



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

FOLIO: 262.2011

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

**“FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA
TERAPEUTICA EN PACIENTES CON INFECCION
CRONICA POR VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON
INTEFERON Y RIBAVIRINA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA.**

P R E S E N T A:

DRA. MARICARMEN LOMAS BAUTISTA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GOMEZ

MEXICO, D.F. 10 DE ENERO 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

FOLIO: 262.2011

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

**“FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA
TERAPEUTICA EN PACIENTES CON INFECCION
CRONICA POR VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON
INTEFERON Y RIBAVIRINA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN GASTROENTEROLOGÍA.**

P R E S E N T A:

DRA. MARICARMEN LOMAS BAUTISTA

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GOMEZ

MEXICO, D.F. 10 DE ENERO 2012

**FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN
PACIENTES CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE
HEPATITIS C TRATADOS CON INTEFERON Y RIBAVIRINA DEL
CMN 20 DE NOVIEMBRE.**

TESISTA

Dra. Maricarmen Lomas Bautista

Médico Residente de Gastroenterología

Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" México D.F.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina, División de estudios de postgrado.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez

Profesor titular del curso de Gastroenterología

Jefe de Servicio de Gastroenterología

Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" México D.F.

SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

Centro Medico Nacional “20 de Noviembre” México D.F.

Servicio de Gastroenterología

México D.F.

COLABORADORES.

Dra. Miriam Reyes Zermeño CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

México D.F.

Dr. Tomas Cortes Espinoza CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

México D.F.

Dra. Beatriz Barranco Fragoso CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

México D.F.

Agradezco a:

Dios, familia, maestros y amigos...

Ustedes son el impulso motor de mi vida.

APROBACION DE TESIS

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA
CMN "20 DE NOVIEMBRE"

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
ASESOR DE TESIS

DRA. MARICARMEN LOMAS BAUTISTA
AUTOR DE TESIS

**“FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON
INFECCION CRONICA POR VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON INTEFERON Y
RIBAVIRINA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE”**

INDICE

PÁGINAS

ÍNDICE	1
i. INTRODUCCION	
ii. MARCO TEORICO	3
1. Factores Predictores de Tratamiento	4
1.1. Características Demográficas	5
1.1.2 Genero	6
1.1.3 Obesidad	6
1.1.4 Consumo de Alcohol	7
1.1.5 Diversidad Genética	8
2. Parámetros Histológicos	8
2.1 Estadio de Fibrosis	9
2.2 Esteatosis Hepática	10
2.3 Concentración Hepática de hierro	10
3. Parámetros Viroológicos	10
3.1 Carga Viral Basal	11
3.2 Genotipo	12
4. Parámetros Bioquímicos	12
4.1 Niveles de Aminotransferasas	12
4.2 Otros Predictores Bioquímicos	12
5. Predictores Durante la Terapia Viral	13
5.1 Cinética Viral	13
5.2 Respuesta Viral Rápida	14
5.3 Respuesta Viral Temprana	14
5.4 Respuesta Viral a las 24 semanas	15
iii. JUSTIFICACION	17
IV. HIPOTESIS	20
V. OBJETIVO GENERAL	21
VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
VII. MATERIAL Y METODOS	24

1.Diseño 2.Universo de Estudio 3.Unidades de observación y definición de variables 4. Criterios de Inclusión 5.Criterios de Exclusión 6.Criterios de Eliminación 7.Unidades de Medida de las Variables 8.Proceso de Recolección de Datos 9.Consideraciones Éticas	24 24 25 26 26 27 28 33 34
VIII. RESULTADOS 1. Distribución por Edad 2. Distribución por Genero 3. Fenotipo 4.Tipo de Respuesta 5. PCR al Final del Tratamiento 6. Recaída 7. Inflamación 8. Fibrosis 9. Esteatosis en la Biopsia Pre tratamiento 10.Aminotrasferasas 11.Respuesta viral Temprana 12. Obesidad 13. Enfermedades Sistémicas 14. Asociación con RVS	35 35 37 38 40 41 42 43 44 45 46 47 48 50 52
IX. DISCUSION	55
X. CONCLUSION	59
XI. BIBLIOGRAFIA	60
XII ANEXOS	72

ABSTRACT

TREATMENT PREDICTORS OF SUSTAINED VIROLOGY RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH INTERFERON PLUS RIBAVIRIN FROM HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE, MEXICO.

INTRODUCTION: Chronic liver disease represents a major cause of morbidity and mortality worldwide^{1,3,4,7,9,11} WHO estimates that there are approximately 180 million infected people, which represents 3% of world population in Mexico the prevalence of Hepatitis virus C (HVC) is 1.4% and is the second most common cause of liver cirrhosis^{2,20,10,8} The current combination therapy consisting of pegylated interferon (PEG IFN) plus Ribavirin (RBV) and has the goal of treating HCV infection is to prevent the development of complications and death from terminal liver disease. Currently there are many factors before and during treatment that are useful tools for predicting sustained viral response (SVR) in HCV-infected patients^{5,8,9,12,14,13,19}

OBJETIVE: Evaluate whether factors such as pre-treatment viral load, concomitant diseases such as Diabetes, High blood pressure, Metabolic syndrome and liver fibrosis stage prior to treatment are factors predictions of sustained virology response in patients with HVC from hospital "CMN 20 de November" treated with standard therapy.

PATIENTS AND METHODS: We reviewed the records of patients diagnosed with chronic HCV infection who were treated with PEG IFN and RBV January 2000 to January 2010 in a tertiary care hospital in Mexico City (CMN November 20 ISSSTE) for the presence of age, sex, BMI, dyslipidemia, diabetes, high blood pressure, metabolic syndrome and level of fibrosis documented by biopsy and viral load at baseline are associated predictive of SVR. Statistical analysis was performed using SPSS version 17.

RESULTS: We studied a total of 94 patients including 23 men (24%) and 71 women (76%). The average age was 50 years (minimum 13 and maximum 66) the most frequent genotype 1b with 57% of the total population. Of the 94 patients showed SVR 32 and 62 did not have SVR. Patients with genotype 1, 22 (33%) had SVR and no SVR 44 (67%). The patients with genotype 2 (n = 26) 8 had SVR (31%) and 18 non-SVR (69%) and genotype 3 patients, 100 had SVR (n = 2) The presence of genotype 1b was associated with an absence SVR in 40% (p <0.005). Of the patients with SVR (n = 32) had EVR 88% (n = 28) and 13% did not have EVR (n = 4) the absence of EVR is associated with non-SVR in 31% p = 0.009. Patients with high viral load (n = 50) 16 (32%) had SVR and no SVR 34 (68%). The presence of inflammation in stage A1 are associated with 6% p = 0.008 SVR. There were no significant differences in the level of fibrosis or elevated liver enzyme levels, Concomitant diseases, or metabolic syndrome were not statistically significant association with SVR.

CONCLUSION: Viral factors like genotype, high viral load as well as the presence of RVT are factors strongly associated with the presence of SVR. The patient-related factors as the presence of concomitant diseases and metabolic syndrome has been reported but are related to the SVR were not statistically significant in our study population. Focused studies should be performed to determine predictors of SVR in the Mexican population apply for the appropriate selection of therapeutic regimens to reduce therapeutic empiricism, side effects and costs.

RESUMEN

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA TERAPEUTICA EN PACIENTES CON INFECCION CRONICA POR VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON INTEFERON Y RIBAVIRINA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE.

ANTECEDENTES: La enfermedad crónica del hígado representa una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La OMS estima que existen aproximadamente 180 millones de personas infectadas, lo cual representa el 3% de la población mundial; en México la prevalencia de Virus de la Hepatitis tipo C (HVC) es del 1.4% y es la segunda causa más frecuente de cirrosis hepática; La combinación de Interferón Pegilado (Peg IFN) más Ribavirina (RBV) se ha convertido en el tratamiento estándar. El objetivo del tratamiento de la infección por VHC es prevenir el desarrollo de complicaciones y la muerte por hepatopatía terminal.

