



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA

TÍTULO:

“ANEMIA TEMPRANA Y RESPUESTA VIRAL RAPIDA COMO
FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO A LA
TERAPIA ANTIVIRAL EN PACIENTES MEXICANOS INFECTADOS CON
HEPATITIS VIRAL C CRONICA GENOTIPO 1”

TÉSIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
P R E S E N T A

DR. JOSE LUIS DE LEON MONTERROSO



TUTOR:
DR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ ÁVILA

MÉXICO, D.F. 2012



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. DAVID KERSHENOBICH STALNIKOWITZ

DIRECTOR GENERAL

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MIGUEL ÁNGEL VALDOVINOS DÍAZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA**

DR. JUAN FRANCISCO SANCHEZ AVILA

TUTOR DE LA TESIS

ÍNDICE

I.	Resumen	4
II.	Introducción	7
III.	Justificación	9
IV.	Objetivos	9
V.	Hipótesis	10
VI.	Metodología	10
VII.	Análisis Estadístico	13
VIII.	Resultados	13
IX.	Aspectos éticos	15
X.	Discusión	15
XI.	Conclusiones	18
XII.	Anexos	19
XIII.	Referencias	26

I. Resumen.

Introducción. La respuesta viral a las 4 semanas (respuesta viral rápida) de tratamiento combinado de Interferon-Pegilado + ribavirina es un predictor de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes infectados con hepatitis C crónica (HCC) genotipo 1. Se ha sugerido, que el presentar anemia en las etapas tempranas (en las primeras 6 semanas) de la terapia antiviral combinada con Peginterferón y Ribavirina (Peg/Riba) se asocia a mejores tasas de RVS, sin embargo, existe poca información al respecto en población mexicana.

Objetivo. Determinar en pacientes mexicanos con HCC genotipo 1, el valor predictivo del desarrollo de anemia temprana y de la respuesta viral rápida en la identificación de los sujetos que obtendrán respuesta viral sostenida tras del esquema de manejo combinado Peg/Riba.

Material y Métodos. Se incluyeron 88 pacientes consecutivos con HCC, genotipo 1, que recibieron tratamiento antiviral combinado con Peginterferón alfa 2b a dosis de 1.5 mcg/Kg de peso por semana y Ribavirina a dosis de 13.6 mg/Kg/día dividida en dos dosis, atendidos en la clínica de hepatitis viral de nuestro instituto. El seguimiento programado fue con visitas a las semanas: basal, 2, 4, 6, 12 y después cada 6 semanas durante el periodo de tratamiento. Se evaluó la Respuesta viral sostenida (definida como RNA-VHC indetectable) a las 24 semanas del término del esquema terapéutico.

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes incluidos y se estructuró una base de datos con las variables demográficas, bioquímicas y virales.

Análisis Estadístico. Se realizaron análisis de índices de tendencia central y dispersión según fuera el caso. Para análisis de normalidad en variables continuas se utilizó pruebas de normalidad Kolmogorov Smirnov. Se realizaron pruebas de Chi Cuadrada y no paramétrica como exacta de Fisher para variables categóricas o dicotómicas. Para variables continuas con distribución normal se utilizó prueba de T de student para grupos independientes y U de Mann Whitney para variables con distribución no normal. Los resultados se presentan en graficas de cajas y bigotes y barras. Se analizó con el programa SPSS versión 17. Se consideró como estadísticamente significativo aquellos valores en los que el valor de $p < 0.05$.

Resultados. De los 88 pacientes incluidos, 62.5% fueron del género femenino, la edad promedio fue de 51 ± 12.2 años y el peso de 67.5 ± 16 Kg. La Respuesta viral sostenida fue del 45.45%. No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas, subtipo viral ni en la carga viral basal entre el grupo de respondedores en comparación con los no respondedores. El descenso de los niveles de hemoglobina a la semana 2 en relación a la hemoglobina basal fueron comparables entre el grupo de respondedores y no respondedores ($p=0.49$), al igual los encontrados a la semana 6 ($p=0.51$), sin que esto representara un factor predictivo de respuesta viral sostenida. Solo 9 (10.22%) de los pacientes lograron respuesta viral rápida, sin que existiera diferencia estadística por subtipos de

genotipo viral ($p=0.74$). De los pacientes que presentaron respuesta viral rápida, 8 (88.8%) lograron una respuesta viral sostenida ($p=0.011$; OR de 11.15), lo que lo sitúa como un fuerte factor de predicción de RVS en nuestra población. Al asociar la respuesta viral rápida con el descenso de hemoglobina a las 2 semanas y 6 semanas no se encontró diferencia significativa ($p=0.71$ y 0.59 respectivamente).

Conclusiones. En el presente grupo de pacientes mexicanos con HCC genotipo 1, el grado de descenso de la hemoglobina y el desarrollo de anemia temprana no demostró utilidad como factor predictor de respuesta viral sostenida al tratamiento combinado con Peg/Riba. La negatividad a la semana 4 de tratamiento (respuesta viral rápida) es un fuerte predictor de RVS en nuestra población confiriendo 11.15 veces más de posibilidades de lograr erradicación viral.

II. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a la hepatitis C como un problema de salud pública global¹. Se ha calculado que hay aproximadamente 170 millones de personas afectadas y representa una de las principales causas de enfermedad hepática crónica². Los estudios de historia natural en adultos indican que entre el 55% y el 85% de las personas que desarrollan hepatitis C aguda continuarán estando infectadas con el virus de hepatitis C. Sobre la base de la evaluación retrospectiva de sujetos adultos infectados a través de una transfusión, hasta un 80% a 90% presentará progresión a hepatitis C crónica. Los sujetos con infección crónica pueden progresar a cirrosis hepática con su morbilidad asociada. La tasa de progresión de la enfermedad es variable. Se informa que del 5% al 20% de estos individuos desarrolla cirrosis en períodos de aproximadamente 20 a 25 años.²⁻³ Los sujetos con cirrosis por virus de hepatitis C tienen un riesgo de desarrollar enfermedad hepática terminal aproximadamente del 30% en 10 años, así como también un riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular aproximadamente del 1% al 2% anual.⁴ En general, el 20% de los sujetos con cirrosis desarrollará carcinoma hepatocelular o requerirá un trasplante de hígado, con morbilidad y mortalidad significativas asociadas, así como también la utilización de los recursos de salud.¹

Múltiples estudios han demostrado los beneficios que se obtienen al tratar a los pacientes con infección crónica de hepatitis C utilizando terapias basadas en Interferón y ribavirina, obteniendo de la combinación de interferón pegilado mas ribavirina tasas de respuesta viral sostenida entre el 54-56%.³

La ribavirina es un nucleósido análogo de la guanosina, cuyo mecanismo de acción aún no del todo esclarecido, sin embargo se sugiere que podría ejercer su efecto antiviral a través de la inhibición de la polimerasa dependiente de ARN del virus de hepatitis C y la inducción de “mutagénesis” del ARN. Sin embargo, esta droga puede también agotar los niveles trifosfato de adenosina en los glóbulos rojos y causar defectos de defensa antioxidante, lo que resulta en anemia hemolítica dosis-dependiente, principal efecto colateral de su administración. El Interferón también contribuye al desarrollo de la anemia por supresión de la médula ósea, lo que afecta la acción compensatoria de reticulocitosis en respuesta a anemia hemolítica inducida por ribavirina. Por lo tanto, el desarrollo de anemia durante la terapia puede requerir de la reducción de la dosis de ribavirina y en algunos casos a la discontinuación del mismo.⁴⁻⁸

Se estima que la anemia afectara a un tercio de los pacientes que reciben tratamiento antiviral combinado contra el virus C, por lo que se ha propuesto el uso de terapia adyuvante con agentes estimulantes de las diferentes líneas celulares como la eritropoyetina, con la finalidad de evitar o disminuir los descensos de dosis o retiro de la terapia, y de esta manera mejorar la respuesta viral.⁸⁻¹⁹

Los resultados del tratamiento con pacientes infectados por virus de hepatitis C dependen de muchos factores tanto virales como el genotipo viral, carga viral, respuesta rápida, así como factores del huésped como género, índice de masa corporal, estadio de fibrosis, presencia de esteatosis hepática y mas recientemente del genotipo de la Interleucina 28B.³

Algunos datos recientes sugieren que el desarrollo de anemia es un factor predictor de respuesta virológica sostenida. El estudio IDEAL reveló que la magnitud del descenso de hemoglobina durante la terapia se asoció a una respuesta viral sostenida.²⁰ Un segundo análisis retrospectivo realizado al estudio CHARIOT también identificó un aumento en la tasa de respuesta viral sostenida en pacientes que desarrollaron anemia durante el tratamiento.²¹

III. JUSTIFICACION

Aunque se conoce el desarrollo de anemia como efecto secundario del tratamiento antiviral para el virus de hepatitis C, hasta el momento no existe suficiente información en nuestro medio que confirme la posible asociación entre el desarrollo de anemia temprana y la respuesta viral temprana que confirme a estas variables como factores predictores de respuesta viral sostenida en pacientes mexicanos con HCC tratados con terapia combinada antiviral con Peginterferón más ribavirina.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar el valor predictivo de respuesta viral sostenida que tiene la combinación del desarrollo de anemia temprana y la respuesta viral rápida en pacientes con tratamiento combinado de interferón pegilado con ribavirina para virus hepatitis C.

Objetivos particulares:

Determinar el valor predictivo aislado que tiene la respuesta viral rápida para lograr respuesta viral sostenida en población mexicana tratada por virus hepatitis C con terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina.

Determinar el valor predictivo aislado que tiene el desarrollo de anemia temprana para lograr respuesta viral sostenida en población mexicana tratada por virus hepatitis C con terapia combinada con interferón pegilado y ribavirina.

V. HIPOTESIS

H0: El desarrollo de anemia temprana y respuesta viral rápida predicen la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina en pacientes mexicanos con virus hepatitis C.

H1: El desarrollo de anemia temprana y respuesta viral rápida no predicen la respuesta viral sostenida en pacientes tratados con terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina en pacientes mexicanos con virus hepatitis C.

VI. METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

Estudio de cohorte retrolectiva.

Material y métodos:

Durante el periodo comprendido de julio 2005 – marzo 2007 en nuestra institución se trataron al menos 124 pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, el esquema de evaluaciones durante el tratamiento incluyó visitas programadas a

las semanas: 0 (como visita basal), 2, 4, 6, seguidas de consultas cada 6 semanas durante el periodo de tratamiento, hasta que este demostrara futilidad (a la semana 12) o bien se completara de acuerdo a las guías de manejo. Posteriormente se realizó una visita a las 24 semanas desde la última dosis recibida de medicamento para verificar la respuesta viral sostenida (RVS). Se efectuó la revisión de los expedientes del total de los pacientes tratados con virus C en este periodo de tiempo, identificando un total de 88 con infección por genotipo I, determinado por Inno-LiPa HCV-II (Innogenetics, Ghent, Belgium), que cumplían con al menos una adherencia mínima del 80% de las dosis requeridas y que contaban con los datos de laboratorios necesarios para ser incluidos en el análisis. En ninguno de los pacientes se utilizaron estimulantes hematopoyéticos, y reducción de dosis de los medicamentos por efectos adversos fue menor al 20% de la dosis total requerida por paciente. En el presente análisis no se incluyeron a pacientes que suspendieran el tratamiento por intolerancia, enfermedad tiroidea, trastorno psiquiátrico u otra condición diferente de la falla de obtención de respuesta viral temprana.

