral en múltiples patologías entre las que destacan de manera importante la utilizada en la infección crónica por Virus C..

La infección crónica por virus C se considera de las causas principales de hepatopatía crónica y la primera indicación de trasplante hepático. La prevalencia global de la enfermedad es difícil de determinar; en México se han hecho determinaciones en poblaciones seleccionadas como donadores de sangre donde se reportó una prevalencia de 0.47% -2% (6,7) y de acuerdo con la encuesta nacional de salud de 2000 realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública, encontraron una prevalencia del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C del 1.4%; no se encontraron diferencias en el género y se encontró una prevalencia discretamente mayor en áreas urbanas y en el Norte del país además fue mayor en personas mayores de 60 años y con un ingreso económico y nivel educativo bajo. (14)

Es un virus con envoltura y un diámetro aproximado de 55 a 65 nm. en el suero del huésped infectado se encuentra en varias formas:

1. Viriones unidos a lipoproteínas de muy baja y de baja densidad con las que forma lipo viro partículas que parecen corresponder a la fracción infecciosa.
2. Viriones unidos a inmunoglobulinas.
3. Viriones libres.

No existe información sobre su estructura tridimensional, se cree que toma la forma de andamiaje icosaédrico clásico en el que 2 proteínas con envoltura se fijan a la cubierta de doble capa de lípidos derivada de la célula huésped.

El VCH es un virus monocatenario y de sentido positivo que pertenece a la familia flaviviridae y que se ha clasificado como el único miembro del género hepacivirus. Su genoma contiene alrededor de 9600 nucleótidos con un solo marco de lectura abierta capaz de codificar el precursor de un gran polipéptido vírico de 3010 a 3033 aminoácidos

Ciclo vital del virus.

Aunque se sabe el virus se puede replicar en los hepatocitos, las células mononucleares de la sangre periférica y las células dendríticas: el órgano más importante para la replicación es el hígado. Las primeras fases de la unión del virus a la superficie del hepatocito son aun mal conocidas. Se cree que en la entrada de VHC a la célula intervienen las proteínas de la envoltura E1 y E2 que se fijan a múltiples moléculas de la superficie celular que parecen distintas para cada tipo específico de célula. Se han propuesto 2 posibles receptores celulares para VHC: las lipoproteínas de baja densidad y el CD81; tras la incorporación al citoplasma de los hepatocitos, la nucleocápside de VHC pierde la envoltura, probablemente por la acción de endosomas ácidos y se libera el ARN vírico. El ARN se traduce y la poliproteína resultante sufre un procesamiento proteolítico que la transforma en 10 proteínas. La escisión de la proteína vírica depende de una peptidasa de señal de la célula huésped y de dos proteasas víricas NS2 y NS3; tras el procesamiento de la poliproteína que tiene lugar durante y después de su formación, las proteínas víricas permanecen íntimamente asociadas a las membranas intracelulares formando una estructura compleja en la que se utiliza la cadena positiva del genoma de ARN como molde para la síntesis de la cadena negativa de ARN; a su vez una nueva cadena positiva de ARN, que se combina con las proteínas centrales para constituir la nucleocápside del virus(6,7,12).

Genotipos.

Existen por lo menos 6 genotipos en el mundo. La distribución geográfica no está bien definida

En México el más frecuente es el genotipo 1 72.2%, genotipo 2 18% y genotipo 3, 9.8% (5) la distribución geográfica de los genotipos no está bien definida aunque hay algunas tendencias: Estados Unidos genotipos más comunes: 1a y 1b. África y medio oriente genotipo 4 y en sureste asiático y África genotipos 5 y 6. (7,11)

Las principales vías de transmisión son transfusiones de sangre infectada de donadores sin escrutinio previo (antes de 1991) y uso de drogas parenterales; la exposición a sangre contaminada por prácticas de medicina tradicional o procedimientos médicos invasivos tiene importancia epidemiológica en algunos lugares del mundo. Otras vías de transmisión potenciales son: tatuajes, hemodiálisis, contacto sexual, perforaciones corporales, transmisión materno fetal e inhalación de cocaína. (6,8,10)

Características clínicas:

El VHC es el responsable de aproximadamente 20% de los casos de hepatitis aguda, el diagnóstico de hepatitis C aguda es raro en la práctica clínica porque la inmensa mayoría de los pacientes son asintomáticos. Alrededor del 10 al 20% de los pacientes con infección aguda presentan ictericia y entre el 20 y 30% tienen síntomas inespecíficos como fatiga, náuseas y vómitos. El ARN de VHC se detecta en las 2-3 semanas siguientes a la exposición y la seroconversión a anti-VHC se produce entre 15 días y 3 meses después de la infección. La concentración máxima de aminotransferasas séricas se observa hacia el final del primer mes después de la exposición, supera las 1000 UI/l en el 20% de los casos y durante los primeros meses suele seguir un patrón fluctuante. Si aparece ictericia, las concentraciones máximas de bilirrubina suelen ser inferiores a 12mg/dl de suero y es típico que desaparezca en 1 mes. La afectación grave de la función hepática y la insuficiencia son raras. En los pacientes que beben grandes cantidades de alcohol o tienen una coinfección con VHB o VIH, la evolución de la hepatitis C aguda puede ser más grave. La infección por VHC es autolimitada en el 10 al 50% de los pacientes y en estos casos el ARN del virus desaparece y las concentraciones séricas de ALT se normalizan. En las personas en que se sospecha una infección aguda por VHC y los resultados de las determinaciones iniciales del ARN del virus son negativas, deben repetirse los análisis de manera periódica durante un periodo de hasta 12 meses. Cuando el contagio de la hepatitis C ha sido extrahospitalario y la infección desaparece de manera espontánea, el ARN de VHC suele desaparecer del suero en un periodo de 3 a 4 meses a partir del comienzo de la enfermedad clínica (6,7).

La mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica muestra elevaciones o fluctuaciones de las concentraciones séricas de ALT, aunque en un tercio de ellos, sus concentraciones se mantienen normales a pesar de la persistencia de la lesión hepática y del ARN de VHC en el suero. Es muy probable que los pacientes con hepatitis C crónica se quejen de fatiga aunque muchos están asintomáticos. Otras manifestaciones frecuentes son las artralgias, las parestesias, las mialgias, el prurito y el síndrome seco. Los síntomas inespecíficos son depresión, anorexia, molestias abdominales y dificultad para concentrarse. La gravedad de estos síntomas no es necesariamente proporcional a la hepatopatía subyacente. Muchos pacientes con infección crónica refieren una reducción constante y significativa de muchos aspectos de su calidad de vida en relación con la salud, que pueden mejorar con un tratamiento antivírico satisfactorio cuando se desarrolla una cirrosis, estos enfermos pueden sufrir las complicaciones propias de la hipertensión portal; la ictericia es rara en los enfermos con hepatitis C crónica siempre que se mantengan compensados.

Manifestaciones extrahepáticas.