Actualmente existen múltiples factores previos y durante el tratamiento que constituyen herramientas útiles para la predicción de respuesta viral sostenida (RVS) en pacientes con infección por VHC.

OBJETIVO: Evaluar si factores como la carga viral pre tratamiento, la respuesta vital temprana (RVT), las enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus (DM) Hipertensión arterial sistémica (HAS) y , síndrome metabólico; así como el estadio de fibrosis hepática previo al tratamiento son factores pronósticos de respuesta terapéutica (RVS) en pacientes del C.M.N 20 de Noviembre con infección por HVC tratados con tratamiento estándar.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal y analítico. Se revisan los expedientes de Pacientes con diagnóstico de Infección crónica por HVC que recibieron tratamiento con Peg IFN y RBV de enero de 2000 a enero de 2010 del C.M.N 20 de Noviembre ISSSTE para determinar factores predictores de respuesta viral sostenida. Se realizara análisis de asociación de variables y estadística descriptiva usando SPSS versión 17.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 94 pacientes de los cuales 23 hombres (24%) y 71 mujeres (76%). El promedio de edad fue de 50 años (mínimo de 13 y máximo de 66) El genotipo más frecuente fue el 1b con un 57% del total de la población. De los 94 pacientes 32 presentaron RVS y 62 no tuvieron RVS. Los pacientes con genotipo 1; 22 (33%) tuvieron RVS y 44 no RVS (67%). Los pacientes con genotipo 2 (n=26) 8 tuvieron RVS (31%) y 18 no RVS (69%) y los pacientes con genotipo 3 el 100 presentaron RVS (n=2) La presencia de genotipo 1b se asoció a una ausencia de RVS en un 40% ($p < 0.005$). De los pacientes con RVS (n=32) el 88% presentaron RVT (n=28) y el 13% no tuvieron RVT (n=4) la ausencia de RVT se asocia con la no RVS en un 31% $p = 0.009$. Los pacientes con carga viral alta (n=50) 16 (32%) presentaron RVS y 34 no RVS (68%). La presencia de inflamación en estadio A1 se asocia un 6% con la RVS $p = 0.008$. No hubo diferencias significativas en relación al nivel de fibrosis ni a niveles elevados de enzimas hepáticas.

CONCLUSIONES: Los factores virales como el genotipo, la carga viral alta así como la presencia de RVT son factores fuertemente asociados a la presencia de RVS. Los factores relacionados con el paciente como la presencia de enfermedades concomitantes tales como Diabetes, hipertensión arterial y síndrome metabólico no fueron estadísticamente significativo en nuestra población de estudio. Deben realizarse estudios enfocados a determinar factores predictores de RVS en aplicables a la población mexicana para la adecuada selección de regímenes terapéuticos con el fin de reducir el empirismo terapéutico, los efectos colaterales y los costos.

I. INTRODUCCION

Es conocido que la enfermedad crónica del hígado secundaria a infección crónica por Virus de Hepatitis C (HVC) representa una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.¹ La OMS estima que existen aproximadamente 180 millones de personas infectadas, lo cual representa el 3% de la población mundial; en México la prevalencia de VHC es del 1.4% ² y es la segunda causa más frecuente de cirrosis hepática entre los pacientes que acude a hospitales de tercer nivel para su atención.^{3,21,35,61}

Se considera que el riesgo de desarrollar cirrosis hepática fluctúa del 5% al 25% después de un período de 25 a 30 años de estar infectado y que los pacientes con cirrosis hepática por infección de VHC tienen un riesgo de descompensarse hasta en un 30%. De igual forma estos pacientes tienen un riesgo de 1% a 3% anual de desarrollar hepatocarcinoma.^{4,66,46.}

En la actualidad la combinación de Interferón Pegilado (Peg IFN) más Ribavirina (RBV) se ha convertido en el tratamiento estándar de la infección por VHC.^{5,49,63,54}

El objetivo del tratamiento de la infección por VHC es prevenir el desarrollo de complicaciones y la muerte por hepatopatía terminal. Debido a la lenta evolución de la enfermedad (décadas) ha sido difícil demostrar que el tratamiento actual previene las complicaciones derivadas de la enfermedad hepática por VHC. Es por ello que se han adoptado parámetros virales subrogados de respuesta; el más importante es la denominada Respuesta Viral Sostenida (RVS) definida como

RNA-VHC indetectable en el suero por técnicas de PCR seis meses después de haber terminado el tratamiento. La RVS es generalmente aceptada como cura de la enfermedad ya que un paciente que ha logrado RVS con IFN tiene un porcentaje de recaída menor del 5% a 10 años de seguimiento.^{6-7,22-26}

Sin embargo aún persisten diversos inconvenientes con este tratamiento, como una menor tasa de respuesta en pacientes con genotipo diferente al 2 y 3, una frecuencia de eventos adversos tras la administración de Peg IFN o RBV y el tiempo prolongado de su administración, por ello se ha evaluado una gran cantidad de factores, tanto del paciente como virales, que permitan identificar a un sujeto con altas probabilidades de respuesta viral sostenida exitosa antes y durante el tratamiento antiviral combinado.^{8,38,70.}

La correcta identificación del paciente con altas posibilidades de respuesta a la terapia con Peg IFN/RBV, puede ayudar en la selección del paciente, la individualización de los regímenes de tratamiento y potencialmente reducir el empirismo terapéutico, los efectos colaterales y los costos.^{8,32,43.}

II. MARCO TEORICO

Hace aproximadamente 20 años *Houghtin* y colaboradores descubrieron el Virus de la Hepatitis C (HVC) el cual fue establecido como una la causa principal de Hepatitis No A no B. Desde entonces se han hecho importantes avances en el conocimiento de esta enfermedad, las características biológicas, diagnostico, historia natural y tratamiento.^{39,40,49.}

El primer conceso de Hepatitis C fue realizo en USA en 1997. El limite de esta enfermedad es enorme, ya que la historia natural de la enfermedad que pude conducir a cirrosis y hepatocarcinoma (HCC) después de un periodo de 25-30 años aproximadamente.^{29,52,65.}

Actuales hallazgos acerca de la progresión de la enfermedad sugieren que cerca del 80% de los pacientes se convierten en una enfermedad crónica con altos costos humanos y económicos. La OMS estima que existen aproximadamente 180 millones de personas infectadas, lo cual representa el 3% de la población mundial; en México la prevalencia de VHC es del 1.4%² Se considera que el riesgo de desarrollar cirrosis hepática fluctúa del 5% al 25% después de un período de 25 a 30 años de estar infectado y que los pacientes con cirrosis hepática por infección de VHC tienen un riesgo de descompensarse hasta en un 30%. De igual forma estos pacientes tienen un riesgo de 1% a 3% anual de desarrollar hepatocarcinoma.^{4,30,64.}

1. FACTORES PREDICTORES DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la HVC es lograr un RVS definida como RNA de HVC indetectable por inmuno ensayo mediante PCR (menos de 50UI/m) 24 semanas después de haber terminado la terapia antiviral. En pacientes en quienes se logra una RVS siguiendo el tratamiento estándar a base de Interferón (INF) la tasa de recaída a 5 años de seguimiento es del 2-4%. Y la no recaída ha sido reportada en estudio de seguimiento de hasta 10 años. Sin embargo la durabilidad de la RVS es del 99% a 5 años de seguimiento en pacientes tratados con interferón pegilado (PEG) INF.^{27,41,55,68.}

Se han identificado un numero de factores virales y del huésped que influyen en los resultados del tratamiento.^{28,60.}

PREDICTORES BASE

1.1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

1.1.1 **Grupo étnico:** entre los diferentes parámetros demográficos el grupo étnico esta bien estudiado como factor del huésped cercanamente asociado con la respuesta al tratamiento.^{51,33,44.}

En varios estudios controlados se ha demostrado que los pacientes Afro-americanos tienen reducida RVS comparado con los no afroamericanos . Los rangos de RVS en afroamericanos son del 8-23% para Tratamiento con IFN más

RBV y de 19-28% con PEG IFN más RBV. Comparado con el 22-42% y el 39-52% respectivamente en no afroamericanos.^{36,62.}

Las bajas tasas de respuesta han sido atribuidas a la elevado peso corporal y a la alta prevalencia de genotipo 1 entre los afroamericanos. Sin embargo estudios con alto número de pacientes negros tratados con PEG IFN y RBV por 48 semanas claramente rangos de RVS bajos en comparación con pacientes blancos con infección por genotipo 1. Sin embargo entre pacientes blancos en los cuales no hubo diferencias con otros genotipos.^{34,42,47.}

Aunque los latinos o hispanos no han sido intensamente estudiados, también tienen una tendencia a pobre RVS comparado con la población caucásica.