El esquema de tratamiento viral utilizado fue a base de interferón Pegilado alfa-2b (PEGTRÓN®) en combinación con ribavirina (COTRONAK®) Schering-Plough manejado por ponderación de peso según la siguiente tabla:

Peso Corporal (kg)	Peginterferón $\alpha 2b$		Ribavirina (cápsulas 200 mg)	
	Vial ($\mu\text{g}/0.50 \text{ ml}$)	Administrar 1 vez/sem (ml)	Dosis total diaria (mg)	No. de Cápsulas
< 40	50	0.5	800	4
40 - 50	80	0.5	800	4
51 – 64	80	0.5	800	4
65 – 75	100	0.5	1000	5
76 – 85	120	0.5	1000	5
> 85	150	0.5	1200	6

La medición de las cargas virales se realizó mediante PCR cuantitativo (Amplicor HCV ver. 2.0, Roche Diagnostic Systems, Branchburg, NJ), con un límite inferior de detección de 50 copias (1.7 logaritmos base 10).

Los pacientes fueron distribuidos en 2 grupos de acuerdo a la respuesta viral sostenida en: 1) Respondedores: RNA-VHC indetectable a la semana 24 después de terminar el tratamiento y, 2) No respondedores: los que presentaran un descenso de carga viral < a 2 logs a la semana 12, o que presentaran RNA-VHC detectable en cualquier momento después de la semana 12 de tratamiento.

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis de índices de tendencia central y dispersión según fuera el caso. Para análisis de normalidad en variables continuas se utilizó pruebas de normalidad Kolmogorov Smirnov. Se realizaron pruebas de Chi Cuadrada y no paramétrica como exacta de Fisher para variables categóricas o dicotómicas. Para variables continuas con distribución normal se utilizó prueba de T de student para grupos independientes y U de Mann Whitney para variables con distribución no normal. Los resultados se presentan en graficas de cajas y bigotes y barras. Se analizó con el programa SPSS versión 17. Se consideró como estadísticamente significativo a los valores de $p < 0.05$.

VIII. RESULTADOS

Un total 88 pacientes fueron considerados para el análisis final, las características demográficas se muestran en la tabla 1.

Del total de nuestra población (N=88) el 62.5% fueron de género femenino, con una edad promedio de 51 ± 12.2 años, un peso de 67.5 ± 16 Kg. Sin encontrarse diferencias estadísticas significativas entre el grupo de respondedores y no respondedores. El genotipo más frecuente en el grupo de respondedores como no respondedores fue el 1b con un porcentaje de 61% y 66% respectivamente. Los valores de hemoglobina basal para ambos grupos fue similar ($15.5 \text{ Gr/L} \pm 1.75$, $p=0.31$) (Gráfica1).

El descenso de los niveles de hemoglobina a la semana 2 con respecto a la basal fueron comparables entre el grupo de respondedores y no respondedores ($p=0.49$), situación similar se obtuvo al comparar los niveles de hemoglobina a la semana 6 de terapia ($p=0.51$) (Gráfica 2). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre la caída de los valores de hemoglobina en ninguno de los tiempos evaluados y la posibilidad de lograr respuesta viral sostenida.

Si bien, existió diferencia significativa en el nivel de hemoglobina basal ($p<0.00$), así como en el descenso en la concentración de hemoglobina entre hombres y mujeres, tanto a la semana 2 ($p=0.003$) como a la semana 6 ($p<0.000$), estas diferencias no se asociaron a una mayor posibilidad de obtención de RVS. (Gráfica 3).

Por otro lado, la respuesta viral rápida (RNA-VHC negativo a la semana 4) se obtuvo en 9 (10.22%) de los pacientes tratados, sin que existiera diferencia estadística por subtipos de genotipo viral ($p=0.74$).

De los pacientes que presentaron respuesta viral rápida, 8 (88.8%) lograron una respuesta viral sostenida ($p=0.011$; OR de 11.15) (Gráfica 4). Al asociar la respuesta viral rápida con el descenso de hemoglobina a las 2 semanas (Gráfica 5a) y 6 semanas (Gráfica 5b) no se encontró diferencia significativa ($p=0.71$ y 0.59 respectivamente).

IX. ASPÉCTOS ÉTICOS

Este estudio se derivó del análisis de expedientes de pacientes que participaron en el estudio "Tratamiento combinado, ponderado por peso, con Peg-interferón alfa 2-b más Ribavirina en pacientes mexicanos con Hepatitis C crónica sin tratamiento previo", el cual se realizó siguiendo los procedimientos estándares internacionales de las Guías de Buena Práctica Clínica (GCP), así como el "ICH Topic E6, Guideline for Good Clinical Practice (Step 5, CPMP/ICH/135/95)", y la "Declaración de Helsinki" - 1964 y modificaciones subsecuentes, así como los requerimientos para ser aprobado por el comité de ética institucional bajo el número de identificación **1431**. Todos los sujetos participantes en dicho estudio cuentan con carta de información para el paciente y consentimiento informado.