VHC produce diversas enfermedades extrahepáticas cuyo número crece a medida que se conoce mejor su potencial patógeno. Entre estas enfermedades se encuentran la glomerulonefritis membranoproliferativa, la crioglobulinemia mixta esencial, la porfiria cutánea

tarda, la vasculitis leucocitoclástica, la sialoadenitis linfocitaria focal, las úlceras corneales de Mooren, el líquen plano, la artritis reumatoide, enfermedades tiroideas, linfomas no hodgkinianos y la diabetes mellitus (8,9,10). El grado de asociación entre estas enfermedades y VHC es variable y las manifestaciones más frecuentes son las reumáticas y las cutáneas. Muchos pacientes infectados por VHC son seropositivos para anticuerpos no específicos de órganos, para crioglobulinas y concentraciones bajas de tiroxina; sin embargo las enfermedades asociadas a estas alteraciones son mucho menos frecuentes.(14)

Entre el 50 y el 90% de los pacientes con crioglobulinemia mixta esencial tienen anti VHC en el suero pero solo el 25 al 30% de ellos se encuentran manifestaciones clínicas. Los síntomas y signos incluyen fatiga, artralgias, artritis, púrpura, fenómeno de Raynaud, vasculitis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. (10) El tratamiento con fármacos inmunodepresores es ineficaz y la administración de IFN- γ ha logrado mejorías transitorias de los síntomas con reducción de las concentraciones séricas del ARN de VHC. La glomerulopatía suele manifestarse como un síndrome nefrótico con proteinuria inferior a la define dicho síndrome o con insuficiencia renal. La hipocomplementemia es frecuente y en la mayoría de los pacientes se detecta factor reumatoide. El tratamiento de los pacientes con glomerulopatía membranoproliferativa con IFN- γ disminuye la proteinuria, aunque es típico que no se observe mejoría de la función renal. En alrededor del 10% de los pacientes la alteración progresa a una insuficiencia renal terminal que necesita diálisis. El tratamiento pulsátil con metilprednisolona puede producir cierta mejoría en los pacientes con enfermedad grave y progresiva.(7)

Pruebas diagnósticas:

1.- Pruebas indirectas:

Los inmunoanálisis enzimáticos detectan anticuerpos frente a distintos antígenos de VHC, tanto proteínas centrales como no estructurales.

2.- Pruebas directas:

- Análisis cualitativos: el ARN de VHC puede detectarse con métodos cualitativos de ampliación dirigida del tipo de ampliación con PCR o ampliación mediada por la transcripción.
- Análisis cuantitativos: se utilizan para controlar la respuesta al tratamiento antivírico. Los métodos para la cuantificación de las concentraciones del ARN del virus en el suero con la ampliación de la señal y la ampliación de la diana.

El límite inferior de detección del ARN de VHC en los análisis actuales oscila entre 30 y 615 UI/ml, y el límite superior de cuantificación entre menos de 500 000 a 20 000 000 UI/ml. La exactitud de la cuantificación disminuye de manera sustancial cuando los resultados se salen de los límites dinámicos de cuantificación del análisis(7).

Tratamiento.

El tratamiento con Interferón pegilado alfa y ribavirina es efectivo en alrededor del 50% de todos los pacientes con infección por el virus de hepatitis C, dependiendo del genotipo. (22)

En 1989 se descubrió el virus de la hepatitis C y una década posterior está claro que se debe instaurar el tratamiento en la mayor cantidad de pacientes para evitar la evolución natural de la enfermedad. Hoy en día el tratamiento de la hepatitis C se realiza en condiciones ideales con la combinación de dos agentes con efecto antiviral (Interferón pegilado y ribavirina) y por períodos que varían de 24 a 48 semanas según sea el genotipo infectante.

Los objetivos del tratamiento es reducir la mortalidad, evitando el fallecimiento por hepatocarcinoma y por cirrosis descompensada lo cual es un objetivo muy difícil. Se han propuesto otros criterios como son: normalización de las aminotransferasas, la desaparición del ARN de VHC del suero y la mejoría de las alteraciones histológicas hepáticas. En la práctica se utiliza la respuesta viral sostenida como medida indirecta del logro de los objetivos.

Interferón.

Los interferones son proteínas producidas normalmente en el cuerpo con actividades reguladoras inespecíficas. Influyen en el crecimiento y la diferenciación celular, modulación de la reacción inmunitaria e inhibición de la replicación de agentes virales, incluidos los virus de la hepatitis B y C. de los diferentes interferones detectados de manera natural el interferón alfa se ha empleado sobre todo en el tratamiento de la hepatitis C. dos mecanismos complementarios median la actividad antiviral del IFN alfa; por un lado se induce un estado antiviral inespecífico en la célula infectada a través de la estimulación del sistema de la 2',5' sintetasa de oligoadenilato y las proteínas Mx, lo que lleva a la inhibición de la replicación viral y la inducción de inmunomodulación: activación de macrófagos, linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales: por otro estimula la producción de linfocitos T colaboradores tipo 1, con lo cual se intensifica la reacción inmunitaria del huésped contra el virus .

Después de la administración del IFN alfa se verifican 2 fases en la cinética viral. En la primera fase (primeras 24 a 48 hrs), la carga viral declina como un reflejo de la inhibición de la replicación viral y la degradación del virus libre. En la segunda fase la declinación es más lenta y se relaciona con células infectadas. El genotipo determina la tasa de eliminación viral. Las pendientes de la carga viral son más pronunciadas en sujetos infectados con genotipos diferentes del 1 (genotipo 2 y 3) y la diferencia es estadísticamente significativa. Lo anterior se ha confirmado para el IFN alfa y su versión pegilada.

La actividad farmacológica del IFN alfa aumenta al pegilar la molécula. La pegilación es el proceso mediante el cual una molécula inerte de polietilenglicol se une de forma covalente a una proteína. El proceso incrementa el peso molecular de la proteína y la torna menos inmunógena. Además genera una absorción sostenida, una depuración lenta y consecuentemente, un incremento de la vida media farmacológica sin afectar las propiedades originales de la molécula. Los interferones alfa convencionales tienen una vida media de

aproximadamente 6 hrs. En los esquemas convencionales de administración (3 veces por semana) las concentraciones plasmática fluctúan de modo significativo, desde elevadas luego de la aplicación hasta niveles indetectables. Lo anterior puede producir, en situaciones clínicas habituales y de acuerdo con los estudios de cinética viral, caídas de la replicación viral durante las fases de alta concentración de interferón y rebotes de la replicación viral durante las fases de indetectabilidad. En contraste los interferones pegilados se administran una vez por semana y alcanzan después de varias aplicaciones, concentraciones plasmáticas estables que logran mantenerse durante todo el ciclo de aplicación.

Dos interferones alfa pegilados se han aprobado para su uso en diferentes partes del mundo: peg-interferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b(12).

Ribavirina.