Finalmente los Asiáticos con infección por HVC parecen presentar mejor RVS comparados con la población caucásica. En un estudio multicentrico realizado en población asiática con genotipo 1-3, la infección muestra un rango de respuesta del 65% comparados con un 45% de RVS en pacientes caucásicos cuando reciben tratamiento a base de INF alfa-2a más RBV.^{31, 44.}

Sin embargo hasta el momento no esta claramente entendido o estudiado la via inmuno genética involucrada.⁵⁰

1.2. GENERO:

Un largo análisis realizado en 2 estudios con un total de 1774 pacientes tratados con terapia estándar IFN más RBV muestra una significativa correlación positiva entre el genero femenino y la RVS ($p < 0.004$). Sin embargo a través del análisis univariado se encontró una correlación negativa entre el genero masculino y la RVS, esto solo se encontró en 1 estudio de los 2 analizados. En el análisis

multivariado no se encontró correlación estadísticamente significativa. En otro estudio el uso de IFN 2b/RBV el sexo no fue mas significativo que el peso corporal.^{37,51.}

1.3. OBESIDAD

La obesidad es un predictor de progresión de la enfermedad en pacientes con infección crónica por HVC. En un estudio prospectivo el Índice de Masa Corporal (IMC) $\geq 25\text{mg/m}^2$ fue significativamente asociado con progresión de fibrosis. Un alto IMC pero no un peso corporal alto fue inversamente correlacionado con RVS en pacientes tratados tanto con IFN como con PEG IFN.⁵³

Sin embargo comparado PEG IFN alfa-2a. y PEG IFN alfa-2b combinados con RBV un bajo peso corporal fue asociado con la presencia de RVS en todos los genotipo. Sin embargo esto no se ha confirmado en otras series de estudios similares.⁵³

1.4. CONSUMO DE ALCOHOL

Actualmente los datos son limitados en relación al consumo de alcohol y su impacto en el resultado de la terapia antiviral debido al número pequeño de pacientes en muchos análisis retrospectivos. Sin embargo ha sido sugerido que una dosis dependiente disminuye la respuesta a tratamiento estándar.⁵⁶

En un gran estudio multi céntrico se observo que los pacientes que bebían alcohol interrumpieron la terapia y por lo tanto presentaron baja RVS. Los individuos

quienes terminaron el tratamiento y además consumían alcohol tuvieron rangos de respuesta comparable o similar con los no bebedores^{28,45}.

1.5. DIVERSIDAD GENETICA

Varios estudios han investigado los patrones genéticos que pueden estar asociados con la frecuencia de la RVS o la NO RVS para terapia basada en IFN.

Investigaciones en tejidos hepáticos de No respondedores tienen a tener elevada expresión de genes estimulantes de interferón (ISGs) como parte de la vía de regulación de IFN y esto puede tener un valor predictivo en la terapia de HVC.^{48,57}

Sin embargo los altos niveles de protein cinasa (PKR) del *mRNA* de células mononucleares en sangre periférica (PBMC) y su correlación con los hígados no respondedores; cambios en la expresión de genes en las PBMC fue opuesto a los cambios pronunciados en pacientes respondedores al tratamiento.⁵⁸

Por lo tanto in simple polimorfismo nucleótido (SNPs) de diferentes genes han sido reportados como asociados con resultados al tratamiento.⁵⁹

El polimorfismo del gen HFE (ambas mutaciones de el C282Y y el H63D) tienen influencia positiva para la respuesta a terapia con IFN. Sin embargo los mecanismos subyacentes no ha sido determinados correctamente.⁵⁹

En un estudio realizado por *Bonkovsky* y colaboradores sobre la presencia de HFE fueron positivamente asociados con altas concentraciones de hierro hepático; un factor inversamente asociado con la respuesta al tratamiento en otros estudios.

En adición a los estudios descritos se han descrito otras varias asociaciones que podrían ser usadas para un entendimiento mas detallado de la sensibilidad y resistencia antiviral a la terapia basada en IFN. Actualmente los datos conocidos sobre polimorfismo genético son insuficientes para implementar en su rutina crítica.⁶⁷

2. PARAMETROS HISTOLOGICOS:

En hepatitis crónica C, la progresión de la fibrosis es variable y parece ser dependiente de la edad y la duración de la infección. Por lo tanto la patogénesis del daño hepático puede ser largamente mediada por el sistema inmune del huésped, por la predisposición genética y por las comorbilidades hepáticas (como hemocromatosis, con infección por HIV) y factores asociados al estilo de vida (consumo de alcohol, esteatosis hepática) pueden empeorar la progresión de la fibrosis.⁶⁹

2.1 ESTADIO DE FIBROSIS:

La presencia de fibrosis hepática avanzada y cirrosis has sido largamente reconocida que esta asociada con bajos grados de respuesta a tratamientos basados en IFN.^{24, 38.}

Por lo tanto la fibrosis avanzada y la cirrosis han sido demostrados como uno de los principales factores independientes predictores de no respuesta. Por lo tanto en gran estudio con pacientes con infección crónica por HVC y genotipo 2 y 3 y

fibrosis avanzada o cirrosis. Así como un gran estudio que incluyó 4913 con pacientes con HVC y genotipo 1-3 en el análisis de regresión multivariado identificaron que la ausencia de fibrosis es un predictor de RVS.²⁵

En el tratamiento con PEG IFN alfa-2a/RBV así como para el tratamiento con PEG IFN alfa 2b/RBV el registro de estudios no muestra asociación significativa de la cirrosis hepática con la RVS observado por análisis de regresión logística. Sin embargo la comparación directa de pacientes con y sin cirrosis muestra bajo RVS en ambos estudios.^{26, 30.}

Por lo tanto en estos estudios los rangos de pacientes con cirrosis hepática fueron relativamente bajos lo cual puede explicar la obscura correlación con la respuesta virológica en el análisis multivariado.^{39, 56.}

Lo mismo puede ser verdad para el estudio de los genotipo 2 y 3 en pacientes tratados durante solo 24 semanas con PEG IFN 2b/ RBV.^{35,42.}

2.2 ESTEATOSIS HEPATICA:

La frecuencia de la significancia de la esteatosis en Hepatitis C Crónica se encuentra entre el 40 y el 80%. Dependiendo del factor agregado de enfermedad grasa del hígado.

En varios estudios se ha sugerido que los virus directamente pueden causar esteatosis. Por lo cual la esteatosis es asociada con una acelerada progresión acelerada de fibrosis hepática así como la infección por genotipo 3.

En 2 grandes estudios la ausencia de esteatosis fue fuertemente asociada con la RVS en un análisis multivariado.^{31, 44,62.}

2.3 CONCENTRACION HEPATICA DE HIERRO:

La patogénesis de la concentración hepática de hierro en la infección crónica por HVC permanece aun incierta aunque los heterocigotos con hemocromatosis (C282Y) ha sido discutida su asociación con hepatitis crónica por virus C.