X. DISCUSIÓN

La terapia combinada con Peginterferón y ribavirina hasta hace algunos meses era considerada como el estándar de tratamiento de la hepatitis C crónica, y si bien en nuestro país al menos uno de los inhibidores de proteasa (Boceprevir en combinación con Peg/Riba) ha sido aprobada como terapia de primera línea, su disponibilidad es limitada y aún no disponible para su uso en la mayoría de las instituciones públicas en nuestro medio, por lo que el esquema Peg/Riba continuará como pilar de manejo por algunos años.⁴

En el presente análisis que incluyó 88 pacientes mexicanos tratados con terapia antiviral combinada con Peg/Riba se evaluó el desarrollo de anemia temprana y de la respuesta viral rápida como factores predictores de obtención de respuesta viral sostenida en pacientes infectados con hepatitis C crónica genotipo I. La tasa de respuesta viral sostenida de 45.45% (n=40), la cual es comparable con las reportadas en estudios prospectivos a nivel mundial y superior a la reportada en pacientes latinos.²²

La anemia es una de los efectos adversos más frecuentemente relacionados al uso de la terapia combinada, para la cual se considera como primera línea de manejo el ajuste de dosis de la ribavirina, sin embargo, se sabe que un descenso de la misma, principalmente en las primeras semanas de la terapia doble, puede disminuir las tasas de respuesta viral sostenida. Algunos autores recomiendan el uso de agentes estimuladores de eritropoyesis como primera opción de manejo, sin lograrse uniformidad en todas las recomendaciones emitidas por las diferentes asociaciones, debido al incremento en los costos y a la inconsistencia de los resultados tras del empleo de eritropoyetina.⁶⁻¹⁶

Hasta ahora, en varias publicaciones se ha sugerido que el desarrollo de anemia en etapas tempranas del manejo es un factor predictor de respuesta, sin embargo no se ha llegado a establecer un valor de corte que logre validar su aplicabilidad en todos los grupos poblacionales. La validez de algunos estudios que pudieran sustentar esta premisa en muchas veces se ve comprometida por la utilización de agentes estimuladores de eritropoyesis sin forma protocolizada, o a que el manejo con reducción de dosis de ribavirina no es generalizada, quedando el uso de

factores adyuvantes a “criterio del investigador” por lo que aunque se conoce su alta proporción en los pacientes expuestos a estos medicamento, no se puede de momento determinar de manera contundente su utilidad como factor predictor de respuesta viral sostenida con validez estadística en todos los grupos étnicos. En el presente estudio de pacientes mexicanos con HCC ni el desarrollo de anemia ni el descenso de la hemoglobina durante las seis primeras semanas de tratamiento no se asoció a la posibilidad de obtención de RVS, lo cual pudiera estar en relación al tamaño de la muestra o a diferencias étnicas en la prevalencia de los polimorfismos genéticos recientemente descritos como predisponentes a mayor grado de anemia ante la exposición a ribavirina.

La respuesta viral rápida, la cual representa una carga viral indetectable a la semana 4 de tratamiento ha tomado en los últimos tiempos mayor importancia, principalmente derivado del uso de nuevos esquemas de tratamiento que incluyen los antivirales de acción directa como el telaprevir o el boceprevir, para los cuales inclusive, los protocolos de manejo recomiendan la realización de esta medición de forma rutinaria, principalmente porque puede ser decisiva en cuanto a la duración del tratamiento, lo que convierte a este punto como herramienta útil en el manejo del paciente. En el presente estudio, la tasa de RVR fue del 10%, similar a la obtenida en otras series, sin embargo, si bien es cierto que cuenta con un valor predictivo negativo bajo, su alto valor predictivo alto avala su utilidad en nuestra población ya que se asocia a una tasa de RVS del 88.8% con un incremento mayor de 11 veces en comparación con aquellos que no la obtienen.

XI. CONCLUSIÓN

En el presente estudio de cohorte de pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C, genotipo 1, tratados con Peginterferón y Ribavirina a dosis ponderada por peso, el desarrollo de anemia durante las primeras seis semanas de terapia antiviral combinada no mostró ser útil como factor predictor de respuesta viral sostenida. Estos hallazgos abren paso a la realización de estudios genéticos para conocer la prevalencia y variantes de los polimorfismos genéticos (ej. Trifosfato de Inosina) que permitan explicar la susceptibilidad o falta de la misma en nuestra población.

Por el contrario, la presencia de respuesta viral rápida (RNA-VHC indetectable a la semana 4) es un fuerte factor predictor de RVS que permite identificar a los sujetos que mas se benefician del esquema dual de tratamiento y que permite optimizar el manejo de estos enfermos en tanto los nuevos esquemas triples con inhibidores de proteasa estén disponibles como estándar de tratamiento en forma generalizada en nuestro país.