Es un análogo nucleósido sintético con actividad antiviral que se absorbe con rapidez después de su administración oral. Alcanza su máxima concentración al cabo de 1.5 hrs y tiene un amplio volumen de distribución. La Rib se fosforila dentro de las células y forma trifosfato de ribavirina (principal metabolito). El trifosfato de ribavirina no puede transportarse fuera de la célula a menos que se desfosforile, proceso que ocurre con suma lentitud. En los eritrocitos, la Rib alcanza altas concentraciones (60-70 veces después de múltiples dosis) y se fosforila pero a diferencia de lo que sucede con la células nucleadas, su única vía de eliminación es la lisis celular, ya que los eritrocitos carecen de las enzimas que promueven su desfosforilación. Por otro lado afecta la respiración oxidativa y disminuye la vida media de los eritrocitos. El efecto combinado de hemólisis y reducción de la vida media de los glóbulos rojos explica la anemia consecuyente.

Después de la administración de 1200mg diarios (600 mg cada 12 hrs) de Rib se alcanza una concentración plasmática estable al cabo de 4 semanas. Su vida media de eliminación después de múltiples dosis es de 298 horas (vida media después de dosis única: 79hrs), lo cual releja una eliminación lenta de compartimientos no plasmáticos.

En individuos con depuración baja de creatinina (10-30ml/min), los estudios farmacocinéticos demuestran incrementos de tres veces en los valores del área bajo la curva en comparación con los controles (depuración de creatinina mayor a 90ml/min)esto se explica posiblemente por una reducción de los volúmenes de distribución, depuración renal disminuida e incremento de la biodisponibilidad del fármaco. La hemodiálisis no afecta las concentraciones de Rib. Su uso clínico en individuos con depuración menor a 50ml/min requiere vigilancia estrecha (17).

La Rib se acumula en oocitos y espermatozoos e induce efectos teratógenos, entre ellos malformaciones del cráneo, paladar, maxilar, extremidades, esqueleto, ojo, tubo digestivo y muerte del embrión. Su uso debe restringirse en sujetos con planes de procreación, a menos que se establezcan técnicas efectivas de anticoncepción y prolongarse hasta 6 meses posterior a la suspensión de ribavirina(16).

Los predictores de respuesta pretratamiento son: genotipo y la carga viral pretratamiento (23). Los pacientes con genotipo no 1 tienen mejor respuesta y carga viral menor de 600 000. Otros factores que se han relacionado son dosis de peginterferón y ribavirina, sexo femenino, edad menor de 40 años, peso menor de 75 kg (10.23), ausencia de resistencia a insulina (26), transaminasas elevadas y ausencia de cirrosis o fibrosis en puentes por biopsia. En pacientes con hepatitis C crónica el grado de esteatosis y fibrosis ha mostrado relación con el índice de masa corporal. La esteatosis puede ser un importante cofactor en la aceleración de la necrosis y fibrosis. (27)

La obesidad un factor de riesgo modificable puede tener un efecto deletéreo en la respuesta al tratamiento con interferón pegilado o interferón convencional (4). En la Universidad de Toronto se realizó en 2002 un estudio donde encontraron que un índice de masa corporal elevado es un factor independiente de respuesta a tratamiento; el estudio duró 3 años, retrospectivo, concluyeron que el índice de masa corporal mayor a 30 kg/m^2 es un predictor negativo en el tratamiento de la hepatitis C crónica.(25)

Definición de respuesta terapéutica:

La medición de la carga viral es útil para predecir la respuesta a tratamiento y la probabilidad de suspensión del mismo. (8)

Respuesta viral rápida: a las 4 semanas de tratamiento no hay RNA viral detectable. (22)

Respuesta viral temprana: es la manera de detectar a los pacientes no respondedores, ya que si no hay un descenso de 2 logaritmos o más a las 12 semanas hay relación con la no respuesta en pacientes vírgenes al tratamiento con genotipo 1. (8)

La respuesta viral sostenida se define como la eliminación del virus del suero a los 6 meses de la interrupción del tratamiento, es un marcador indirecto excelente de la resolución de la hepatitis.

La respuesta nula es cuando a las 12 semanas no hay descenso de 2 log. (22)

Contraindicaciones para el tratamiento:

Absolutas: insuficiencia renal, embarazo, enfermedad cardíaca (cardiopatía isquémica, arritmias), enfermedades psiquiátricas y enfermedad hepática descompensada (ascitis, encefalopatía, colestasis, coagulopatía).

Relativas: biometría hemática con hemoglobina menor a 12 gr/dl, plaquetas menores de $70\,000/\text{mm}^3$ y neutrófilos menores de $1500/\text{mm}^3$. Enfermedad autoinmunitaria (psoriasis, colitis ulcerativa, enfermedad celiaca, lupus eritematoso, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, artritis reumatoide), uso activo de alcohol o drogas, enfermedad neurológica grave. (6,7)

MATERIAL Y METODOS

Previo consentimiento informado con apego a las normas establecidas por el comité de ética de nuestra institución, se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis C del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos que recibieron tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, excluyendo los que tuvieron expediente incompleto y eliminando los que no recibieron tratamiento o que se les suspendió por alguna razón.

Llevamos a cabo un estudio retrospectivo, comparativo, observacional, longitudinal de casos y controles que se desarrolló de octubre de 2010 a mayo de 2011 y se incluyeron a 28 pacientes.

Formamos 3 grupos:

- 1.- Índice de Masa Corporal 25 o menor.
- 2.- Índice de Masa Corporal mayor de 25 y menor de 30.
- 3.- Índice de Masa Corporal mayor de 30.

Indicamos su carga viral y su relación con el incremento del IMC al inicio, a las 12 semanas, al final y a los 6 meses postratamiento (Respuesta Viral Sostenida). Analizamos los niveles de aminotransferasas y de glucosa y su relación con el descenso de la carga viral y el incremento en el IMC. El genotipo se registró ya que los genotipos 2 y 3 reciben menos semanas de tratamiento (24 semanas) a diferencia del genotipo 1.

Al final de la recolección de los datos, se compararon ambos grupos con el paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) versión 15 en español. Las variables continuas se compararon con una prueba "t" de student, las variables nominales con una prueba exacta de Fisher.

El tamaño de la muestra se calculó a conveniencia para un modelo de ensayo clínico con una fórmula para diferencia de proporciones de 0.5 para una hipótesis de una cola con error alfa de 0.05 y un error beta de 0.2.

Aspectos éticos: no existe conflicto de intereses de ningún tipo al ser un estudio descriptivo y observacional con medicamentos que están dentro de cuadro básico de la Institución

RESULTADOS

Se estudiaron 28 pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus C de octubre de 2010 a mayo de 2011 los cuales fueron divididos en 3 grupos: IMC normal, sobrepeso y obesidad. Del total de pacientes tuvimos (81.8%) (N=9) en el grupo con IMC menor de 25kg/m² (Grafica1), en el grupo de 25 a 29.9 kg/m² 60%(N=6) y en el grupo con IMC mayor a 30 k/m² 42% (N=3). Con respecto al sexo masculino: en el grupo con IMC menor a 25kg/m² se encontró el 18% de los pacientes(N=2); el 40% (N=6) en el grupo con IMC de 25 a 29.9kg/m². En ambos sexos el valor de $p > 0.05$. (Gráficas 2 y3) El índice de masa corporal a las 12 semanas presentó una media de 22 ± 1 en el grupo con IMC menor de 25kg/m²; en el grupo de 25 a 29.9 la media fue de 27 ± 1.5 y en el grupo con IMC mayor a 30 kg/m² fue de 31 ± 1.7 . El IMC al final del tratamiento tuvo una media de 21 ± 1 , en el grupo de 25 a 29.9 kg/m² la media fue de 27 ± 1.4 y para el tercer grupo fue de 31.2 ± 1.8 . A los 6 meses en el grupo 1 el valor de la media fue de 22 ± 1.3 en el grupo 2 27 ± 1.5 y en el grupo 3 31.4 ± 4.8 . (Tabla 1)

El genotipo 2 fue el más frecuente en el grupo 2 con un porcentaje de 70% y en el grupo 3 fue del 85.7%. El genotipo 1 fue el más frecuente en el grupo 1 con un porcentaje de 72.7%. La carga viral inicial mostró una media de $372\ 045 \pm 288\ 199$ en el grupo 3 (obesos) observamos que las cargas virales que presentaron fueron mayores que en los grupos con menor índice de masa corporal, ninguna fue estadísticamente significativa.