Muchos estudios han demostrado una correlación negativa entre acumulo de hierro hepático y respuesta a terapia con IFN especialmente en pacientes infectados con genotipo 1. Sin embargo en recientes estudios el depósito de hierro no es predictor de respuesta para terapia combinada.^{21, 27.}

3. PARAMETROS VIROLOGICOS:

3.1 CARGA VIRAL BASAL:

Aunque la cuantificación del RNA de HVC no ha mostrado ser predictivo para el grado de daño hepático o la progresión del mismo en pacientes con HVC, durante y después de la terapia es una importante herramienta para la predicción de la respuesta a tratamiento. Una baja carga viral basal (< 600 000 copias ó 800 000 IU/ml o menos) han mostrado ser un predictor independiente del genotipo en relación a RVS. Interesantemente el efecto de la carga viral como predictor fue encontrado no lineal.^{28, 37, 54,66.}

Con lo cual para la concentración de HVC RNA por encima de aproximadamente 400 000 UI/ml tiene una correlación lineal con la RVS. Para altos niveles de HVC RNA los niveles relacionados de RVS no son significativos según lo observado en

estudios con PEG IFN alfa 2a/RBV sin embargo debido a las diferencias significativa en las concentraciones de HVC RNA obtenidas por las diferentes pruebas comerciales impide la estandarización en UI absolutas como punto de corte de los valores de alta y baja concentración de HVC RNA es difícil de definir.

3.2 GENOTIPO DE HVC:

El genotipo es el más importante predictor basal para la respuesta terapéutica basada en INF alfa. Esto ha sido demostrado en numerosos estudios, en general los pacientes infectados con el genotipo 1 son menos comunes para experimentar RVS que aquellos infectados con otro tipo de genotipo tratados por el mismo periodo de tiempo. Los rangos de RVS para pacientes infectados por genotipo 1 van del 41 al 52% después de 48 semanas de tratamiento con PEG IFN/RBV. Y los pacientes con genotipo 2 y 3 tienen tasas de RVS del 76-84%. Los pacientes con genotipo 4 tratados durante 48 semanas muestran rangos de respuesta de niveles intermedios comparados con la respuesta de los genotipos 1 o 2 y 3 con una RVS del 65-72% como se ha descrito recientemente.^{33,63-64.}

Actualmente 2 largos estudios de pacientes con genotipo 5 y 6 han sido realizado sin embargo por el bajo numero de pacientes incluidos en estos estudios es probable que la tasa de respuesta de estos genotipos sea similar a la respuesta obtenida por genotipo 1 después de 48 semanas de tratamiento.

El entendimiento del mecanismo funcional para la tasa baja de RVS entre los diferentes genotipos es aún desconocida.^{46, 55.}

4. PARAMETROS BIOQUIMICOS

4.1 NIVELES DE AMINOTRANSFERASAS: En algunos estudios los niveles basales de alanino aminotransferasas (ALT) fueron no asociados con la respuesta a tratamiento mediante análisis de regresión multi logístico. Sin embargo en el estudio de *Shiffman* y colaboradores los pacientes con HVC y genotipos 2 y 3 se observo correlación con los niveles altos de ALT.

En adición los bajos niveles de gamma glutamiltransferasa (GGT) fueron significativa e independientemente asociados con la RVS en un análisis de regresión multivariado con un OR comparable al del genotipo. La patogénesis del antecedente de GGT elevada en hepatitis C crónica no es aun completamente entendida. Sin embargo una cercana relación entre los niveles séricos de GGT y la esteatosis hepática así como la fibrosis avanzada y la resistencia ala insulina han sido descritos.^{29, 38, 42.}

4.2 OTROS PREDICTORES BIOQUIMICOS:

Originados de los niveles séricos de ferritina entre otros han sido asociados con favorable respuesta a la terapia antiviral

Un estudio en modelos murinos evidencio que la HVC podría estar directamente relacionada con el desarrollo de resistencia a la insulina y asociada con la hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina por otra parte es independientemente asociada con una pobre respuesta al tratamiento, especialmente en pacientes infectados con genotipo 1. Además la resistencia a la insulina ha sido implicada en

el desarrollo de esteatosis hepática lo cual es un predictor de pobre respuesta al tratamiento.^{23, 34,49.}

5. PREDICTORES DURANTE LA TERAPIA VIRAL

5.1 CINÉTICA VIRAL

La cinética viral ha sido analizada en un gran número de estudios para la predicción de respondedores y no respondedores al tratamiento con el objetivo de establecer algoritmos para individualizar la duración de los tratamientos.

Durante la primera semana de terapia basada en IFN, una típica disminución de la viremia puede ser observada.^{40, 57,69.}

La rápida reducción de HVC RNA en las primeras 24-48 horas refleja el bloqueo de la producción viral con la eliminación de viriones libres y subsecuentemente disminuye el log lineal lo cual ha sido considerado para representar la depuración de los hepatocitos infectados. Aunque ambas fases son asociadas con la respuesta virológica, los parámetros de cinética viral de segunda fase por ej. Los rangos de células infectadas perdidas han sido particularmente asociados con RVS. Estas observaciones han sido basadas en complejos modelos matemáticos y no pueden ser usados en la práctica médica diaria.^{29, 38,45.}

5.2 RESPUESTA VIRAL RAPIDA (4 semanas):

Una RVR definida como niveles indetectables de HVC RNA a las 4 semanas de tratamiento ha tenido un reconocimiento incrementado como uno de los predictores independientes más importantes para RVS. En un análisis retrospectivo de 1383 pacientes en los cuales se muestra que quienes presentaron RVR se correlación con una alta probabilidad de RVS en pacientes tratados con PEG IFN/RBV (86-100%).^{23, 58,67.}

En los pacientes infectados con genotipo 1 tratados durante un periodo corto (24 de las 48 semanas) es factible si tuvieron una carga viral baja (< 600 000 copias o < 800 000 UI/ml) y presentaron RVR se estima que la RVS se presenta en > 75% de estos pacientes como lo reportan un numero de estudios en los cuales la terapia estaba basada en PEG IFN alfa-2a. y PEG IFN alfa 2b.

En pacientes infectados con genotipo 2/3 estudios recientes han sugerido que tratamientos cortos de 16 semanas deberían ser considerados para pacientes con RVR baja carga viral basal (<800,000 UI/ml).^{36, 50.}

5.3 RESPUESTA VIRAL TEMPRANA (12 semanas)

Por muchos años la RVT definida como la disminución de la carga viral $\geq 2\log_{10}$ de la carga de HVC RNA o bien RNA HVC no detectable a las 12 semanas. Usado como el principal punto de decisión de tratamiento. De hecho del 0-3% de pacientes con una disminución de menos de $2 \log_{10}$ HVC RNA UI/ml a las 12 semanas tienen menos posibilidades de RVS y esto puede llevar a la

implementación de suspender el tratamiento en pacientes sin RVT independientemente del genotipo.⁴⁷

Sin embargo los rangos de RVS en pacientes infectados con genotipo 1 que presentan RVT son heterogéneos. La RVT se puede dividir en completa (HVC RNA < 50 UI/ml a las 12 semanas) y parcial (> 2 log₁₀ de disminución de la carga basal de HVC RNA pero aun detectable [> 50 UI/ml) y puede ser posible por lo tanto mejorar la predicción de pacientes que comúnmente presentarán RVS.⁴⁷⁻⁴⁸

Recientemente se demostró que los pacientes infectados con genotipo 1 que presentaron RVT tuvieron rangos de RVA de 68-84% en tratamiento con PEG IFN/RBV. Los pacientes con RVT parcial tuvieron una RVS en el 17-29%.

Algunos autores concluyen que este particular grupo de respondedores lentos pueden verse beneficiados con extensión del tratamiento a 72 semanas. Aproximadamente el 90% de los pacientes con genotipo 2/3 presentan RVT completa.⁴⁸

5.4 RESPUESTA VIRAL A LAS 24 SEMANAS:

Un número significativo de pacientes quienes a las 24 semanas y que presentaron RVT tuvieron tasas de RVS del 98-100%.

Pacientes infectados con genotipo 1 y que tuvieron HVC RNA detectable a las 4, 12 y 24 semanas tuvieron falla al tratamiento en el 98-100%. La suspensión del tratamiento independientemente del genotipo es recomendada en esta situación.