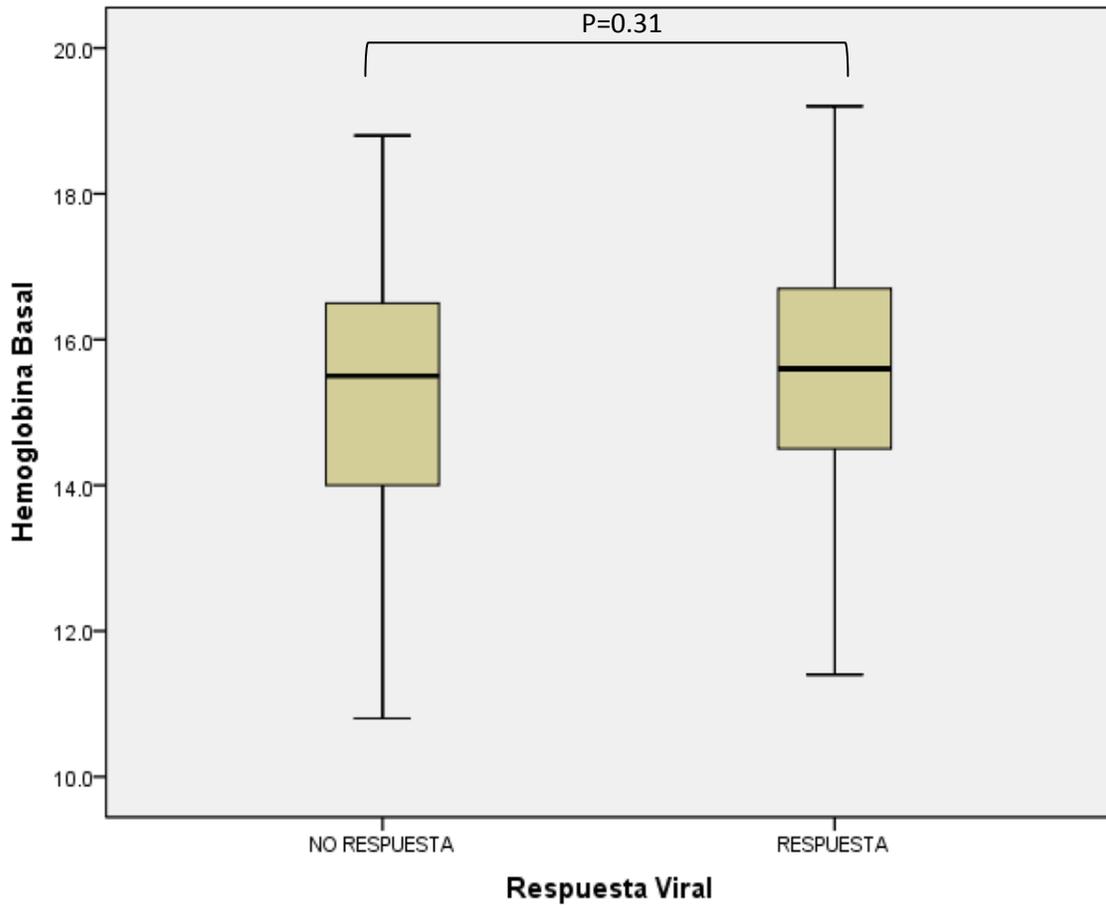
XII. ANEXOS

Tabla 1. Características Basales de pacientes mexicanos con Hepatitis crónica por VHC tratados con Peginterferón Ribavirina de acuerdo a la Respuesta Viral Sostenida

Parámetro	N = 88	Respondedores n = 41	No Respondedores n=47	Valor de p
Genero n (%)				
Femenino	55 (62.5)	26 (61%)	29 (63.8%)	0.86
Edad (\pm DE*)	51 \pm 12.2	46.7 \pm 11.1	50.13 \pm 13.1	0.19
Peso (\pm DE*)	67.5 \pm 16	69.1 \pm 11.9	70.4 \pm 19	0.7
Genotipo Viral				
1a	31 (35.2)	15 (36.6)	16 (34.0)	0.5
1b	56 (63.6)	25 (61.0)	31 (66.0)	0.4
1a/b	1 (1.1)	1 (2.4)	0 (0.0)	0.9
Carga Viral				
Basal (UI/mL)	1,726,622.13	1,875,639.93	1,596,627.87	0.6
Hb** Basal	15.5 \pm 1.75	15.56 \pm 1.59	15.18 \pm 1.87	0.31

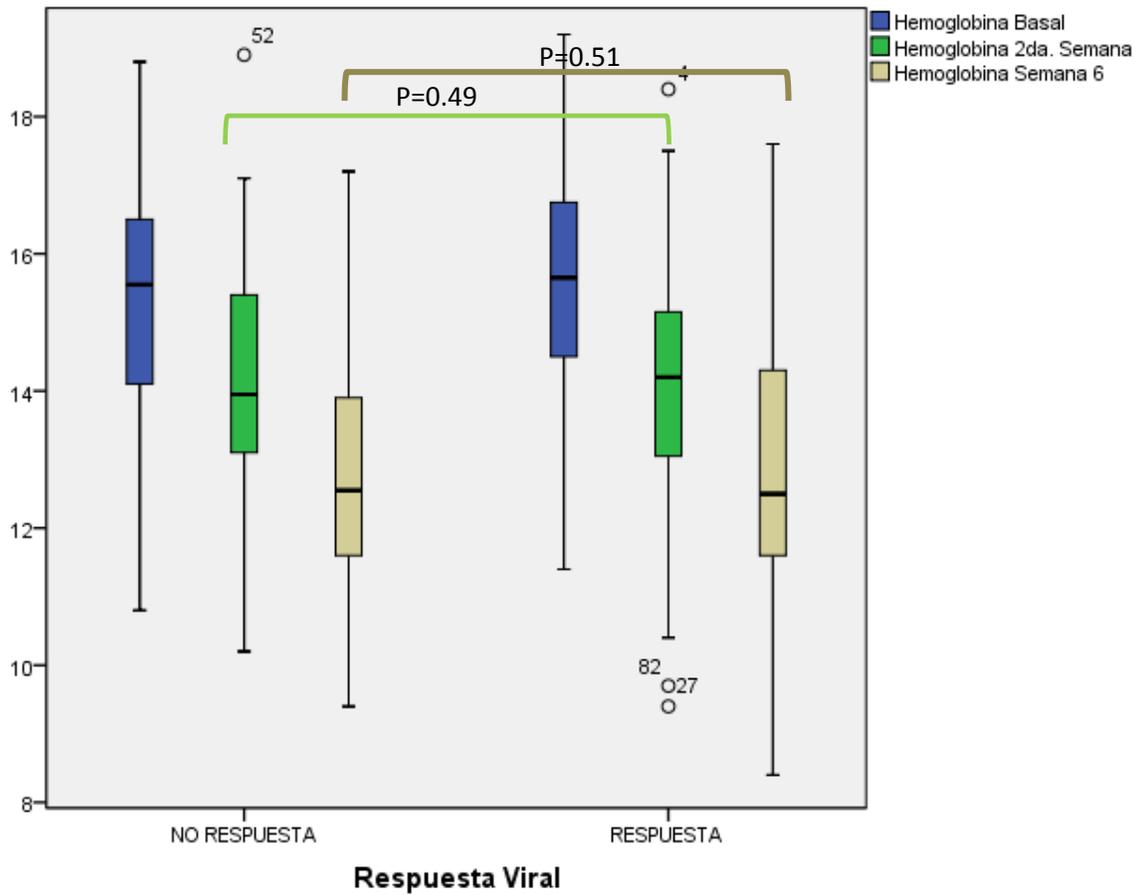
*DE: Desviación estándar. ** Hb: Hemoglobina