(Tabla 3) (Gráficas 7,8,9)

El genotipo más frecuente fue el 2 con 16 pacientes de los cuales son 9 mujeres y 3 hombres y para el genotipo 1 el total de pacientes fue de 12 con 9 mujeres y 3 hombres.

(Tabla 2) (Gráficas 4, 5, 6)

En el análisis de las aminotransferasas se destaca lo siguiente: para AST inicial el grupo 3 tuvo una media mayor que los otros grupos con una $p=0.7$, a las 12 semanas el comportamiento fue el mismo con 52 ± 25 y una $p=0.8$. Al final del tratamiento el grupo mostró una media mayor que los grupos 2 y 3 con 50 ± 25 y a los 6 meses postratamiento (RVS) el grupo 2 tuvo la media mayor 50 ± 39 con una $p=0.8$.(Tabla 4) (Gráfica 10)

Para alanin aminotransferasa (ALT) el comportamiento fue similar ya que el grupo de obesos tuvo una media mayor al inicio del tratamiento y a las 12 semanas con 91 ± 10 y 55 ± 31 respectivamente. Al final del tratamiento y en la RVS el grupo1 fue el que mantuvo valores menores con respecto a los otros dos grupos. Ninguna de las p fue estadísticamente significativa. (Gráfica 11)

La Glucosa inicial tuvo valores mayores en el grupo 2 al inicio del tratamiento 109 ± 45 con una $p=0.4$. A las 12 semanas de tratamiento el grupo 3 presentó el valor más alto con 102 ± 20 con una $p=0.1$. La glucosa final en el grupo 1 fue de 91 ± 6 en el grupo 2 94 ± 6 y en el grupo 3

107±16 en ellos reencontró una p=0.009 lo cual si fue estadísticamente significativo.(Tabla 4)
(Gráfica 12)

TABLA 1. DIFERENCIAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS ENTRE LOS TRES GRUPOS.

	GRUPO MENOR DE 25 (1)	GRUPO DE 25 A 29.9 (2)	GRUPO MAYOR A 30 (3)	VALOR DE p:
SEXO FEMENINO	81.8% (N=9)	60% (N=6)	42% (N=3)	>0.05
SEXO MASCULINO	18% (N=2)	40% (N=4)	57% (N=4)	>0.05
EDAD	51±10.6	51±8.9	46±12	0.6
IMC 12 SEMANAS	22±1	27±1.5	31±1.7	
IMC FINAL TRATAMIENTO	21±1	27±1.4	31.2±1.8	
IMC A LOS 6 MESES	22±1.3	27±1.5	31.4±4.8	

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Tabla 2 GENOTIPO Y SEXO

GENOTIPO	NÚMERO DE PACIENTES	SEXO
1	12	Mujeres 9, Hombres 3
2	16	Mujeres 9, Hombres 3

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

TABLA 3. DIFERENCIAS EN LA CARGA VIRAL ENTRE LOS TRES GRUPOS.

	GRUPO MENOR DE 25 (1)	GRUPO DE 25 A 29.9 (2)	GRUPO MAYOR A 30 (3)	VALOR DE p:
GENOTIPO 1	72.7%	30%	14.3%	
GENOTIPO 2	27.3	70%	85.7%	
CARGA VIRAL INICIAL	372 045±288199	518 860±423051	489 700±298831	0.5
CARGA VIRAL 12SEM	170±250	6 385±16762	913 366 ±1581911	0.06
CARGA VIRAL AL FINAL DEL TX	75±84	42 265±93294	32 471±85779	0.3
CARGA VIRAL A LOS 6 M	58 018±148463	67 430±116 534	121 585±191267	0.6

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

TABLA 4. DIFERENCIAS DE RESULTADOS DE LABORATORIO ENTRE LOS TRES GRUPOS.

	GRUPO MENOR DE 25 (1)	GRUPO DE 25 A 29.9 (2)	GRUPO MAYOR A 30 (3)	VALOR DE p:
AST INICIAL	63±36	57±40	70±32	0.7
AST 12SEM	51±29	45±22	52±25	0.8
AST FINAL	50±25	44±30	47±32	0.8
AST A LOS 6M	49±33	50±39	40±28	0.8
ALT INICIAL	71±45	64±64	91±10	0.5
ALT 12 SEM	52±35	45±30	55±31	0.7
ALT FINAL	47±26	50±40	55±26	0.8
ALT A LOS 6M	46±33	55±73	55±41	0.9
GLUCOSA INICIAL	92±10	109±45	99±12	0.4
GLUCOSA 12 SEM	92±9	89±8	102±20	0.1
GLUCOSA FINAL	90±13	98±7	93±15	0.3
GLUCOSA A LOS 6 M	91±6	94±6	107±16	0.009

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de salud a nivel mundial y en los últimos años se ha convertido en una epidemia en nuestro país ya que ocupamos el primer lugar a nivel mundial. Esta patología se relaciona con una gran variedad de enfermedades crónico degenerativas como la Hipertensión Arterial, la Diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico.

En Estados Unidos aproximadamente un tercio de los adultos es obeso y se gastan más de 50 000 millones de dólares al año en asistencia sanitaria relacionada con la obesidad.

En nuestro país las encuestas de nutrición en 1988, 1999 y 2000 mostraron un incremento dramático en la prevalencia de la obesidad y del sobrepeso. Este problema toma mayor importancia si consideramos que en nuestro país siguen siendo las causas principales de muerte: las enfermedades cardiovasculares y la diabetes.(1) En el año 2006 se realizó la (ENSANUT 2006) Encuesta Nacional de Salud Nutricional incluyendo hombres y mujeres de todas las edades entre los años 2000 y 2006. La prevalencia de la obesidad fue mayor en mujeres (36.9%) que en hombres (23.5%), sin embargo el sobrepeso más obesidad fue solo del (6.3%) mayor en mujeres; el grupo de edad con mayor prevalencia de obesidad fue de 50 a 59 años(38.5) que fue el grupo de edad con mayor prevalencia de infección crónica por virus C en nuestro estudio.