Por otra parte pacientes con genotipo 1 quienes tuvieron RNA HVC detectable a las 4 y/o 12 semanas y subsecuentemente tiene RNA HVC no detectable a las 24 semanas se benefician de una extensión de tratamiento hasta 72 semanas, aunque los índices de RVS en estos pacientes permanecen relativamente bajos.^{53,65.}

III. JUSTIFICACION

Debido a que la correcta identificación del paciente con altas posibilidades de respuesta a la terapia con Peg IFN/RBV, puede ayudar en la selección del paciente, la individualización de los regímenes de tratamiento y potencialmente reducir el empirismo terapéutico, los efectos colaterales y los costos; Se ha estudiado el poder predictivo de diversos factores pre tratamiento en pacientes con infección de VHC. Actualmente existen múltiples factores previos y durante el tratamiento que constituyen herramientas útiles para la predicción de respuesta viral sostenida en pacientes con infección por VHC.^{5, 8,9}

Los factores predictores pueden ser identificados antes del inicio de tratamiento y durante el mismo debido al efecto del régimen farmacológico en los niveles de RNA-VHC, sin embargo la presencia de factores de pobre respuesta pre tratamiento no debe ser una razón para negar el tratamiento contra VHC, sino que cada caso debe ponderarse en conjunto con el sujeto en particular.⁹

Entre los factores predictores de RVS se encuentran: Aquellos factores relacionados con el huésped, los factores histológicos y los factores virales.⁸

Ciertos **factores del huésped** como la edad, el género, el grupo étnico, la diversidad genética, así como diversos factores metabólicos como la obesidad, el peso corporal, la resistencia a la insulina, alteraciones del metabolismo de la

glucosa, la circunferencia abdominal, niveles elevados de colesterol total, sobrecarga de hierro y la presencia de hipertensión arterial son estadísticamente más frecuentes en los pacientes no respondedores al tratamiento.^{8, 9, 10, 11, 16,17}

Entre los **factores histológicos** se encuentra la presencia de fibrosis ya que los sujetos con fibrosis Grado III o IV de acuerdo a la Escala de METAVIR, muestran menor tendencia a responder a la terapéutica con Peg IFN/RBV que aquellos pacientes con grados menores de fibrosis. Así mismo la presencia de esteatosis hepática se asocio con menores tasas de RVS tras tomar en cuenta los factores metabólicos relacionados con esta entidad.^{12, 18,22}

Los **factores virales** *el genotipo* del VHC es el principal factor basal de respuesta al tratamiento ya que le RVS para pacientes con genotipo 1 oscila entre 41% y 52% después de terapia con Peg IFN/RVS por 48 semanas en comparación una un 76% y 84% en los sujetos infectados por genotipo 2 y 3 respectivamente. En los pacientes con genotipo 4 la RVS oscila entre el 65% al 72% *La carga viral pre tratamiento*, en múltiples estudios se ha demostrado que una carga viral menor de 600 000 UI/ml es un factor predictor independiente de RVS. Las *mutaciones en el genoma de HVC* están asociados con baja respuesta en el tratamiento sobre todo en el genotipo 1b.^{13, 19, 20,45}

Diversos estudios han demostrado que la *respuesta virológica temprana* (RVT) definida como la disminución de por lo menos 2 *log* en la carga viral durante las primeras 12 semanas de tratamiento es un fuerte predictor de RVS y los pacientes

que no logran una RVT tienen solo una mínima oportunidad de lograr RVS, aun y cuando la terapia sea controlada por más de un año con un valor predictivo negativo cercano al 100%. En relación con *la respuesta viral rápida* RVR (la rapidez con la que disminuye el RNA del HVC tras el inicio del tratamiento) es un marcador importante de RVS especialmente en sujetos con HVC genotipo 1 ya que los pacientes que tienen una RVR representan a un grupo de pacientes que son altamente sensibles a los efectos del interferón.^{12, 14,15, 33, 45,58.}

En relación a la RVS y las modificaciones a la dosis o la duración del tratamiento un análisis retrospectivo demostró que una reducción en la dosis de Peg Interferón o Ribavirina mayor del 20% o bien si estos medicamentos fueran suspendidos antes de que el paciente completara el 80% de la duración planeada la tasa de RVS disminuiría de forma significativa.^{15, 29.}

Por lo anterior existen múltiples factores previos y durante el tratamiento que constituyen herramientas útiles para la predicción de RVS en pacientes con hepatitis crónica por HVC, actualmente el genotipo, la carga viral basal y la cinética viral durante el tratamiento constituyen los mejores elementos que permiten planear, y ajustar el tratamiento antiviral, además existen factores importantes como los metabólicos que deberían ser considerados previo al tratamiento antiviral. Debido a esto el objetivo de este trabajo es valorar la asociación de los diversos factores metabólicos, así como la carga pre tratamiento, el genotipo y la cinética viral con la tasa de RVS en los pacientes con infección por HVC del C.M.N 20 de noviembre y comparar nuestra población con lo reportado en la literatura mundial, con la finalidad de optimizar la evaluación

previa y durante el tratamiento de estos pacientes lo cual a futuro permitirá reducir costos y mejorar la selección de pacientes

IV. HIPOTESIS

La edad, el género, la obesidad, la Diabetes Mellitus, la dislipidemia, la presencia de hipertensión arterial, el genotipo y la carga viral alta al inicio de tratamiento así como la ausencia de RVT Son estadísticamente más frecuentes en los pacientes no respondedores al tratamiento con Ribavirina e Peg Interferón.

V. OBJETIVO GENERAL

Evaluar si factores como el grupo etario, la carga viral pre tratamiento, la respuesta vital temprana (RVT), las enfermedades concomitantes (Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial sistémica,); así como el estadio de fibrosis hepática o la esteatosis previo al tratamiento y otras alteraciones metabólicas (síndrome metabólico) son factores pronósticos de respuesta terapéutica (RVS) en pacientes del C.M.N 20 de Noviembre con infección por HVC tratados con tratamiento estándar (Interferón pegilado y Ribavirina) durante 48 semanas.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- I. Analizar el género y la edad de presentación de la enfermedad así como su relación con respuesta viral sostenida en pacientes que recibieron tratamiento estándar para infección por VHC.

- II. Evaluar si el estadio de fibrosis hepática al momento del diagnóstico tiene relación con la respuesta terapéutica en pacientes recibieron tratamiento estándar para infección por VHC.

- III. Analizar la presencia de otras enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial y su relación como factores predictores de respuesta terapéutica en pacientes con infección por VHC que recibieron tratamiento estándar.

- IV. Evaluar la presencia de síndrome metabólico o dislipidemia como factor predictores de respuesta terapéutica en pacientes en pacientes recibieron tratamiento estándar para infección por VHC.

- V. Analizar el genotipo ya la cinética viral de VHC (RVT) como factores predictores de respuesta terapéutica en pacientes con infección crónica por VHC que son tratados con Peg Interferón y Ribavirina.

- VI. Analizar si la carga viral pre tratamiento mayor de 600 000 copias/ml se relaciona con una menor tasa de RVS en paciente con HVC que recibieron tratamiento estándar con Peg interferón y Ribavirina durante 48 semanas.

- VII. Realizar análisis multi variable para establecer la relación entre las variables

VII. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO:

Estudio transversal, descriptivo, comparativo y analítico.

2. UNIVERSO DE ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes de Pacientes con diagnóstico de Infección crónica por HVC que recibieron tratamiento con Peg Interferón y Ribavirina durante enero de 2000 a enero de 2010 en un hospital de Tercer Nivel de México D.F. (C.M.N 20 de Noviembre ISSSTE) para búsqueda de factores predictores de respuesta terapéutica previo al inicio del tratamiento.

Se incluyeron todos los pacientes con infección crónica por HVC quienes tenían documentado en el expediente clínico, peso, talla, edad, perfil de lípidos (niveles séricos de colesterol y triglicéridos) niveles séricos de glucosa, historia clínica completa (para valorar antecedentes de enfermedades concomitantes) biopsia hepática. Así como genotipo y cinética viral medida mediante PCR a las 12 semanas y al final del tratamiento así como RVS a las 24 semanas post tratamiento.