Grafica 1. Niveles de Hemoglobina Basal



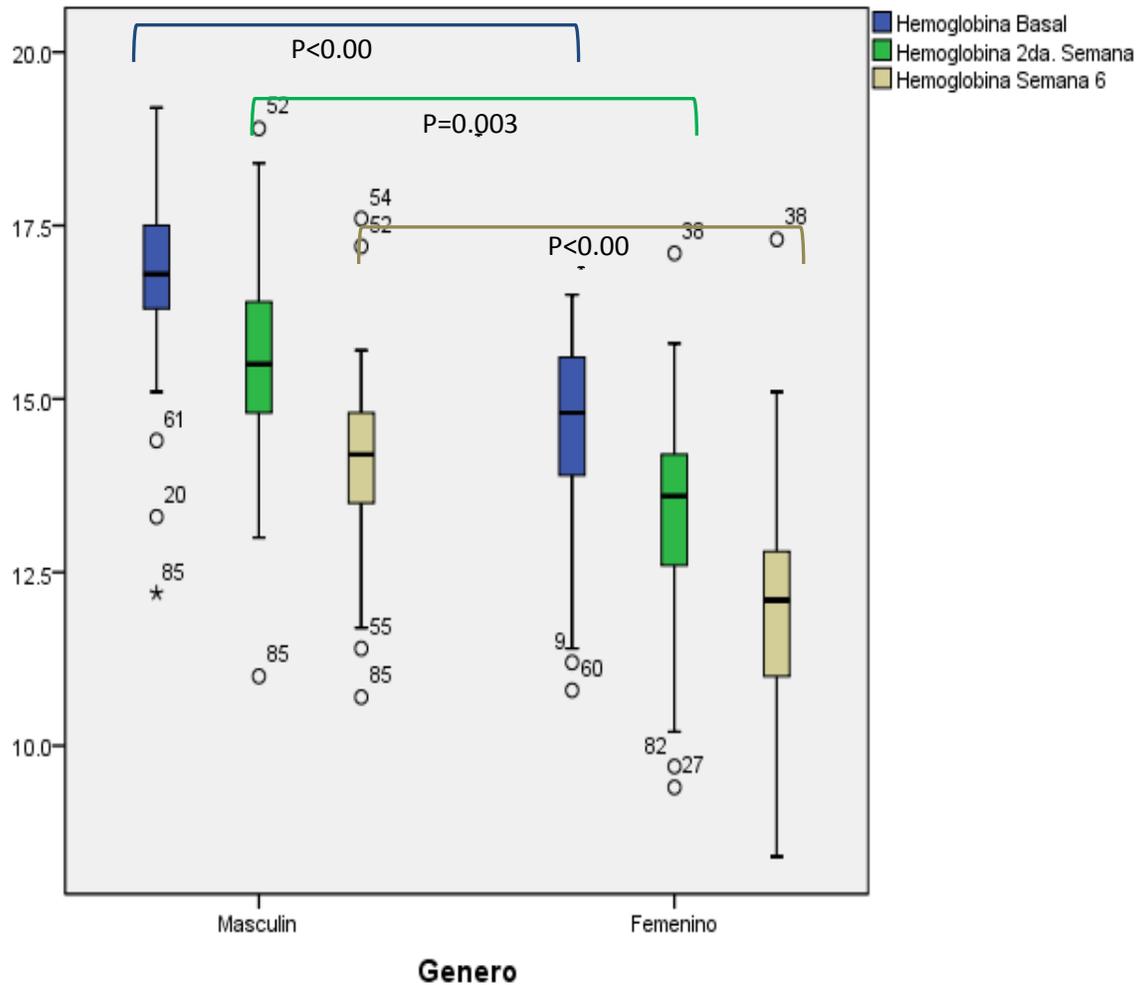
Niveles de hemoglobina basal en pacientes mexicanos con Hepatitis crónica por VHC de acuerdo a la obtención de Respuesta Viral Sostenida.

Grafica 2. Comparativo del descenso de hemoglobina en distintas semanas de tratamiento.