El Distrito Federal tuvo un porcentaje de (75.8%) en obesidad abdominal; el índice de masa corporal se mantuvo en rangos de sobrepeso con 28.5 para los hombres y 27.6 para las mujeres. (1)

En general el riesgo de mortalidad aumenta a partir de un IMC de 25 kg/m². Se considera sobrepeso un IMC entre 25 y 29 kg/m² y obesidad un IMC mayor a 30 kg/m² (2)

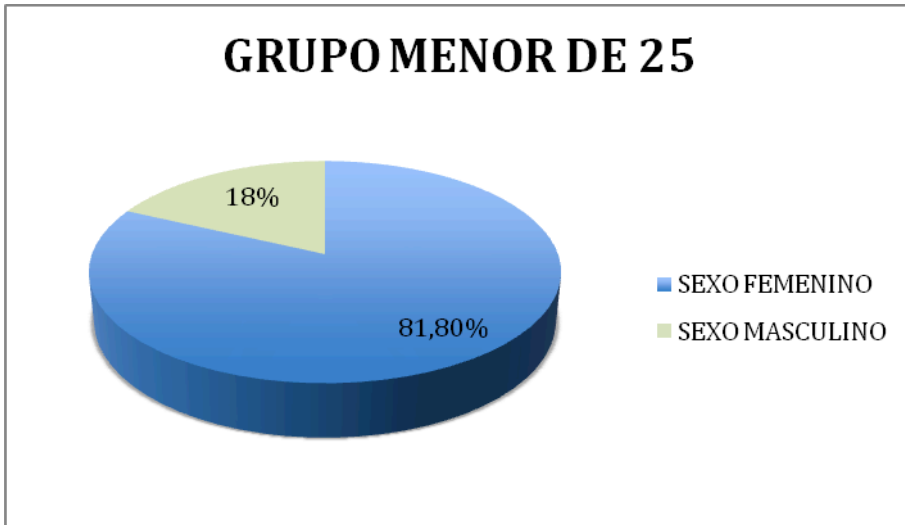
El tejido adiposo está formado por células adiposas que almacenan lípidos y un componente estromático vascular en el que residen los preadipocitos. Los adipocitos también son células endocrinas que liberan múltiples moléculas de forma regular entre ellas la hormona reguladora del balance de energía, la leptina, citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, factores del complemento como el factor D también llamado adiposina, productos protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno I y un componente del sistema regulador de la presión arterial, el angiotensinógeno. La obesidad ha sido reconocida recientemente como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, debido principalmente a una secreción anormal de citocinas y otros factores proinflamatorios y en esta base se sustenta que haya una menor respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Nuestro estudio se realizó en una población con sobrepeso y obesidad, sin embargo no encontramos que hayan tenido menor respuesta a tratamiento con respecto a los no obesos. Pero si hubo cargas virales y niveles de aminotransferasas más elevados en los obesos que en los no obesos. Fue significativa al evaluar la glucosa a los 6 meses postratamiento $p=0.006$. Tuvimos una varianza muy amplia al analizar la carga viral con una prueba F por lo que se sometieron los datos a una prueba de Kruskal Wallis sin encontrar cambios en estos datos.

CONCLUSIONES

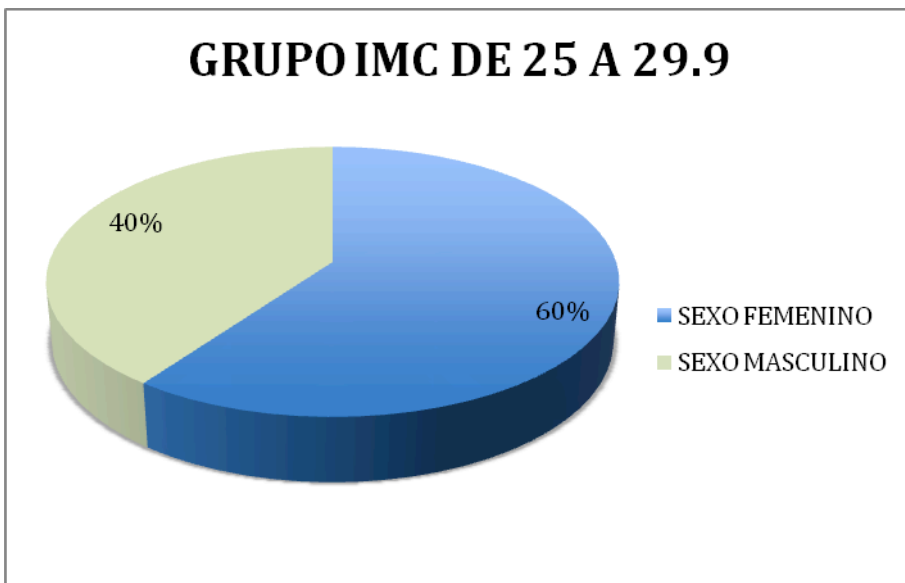
1. Los pacientes con IMC mayor a 30 (obesidad) presentan cargas virales más elevadas con respecto a los no obesos.
2. Los niveles de aminotransferasas son más elevados en obesos al momento del diagnóstico.
3. La glucosa es más elevada a los 6 meses postratamiento (RVS).
4. No hay una asociación directa entre la obesidad y la menor respuesta a tratamiento con interferón pegilado más ribavirina en los pacientes del Hospital regional lic. Adolfo López Mateos.

GRAFICAS



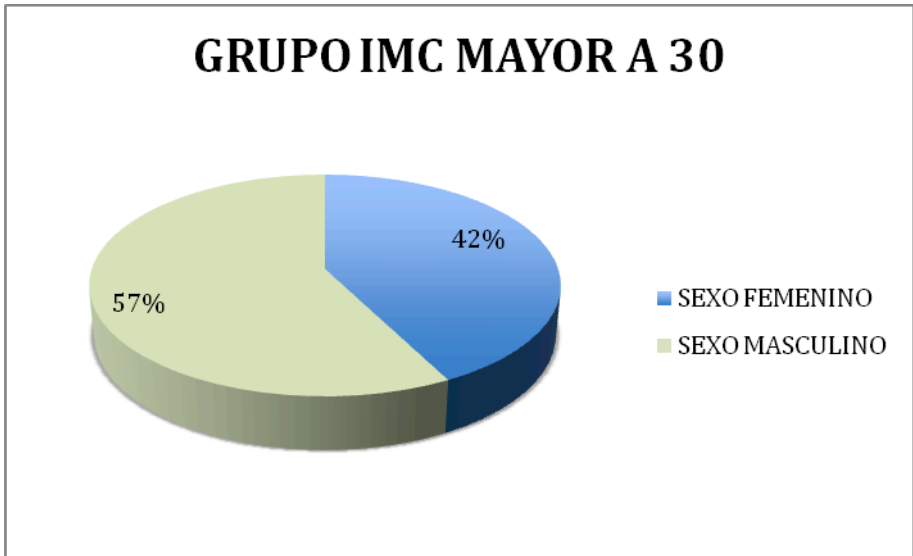
Gráfica 1 Porcentaje de Hombres y mujeres en el grupo 1