3. UNIDADES DE OBSERVACION Y DEFINICION DE LAS VARIABLES

Infección por VHC: Es la presencia de RNA de virus de hepatitis C documentada mediante PCR en suero o tejido hepático.

Puede ser POSITIVO o NEGATIVO

Respuesta terapéutica: Denominada Respuesta Viral Sostenida (RVS) definida como RNA-VHC indetectable en el suero por técnicas de PCR seis meses después de haber terminado el tratamiento.

Se medirá la PRESENCIA o AUSENCIA de RVS

Carga Viral pre tratamiento: Cantidad de copias de RNA virales (VHC) expresadas en UI/ml. Documentadas por PCR cuantitativo previo al inicio del tratamiento con Peg IFNF/RBV.

Genotipo: Es el subgrupo de HVC que se documenta en el paciente al momento del diagnóstico o bien previo al inicio de tratamiento. Son 6 tipos y van de 1-6 con sub clasificación del genotipo 1 que se subdivide en 1a. y 1b.

RVT: definida como la disminución de por lo menos 2 log en la carga viral durante las primeras 12 semanas de tratamiento

Síndrome metabólico: La presencia de obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus.

Estadio de fibrosis pre tratamiento: Es el nivel de fibrosis de acuerdo a la clasificación histológica (usando escalas como METAVIR o KNOPELL) al inicio del tratamiento.

Esteatosis hepática pre tratamiento: Es la presencia de esteatosis hepática identificada por biopsia previa al inicio del tratamiento

4. CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes con Infección por VHC que fueron referidos al C.M.N 20 de Noviembre durante enero de 2000 a enero de 2010, con diagnóstico confirmado por inmuno ensayo con técnica de ELISA en suero e histológicamente mediante biopsia; y que recibieron tratamiento con Interferón Pegilado y Ribavirina a dosis estándar. Y a quienes se les realizó seguimiento de carga viral a las 0, 12, 24 y 48 semanas.

5. CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que no tiene expediente completo en el C.M.N 20 de Noviembre.

6. CRITERIOS DE ELIMINACION:

Aquellos pacientes con otra terapia.

Todos los pacientes que iniciaron tratamiento pero que fue suspendido por cualquier causa y que no completaron el tiempo establecido de tratamiento.

Pacientes en los cuales no fue posible la realización de biopsia hepática previa al inicio del tratamiento.

Pacientes en quienes no se realizó PCR cuantitativo para valorar RVS a los 6 meses posteriores al término del tratamiento

Pacientes que fallecieron durante el periodo de tratamiento.

Pacientes que suspendieron el tratamiento por cualquier motivo.

7. UNIDADES DE MEDIDA DE LAS VARIABLES:

Edad: Número de años de vida cumplidos al momento del inicio de tratamiento

Obesidad: Se medirá acorde a el Índice de Masa Corporal (IMC), índice de Quetelet o conocido como BMI por sus siglas en inglés (Body Mass Index), es una medición estadística que relaciona el peso y la estatura de una persona

Se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros.

$$\text{IMC, Kg/ m}^2 = \text{Peso (Kg) / Estatura (m}^2\text{)}$$

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso cuando el IMC es mayor o igual a 25 kg/ m² y obesidad cuando el IMC es mayor o igual a 30 kg/ m².

Sobrepeso y Obesidad para Adultos según el Índice de Masa Corporal

Clasificación	Clase	IMC (Kg/m ²)
Bajo Peso		<18,50
	Delgadez severa	<16,00
	Delgadez moderada	16,00 - 16,99
	Delgadez ligera	17,00 - 18,49
Rango normal		18,50 - 24,99
Sobrepeso		≥25,00
	Pre-Obeso	25,00 - 29,99
Obeso		≥30,00
	Obeso Clase I	30,00 - 34,99
	Obeso Clase II	35,00 - 39,99
	Obeso Clase III	≥40,00

Fuente: Organización Mundial de la Salud

Tabla 1. Clasificación del grado de obesidad de acuerdo al Índice de masa corporal (IMC) según la OMS.

Diabetes Mellitus: Aquellos pacientes con Glucemia alterada acorde a la clasificación de la OMS para DM.

Valores diagnósticos de diabetes mellitus y otras categorías de hiperglicemia				
	Concentración de glucosa, mmol/litro (mg/dl)			
	Sangre completa		Plasma	
	Venosa	Capilar	Venosa	Capilar
Diabetes Mellitus Ayunas 2 horas después de la toma de glucosa ^a	≥ 6.1 (≥ 110) ≥ 10.0 (≥ 180)	≥ 6.1 (≥ 110) ≥ 11.1 (≥ 200)	≥ 7.0 (≥ 126) ≥ 11.1 (≥ 200)	≥ 7.0 (≥ 126) ≥ 12.2 (≥ 220)
Tolerancia a la Glucosa Alterada (TGA) Ayunas (si es medido) 2 horas después de la toma de glucosa ^a	< 6.1 (< 110) 6.7 (≥ 120)	< 6.1 (< 110) ≥ 7.8 (≥ 140)	< 7.0 (< 126) ≥ 7.8 (≥ 140)	< 7.0 (< 126) ≥ 8.9 (≥ 160)
Glicemia de Ayunas Alterada (GAA) Ayunas 2 horas después de la toma de glucosa (si es medida)	≥ 5.6 (≥ 100) < 6.1 (< 110) < 6.7 (< 120)	≥ 5.6 (≥ 100) 6.1 (< 110) < 7.8 (< 140)	≥ 6.1 (≥ 110) < 7.0 (< 126) < 7.8 (< 140)	≥ 6.1 (≥ 110) < 7.0 (< 126) < 8.9 (< 160)

Tabla 2. Valores diagnósticos de Diabetes Mellitus de acuerdo a la OMS

Síndrome metabólico: Se valorara la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con HVC previo al inicio de tratamiento.

Mediante la presencia de obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión arterial y Diabetes Mellitus.

Presencia de 3 o más de los siguientes parámetros:

Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura)

Varones ≥ 102 cm

Mujeres ≥ 88 cm

Dislipidemia:

Triglicéridos ≥ 150 mg/dL

Disminución del colesterol HDL

Varones ≤ 40 mg/dL

Mujeres ≤ 50 mg/dL

HTA (PA $\geq 130/\geq 85$ mmHg)

DM: Acorde a los criterios de la OMS (Tabla02)

Fibrosis: Es el nivel de fibrosis se medira acorde a lo reportado en la biopsia hepática previa al inicio del tratamiento usando escalas como METAVIR o KNOPELL.

METAVIR: Es una escala diseñada en Francia y mide la inflamación y la fibrosis

INFLAMACION

A0 Sin inflamación

A1 Leve

A2 Moderada

A3 Severa

FIBROSIS

0	Sin fibrosis
1	Fibrosis portal
2	Fibrosis portal con pocos septos
3	Fibrosis en puente
4	Cirrosis

KNODELL: Es una escala que clasifica la fibrosis en cuatro estadios

F0, ausencia de fibrosis

F1, expansión fibrosa

F3, puentes de fibrosis porto-portales

F4, cirrosis

* considerando los estadios \geq F3 como "fibrosis avanzada".

Esteatosis hepática pre tratamiento: Es la presencia de esteatosis hepática identificada por biopsia previa al inicio del tratamiento. Y caracterizada por la presencia histológica de:

-Esteatosis macrovesicular (Difusa o centrolubilillar)

-Inflamación parenquimatosa (Linfocitos, Polimorfonucleares, o células mononucleares)

-Necrosis de los hepatocitos

-Degeneración balonoide

-Fibrosis perivenular, perisinusoidal o periportal (37-84%)

- cuerpos de Mallory
- Núcleos glicogenados
- Lipogranulomas

Carga viral: Cantidad de copias de RNA virales (VHC) expresadas en UI/ml; medidos por inmuno ensayo mediante técnica de PCR realizado por un laboratorio certificado a las 0; 4; 12; 24 y 48 semanas de tratamiento con Peg IFN/RBV.