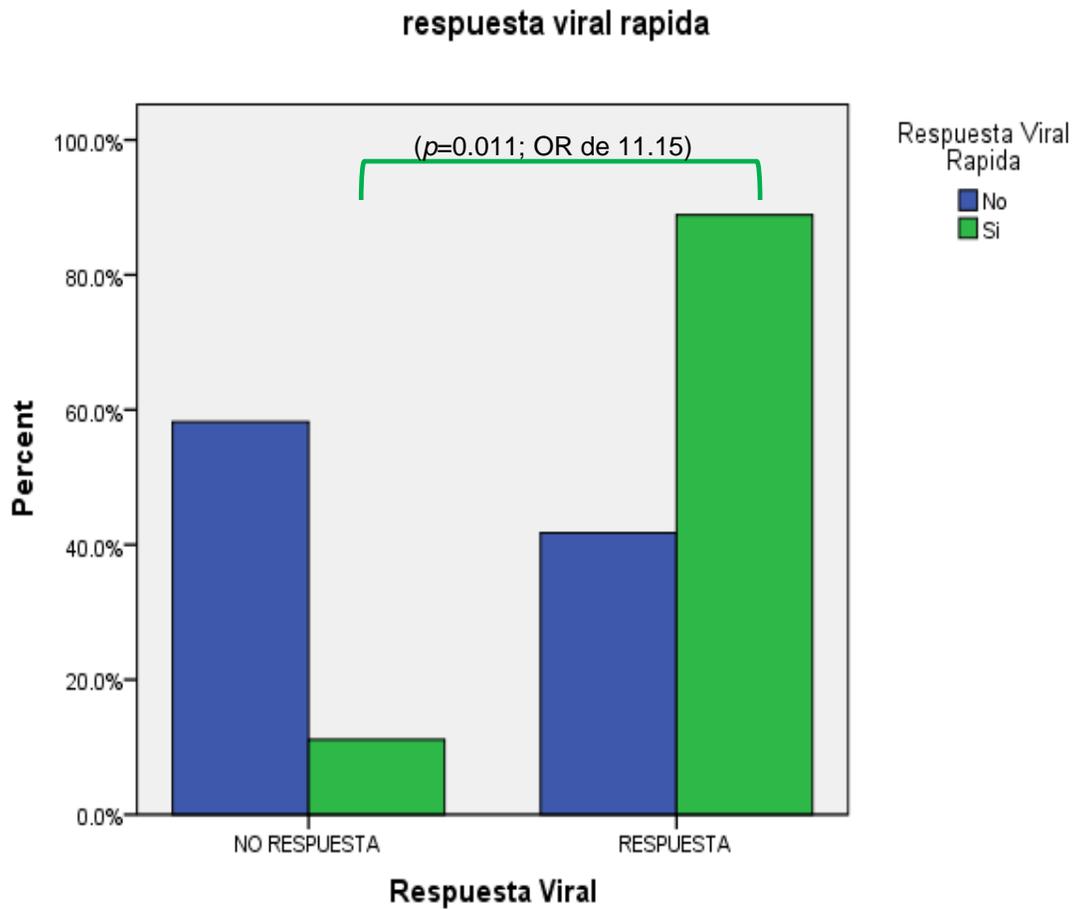
Grafica comparativa de los descenso de hemoglobina en distintas semanas de tratamiento en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por VHC durante el tratamiento con Peginterferón y Ribavirina de acuerdo a la obtención de Respuesta Viral Sostenida

Grafica 3. Descenso de los niveles de Hemoglobina por género.



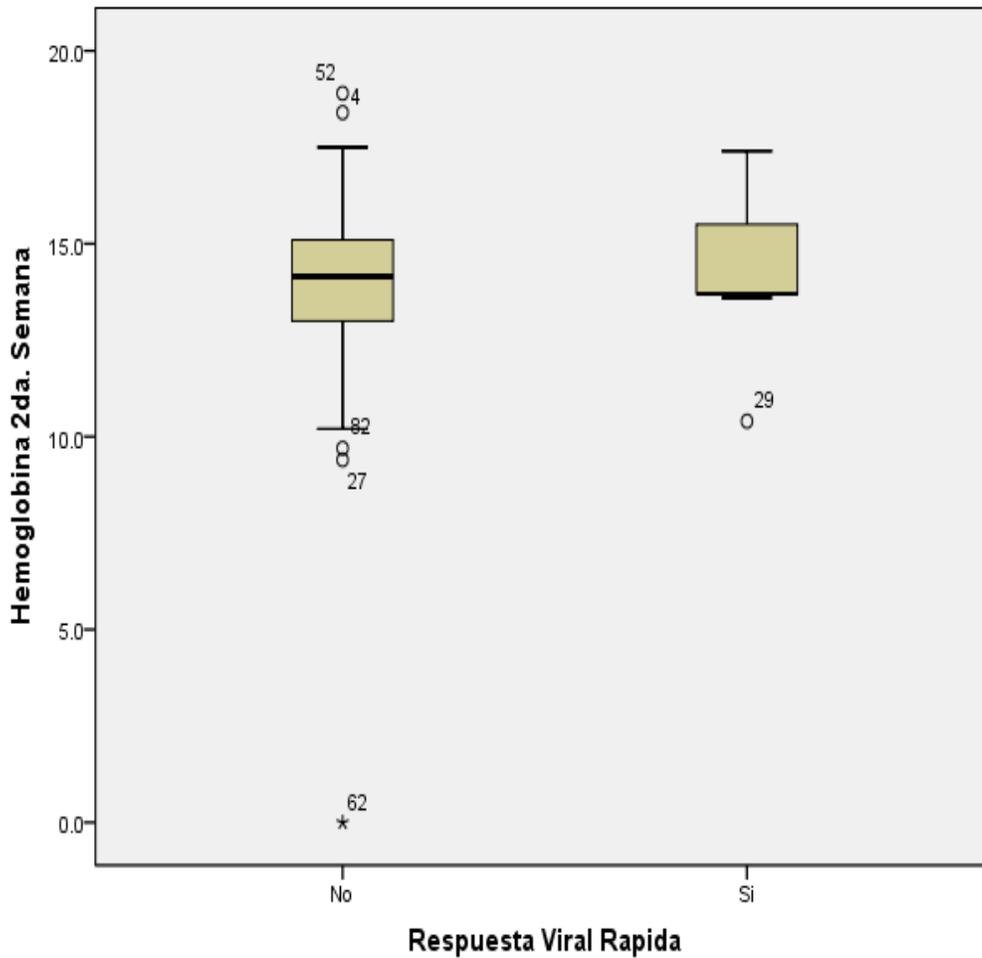
Descenso de los niveles de Hemoglobina a las distintas semanas de tratamiento agrupados por género en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por VHC tratados con Peginterferón y Ribavirina de acuerdo al género

Grafica 4. Correlación entre la obtención de Respuesta Viral Rápida.