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



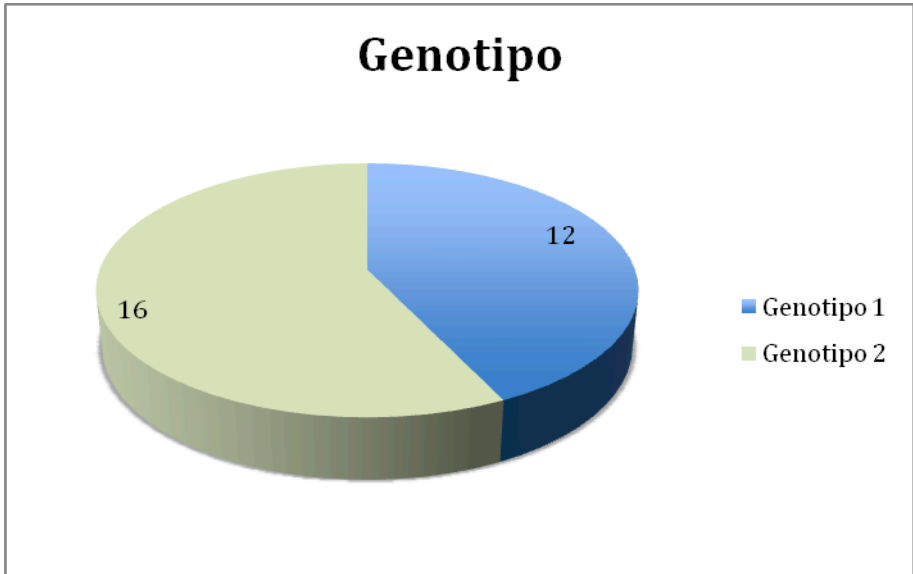
Gráfica 2 Porcentaje de Hombres y mujeres en el grupo 2

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



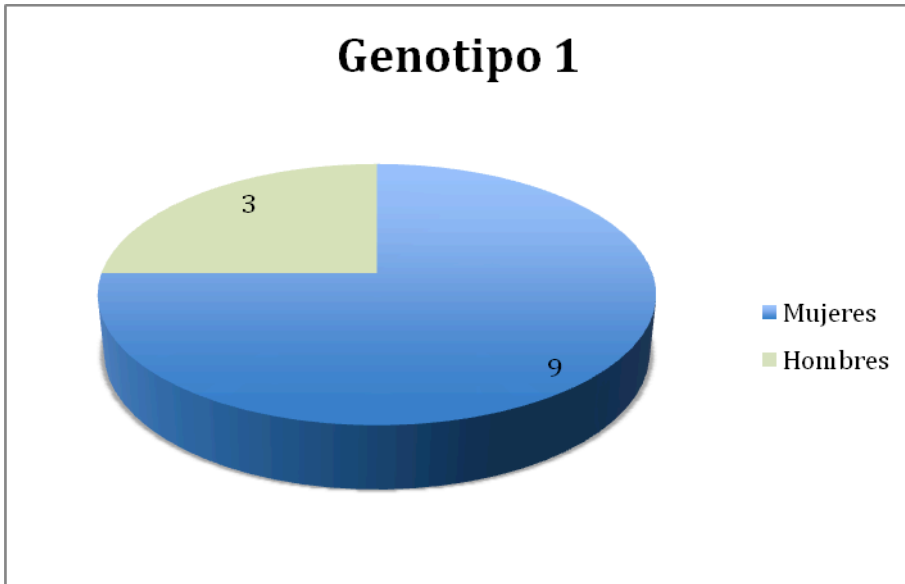
Gráfica 3 Porcentaje de Hombres y mujeres en el grupo 3

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



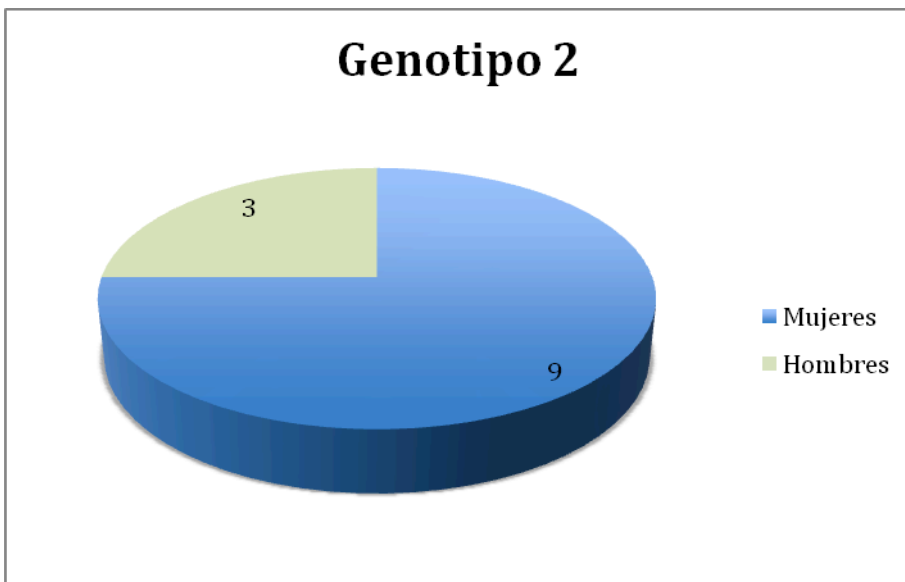
Gráfica 4 Genotipo

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



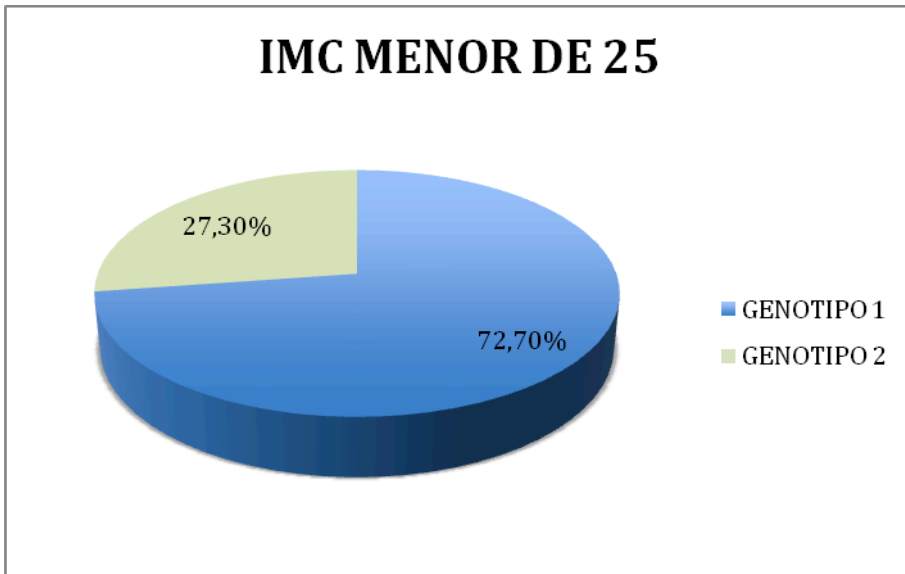
Gráfica 5 Genotipo 1 por sexo.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