Genotipo: Es el subgrupo de HVC que se documenta en el paciente al momento del diagnóstico o bien previo al inicio de tratamiento.

Respuesta vira temprana (RVT): definida como la disminución de por lo menos 2 log en la carga viral (en relación con la carga viral al inicio del tratamiento) durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Medio por PCR cuantitativo.

Respuesta terapéutica: Denominada Respuesta Viral Sostenida (RVS) definida como RNA-VHC indetectable en el suero por técnicas de PCR seis meses después de haber terminado el tratamiento.

8. PROCESO DE RECOLECCION DE DATOS

Se hace revisión de los expedientes para la selección y/o exclusión de aquellos que no cumplen con los criterios

Se registran los pacientes con infección por VHC tomando en cuenta las variables antes mencionadas, así como seguimiento en parámetros bioquímicos de glucosa, insulina, cálculo de HOMA, peso talla e IMC, genotipo, carga viral presencia de RVT, RVS, presencia o ausencia de enfermedades concomitantes como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico; así como niveles séricos de transaminasas al inicio y final de tratamiento, en todos los pacientes incluidos.

Se valora la RVS en todos los pacientes

Se valora el estadio de fibrosis y la presencia de esteatosis hepática previa al inicio del tratamiento en los pacientes no respondedores después de un periodo de hasta 48 semanas de tratamiento.

Se realiza análisis de cada una de las variables establecidas para establecer la relación de cada una de ella con la presencia de respuesta al tratamiento.

Se realiza análisis multivariado.

Para el análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Versión 17

9. CONSIDERACIONES ETICAS:

No aplica ya que se realizará revisión de expediente.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD:

No aplica

RECURSOS HUMANOS:

Médicos adscritos y residente de Servicio de gastroenterología.

RECURSOS MATERIALES:

Expedientes clínicos

VII. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 94 pacientes que acuden al servicio de Gastroenterología del C.M.N 20 de Noviembre con infección crónica por HVC y quienes recibieron tratamiento estándar con interferón y Ribavirina a dosis estándar, durante el período de enero de 2000 a diciembre de 2010.

Obteniendo los siguientes resultados.

1. DISTRIBUCION POR EDAD

Se agrupo a los pacientes por décadas correspondiendo a 1% de 10 a 20 años (n=1); De 20 a 30 años 2% (n=2); 30 a 40 años 10% (n=9); 40 a 50 años 29% (n=27); de 50-60 años 39% (n=37) y de 60 a 70 años 19% (n=18)

Siendo el promedio de edad para la población en general de los sujetos estudiados de 50 años (rango 13-66 años). En la Distribución por sexo la media de edad para el sexo femenino es de 49 años y para el sexo masculino es del 52 años con una (± 1 DS). Gráfico 1

DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS PACIENTES CON HVC.

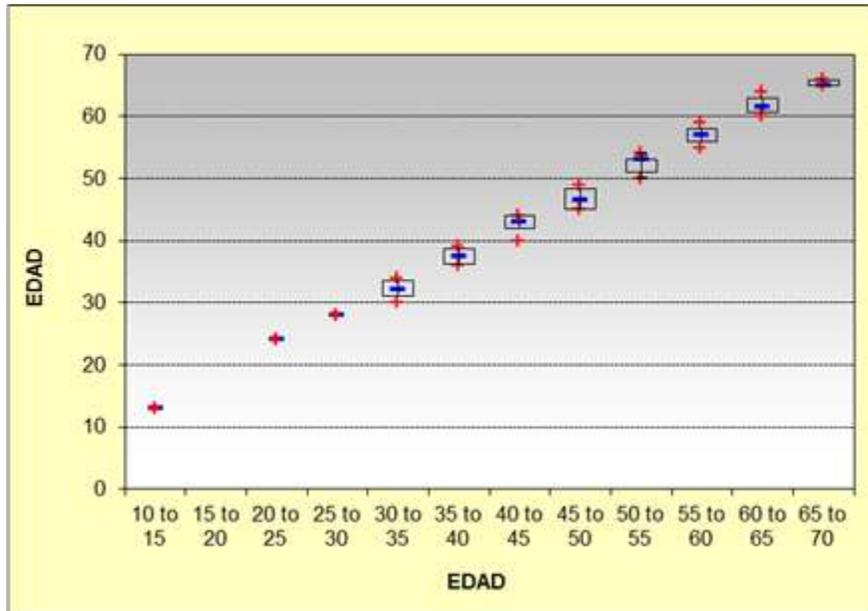


Grafico 1. Muestra la distribución por edad del total de la población estudiada (n=94) distribuidos en grupos de 5 años.

2. DISTRIBUCION POR GÉNERO

La distribución por genero fue de 24% para el genero masculino (n=23) y 76% para el genero femenino (n=71). Gráfico 2

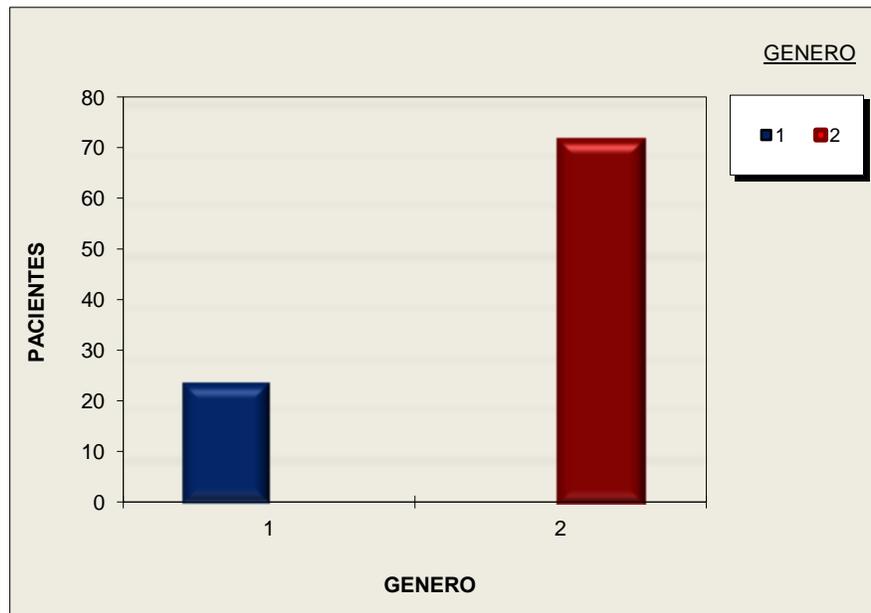


Gráfico 2. Distribución de la población por sexo. 1= Masculino (24%); 2= Femenino (76%)

3. GENOTIPOS

De acuerdo al genotipo se documento la población estudiada solo presenta genotipo 1 en un 70% (n=66); Genotipo 2 en 28%(n=26) y genotipo 3 en 2%(n=2).

Grafico 3.