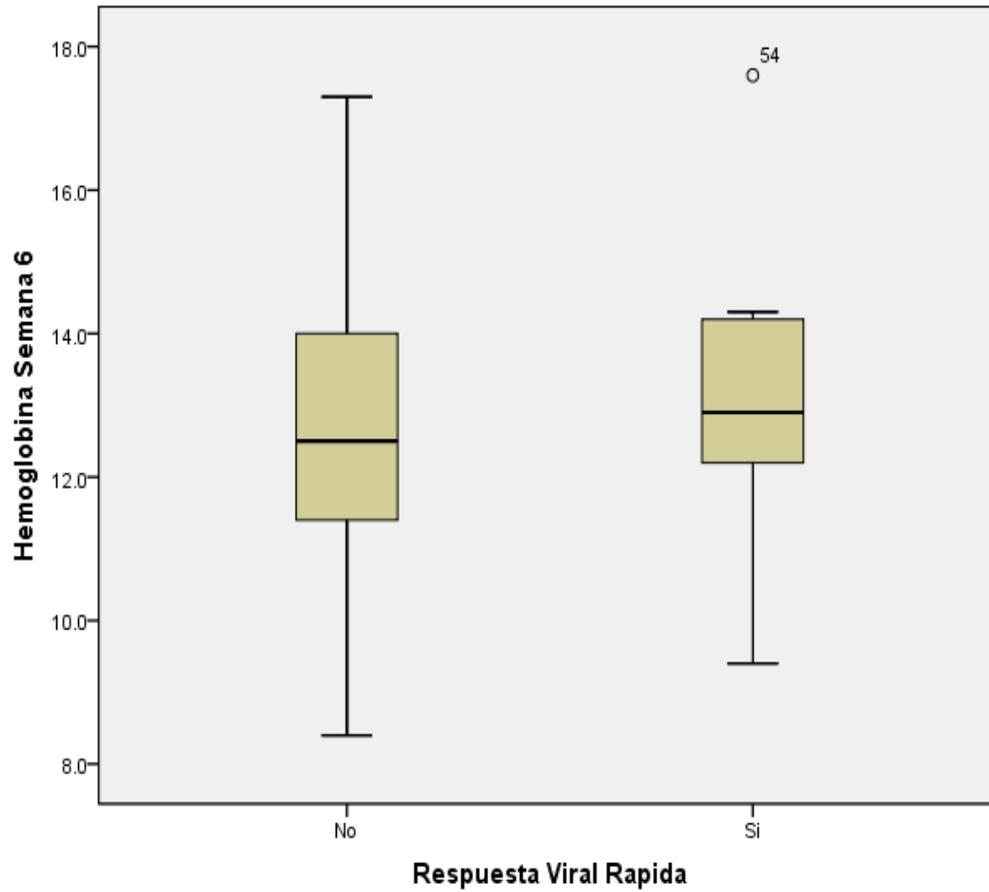
Correlación entre la obtención de Respuesta Viral Rápida (RNA-VHC indetectable a la semana 4 de terapia) y la Respuesta Viral sostenida en pacientes mexicanos tratados con Peginterferón y Ribavirina.

Grafica 5.



a) Niveles de Hemoglobina a la segunda semana de tratamiento con Peg/Riba y la obtención de respuesta viral rápida en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C.

Grafica 5



b) Niveles de Hemoglobina a la sexta semana de tratamiento con Peg/Riba y la obtención de respuesta viral rápida en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C.

XIII. REFERENCIAS

1. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705–714.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–567.
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49:1335–1374.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002;36:S3–S20.
5. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, et al. Changes in haemoglobin during interferon α -2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11: 243–250.
6. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997–1004.
7. Canonico PG, Kastello MD, Spears CT, et al. Effects of ribavirin on red blood cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:155–162.
8. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36:S237–S244.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
10. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975–982.
11. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126: 1015–1023.
12. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, doubleblind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126: 1302–1311.

13. Dieterich DT, Wasserman R, Brau N, et al. Once-weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2491–2499.
14. Pockros PJ, Shiffman ML, Schiff ER, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology* 2004;40:1450–1458.
15. Younossi ZM, Nader FH, Bai C, et al. A phase II dose finding study of darbepoetin α and filgrastim for the management of anaemia and neutropenia in chronic hepatitis C treatment. *J Viral Hepat* 2008;15:370–378.
16. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin α . *Hepatology* 2007;46:371–379.
17. Thevenot T, Cadranel JF, Di Martino V, et al. A national French survey on the use of growth factors as adjuvant treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:377–383.
18. Sherman M, Cohen L, Cooper MA, et al. Clinical recommendations for the use of recombinant human erythropoietin in patients with hepatitis C virus being treated with ribavirin. *Can J Gastroenterol* 2006;20:479–485.
19. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology* 2006;44:1598–1606.
20. Sulkowski MS, Shiffman ML, Hepatitis C Virus Treatment-Related Anemia Is Associated With Higher Sustained Virologic Response Rate. *Gastroenterology* 2010;139:1602-1611
21. Loustaud-Ratti V, Alain S, Rousseau A, et al. Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:1453–1461.
22. Maribel Rodriguez-Torres, Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Latino and Non-Latino Whites with Hepatitis C. *N Engl J Med* 2009; 360:257-267