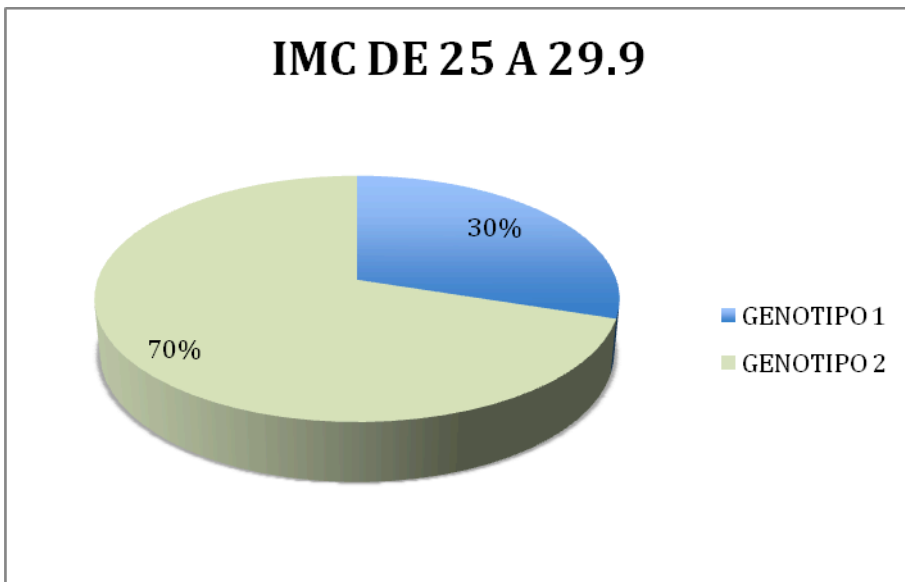
Gráfica 6 genotipo 2 por sexo

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



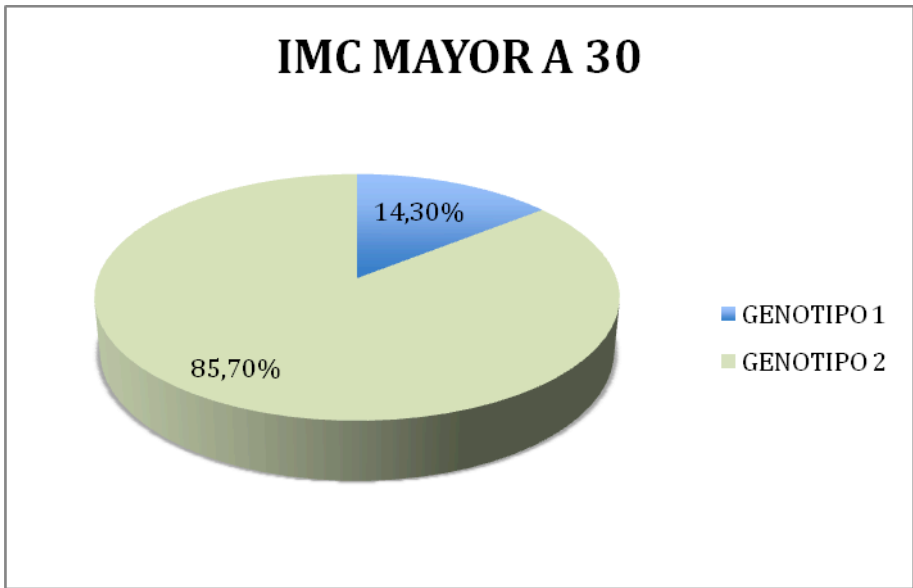
Gráfica 7 Genotipo en el grupo 1

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



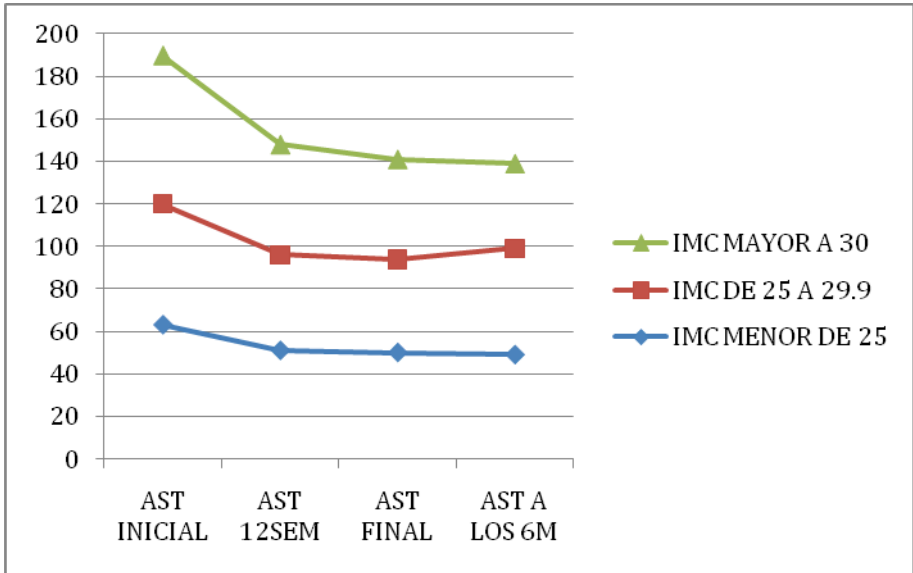
Gráfica 8 Genotipo en el grupo 2

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



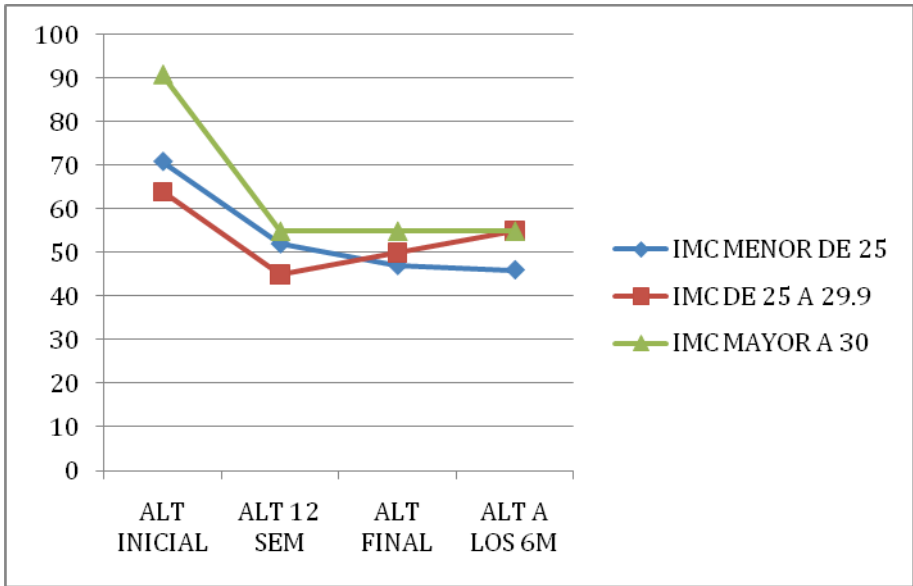
Gráfica 9 Genotipo en el grupo 3.

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



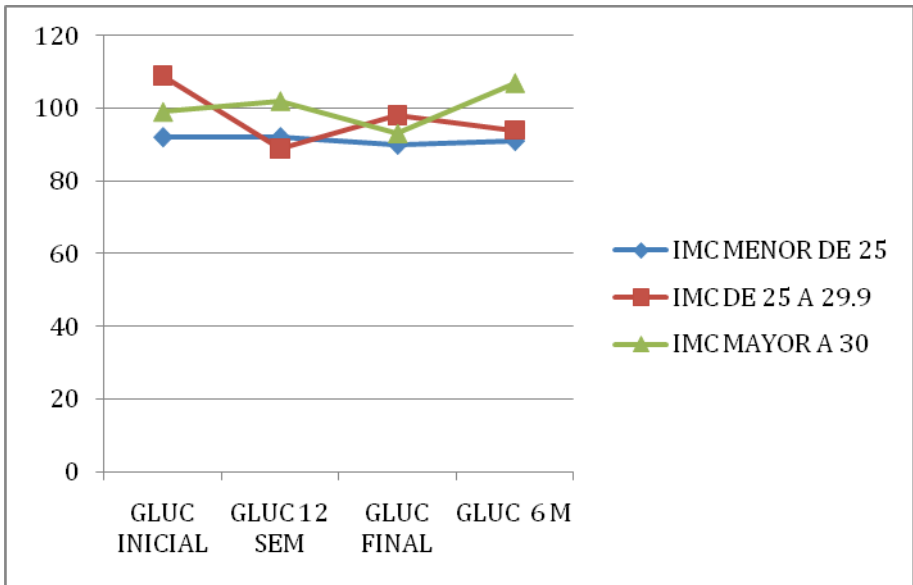
Gráfica 10 Niveles de aspartato aminotransferasa

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



Gráfica 11 Niveles de Alanin aminotransferasa

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos



Gráfica 12 Niveles de Glucosa

Fuente: Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

Por medio de la presente _____ autorizo al hospital y a la Dra. Aleida Bautista Santos acceder a la información de mi expediente para realizar la investigación llamada: "Asociación de obesidad con respuesta viral en pacientes con diagnóstico de hepatitis C tratados con interferón pegilado y ribavirina del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos". He sido informado ampliamente del tipo de estudio y los fines para los que se destinarán los resultados de dicho trabajo.

Estoy de acuerdo, sin embargo no se excluye mi derecho a renunciar en la participación de dicho protocolo en el momento que lo decida.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

México Distrito Federal a de de 2011

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Edad:

sexo:

Afiliación:

Comorbilidades:

Fecha de diagnóstico

Método de diagnóstico

Fecha de inicio de tratamiento

Genotipo

carga viral

Biopsia : si

no

Child:

Reporte :

Tabla 1 medicamentos y dosis

Medicamento	Inicio	12sem	Fin Tx	RVS
IFN				
Ribavirina				

Tabla 2 peso y talla (IMC) peso/talla²

	Inicio	12semanas	Fin de Tx	RVS
Peso				
Talla				
IMC				

Tabla 3 transaminasas y glucosa

	Inicio	12 semanas	Fin de Tx	RVS
TGO				
TGP				
Glucosa				

Tabla 4 carga viral

	Inicio	12semanas	Fin de Tx	RVS
Carga viral				

Tabla 5 valores por biometría hemática

	Inicio	12 sem	Fin de Tx	RVS
Neutrófilos				
Leucocitos				
Hemoglobina				
Plaquetas				

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barquera Simón, Campos Ismael, et Al Obesity and central adiposity in mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006 Salud Pública Mex 2009; 51 supl4:S595
- 2.- Sleisenger Fordtran Enfermedades DiGestivas y Hepáticas octava edición Volumen 2 capítulo 76 pp 1681,1712
- 3.-Harrison, Kasper, Braunwald, Fauci Principios de Medicina Interna edición 16 Mc Graw Hill
- 4.- González, Lavalle, Ríos. Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular tercera edición Intersistemas editors.
- 5.- Escobedo G, Gutiérrez G, Guzmán C Hernández, Inflamación de bajo grado y obesidad: espectadores discretos o agentes causales del síndrome metabólico. El residente Vol. V Número 3-2010: 111-119
- 6.- Méndez Sánchez Nahum, Uribe Esquivel Misael Conceptos actuales en Hepatitis C Mc Graw Hill
- 7.- Ghany Marc G. Strader Doris B. et Al. Hepatology Vol 49. no. 4 2009 diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an Update
- 8.- Bressler Brian I. Guindi Maha, et Al. Hepatology september vol.38 No.3 2003 High Body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C.
- 9.- Avendaño Reyes M. et Al. Revista Mexicana de Gastroenterología 2007 Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C
- 10.- European Asssocation for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection.Journal of Hepatology 2011 vol XXX
- 11 .- Kamal Sanna American Journal of Gastroenterology 2007 Improving outcome in patients with hepatitis C virus genotype 4
- 12 .-Savino Bruno Annals of Hepatology 2008 abril. The natural course of HCV infection and the need for treatment
- 13.- Charles MD et Al KidneyInt octoer 2009 Hepatitis C virus Induced Cryoglobulinemia.
- 14.- Romero González Rev Esp Enferm Dig 2008 Hepatitis C crioglobulinemia and Limphoma no Hodgkin
- 15.- Ramos Casals Manuel Reumatol Clin 2009 Extrahepatic manifestation in patients with chronic infections due to the Hepatitis C virus.
- 16.- Fernandez Rodriguez C. American Journal of Gastroenterology 2010 October. Peginterferon plus ribavirina and sustained virological response in HCV related to cirrhosis: outcomes and factors predicting response.
- 17.- Moayed Alavian S. Hepatitis Monthly 2010 The comparative efficacy and safety of peginterferon alpha 2a vs 2b for the treatment of chronic HCV infection: a meta analysis.
- 18.- Mangia Alessandra Gut Mayo 2010 Tailoring of length of antiviral treatment for hepatitis C.
- 19.- Palmer Clovis,Corpuz Theresa et Al. Gut may vol. 59 2010 the effect of obesity on intrahepatic cytokine and chemokine expression in chronic hepatitis C infection

- 20.- Mallat Arianne Journal of hepatology 2008 Environmental Factors as Disease Accelerators During chronic hepatitis C
- 21.- Negro Francesco Gut 2010 Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection
- 22.- Tai Andrew Journal Hepatology 2009 Treatment failure in hepatitis C: mechanisms of nonreponse.
- 23.- Kau Annika Journal of Hepatology 2008 treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C.
- 24.- Rahman Abdel, Zayadi El. American Journal of Gastroenterology 2009 October. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy
- 25.- Lo lacono o. et Al Aliment Pharmacol and Ther 2007 the impact of insulina resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on esteatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C.
- 26.- Kawaguchi Takumi World Journal of Gastroenterology 2010 april. Importance of hepatitis C virus associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization.
- 27.- Castera Laurente et Al. American Journal of Gastroenterology 2005 Hepatitis C virus induced hepatocellular esteatosis