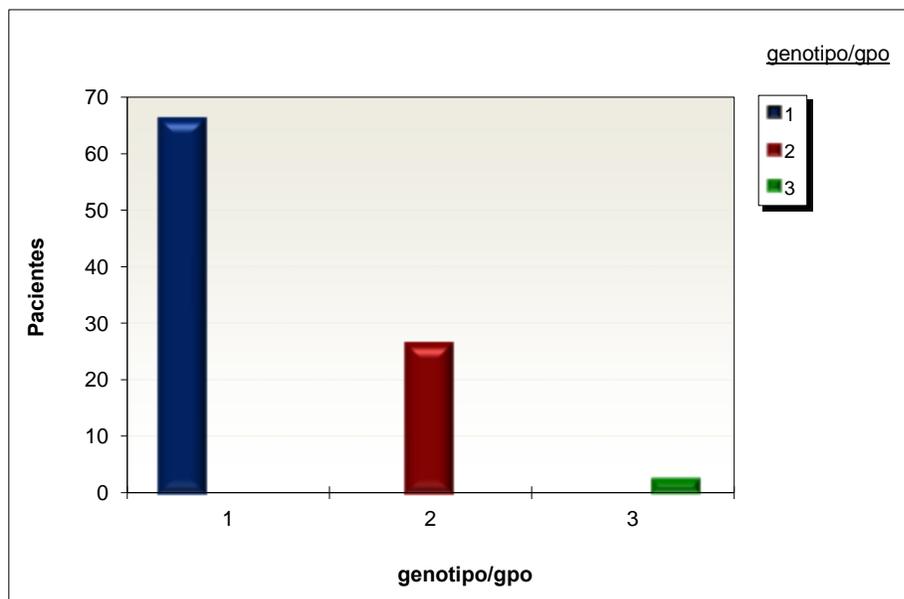


Gráfico 3. Distribución de los pacientes con HVC tratados con terapia estándar 1) genotipo 1; 2) genotipo 2; 3) genotipo 3. (n=94)

SUBTIPOS DE GENOTIPO

La distribución por genotipo corresponde en su mayoría al genotipo 1b con el 57% (n=54) el genotipo 1^a con 12% (n=11); genotipo 2 6% (n=6); genotipo 2a. 2% (n=2) 2b/2c 21%(n=19); genotipo 3 2% (n=2). Tabla 3.

Genotipo	Pacientes	Porcentaje
1a	11	12%
1b	54	57%
2	6	6%
2a	2	2%
2b/2c	19	21%
3	2	2%
Total	94	100%

Tabla 3. Distribución de la población estudiada en base a sub grupos de genotipo (n=94)

4. TIPO DE RESPUESTA

De acuerdo a la presencia de RVS un 34% (n=32) presento RVS a 6 meses de seguimientos post tratamiento y un 64% (n= fue negativo para PCR después de 24 semanas posteriores a fin de tratamiento. Grafico 4

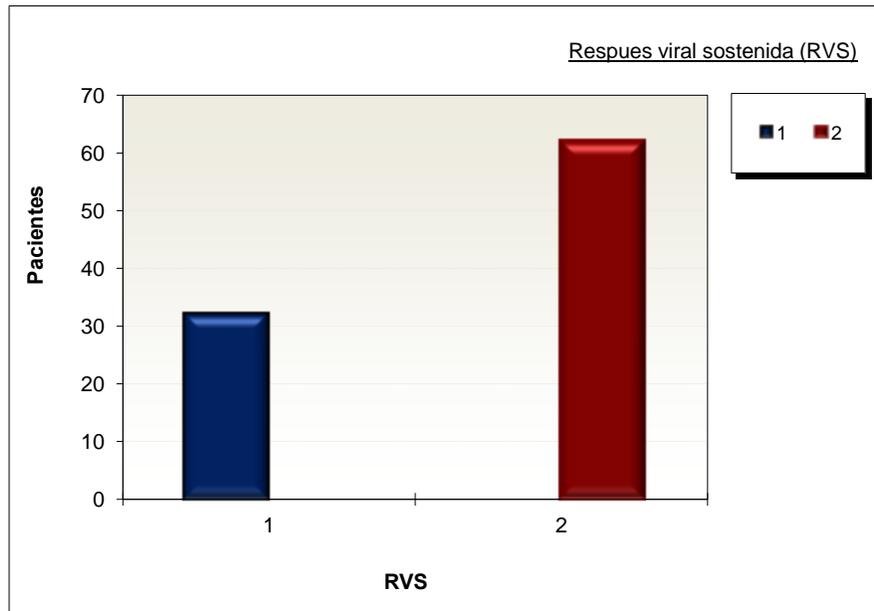


Grafico 4: Respuesta viral sostenida (RVS). 1) Pacientes con RVS; 2) Pacientes sin RVS (n=94)

5. PCR AL FINAL DE TRATAMIENTO

Pacientes que tuvieron PCR negativo al final de tratamiento; fueron positivos en 60% (n=57%) y PCR negativo en un 40%. Gráfico 5.

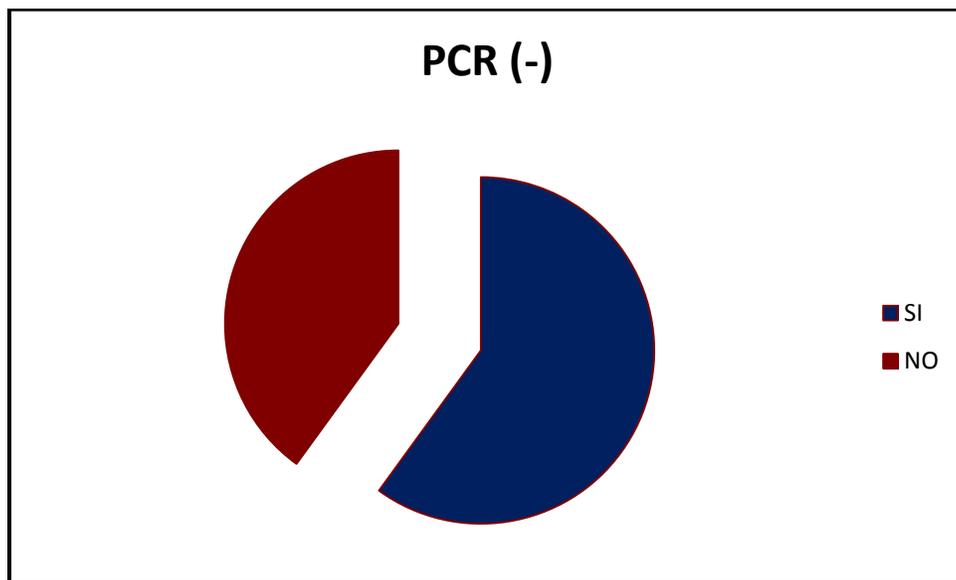


Gráfico 5. PCR negativo al final del tratamiento para el total de pacientes (n=94)

6. RECAIDA

De los pacientes con PCR negativo al final del tratamiento el 42% (n=24) presento recaída durante un seguimiento a 5 años. Grafico 6

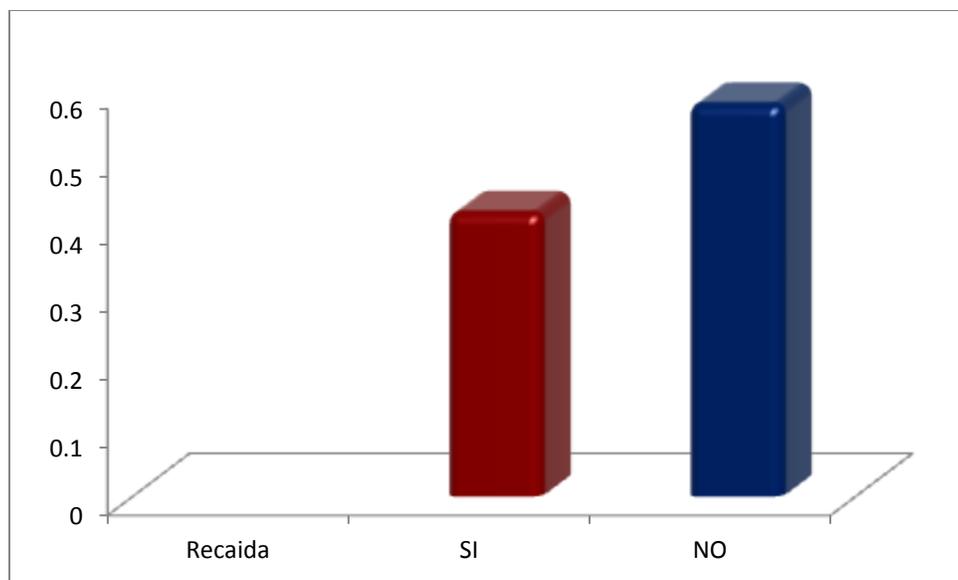


Gráfico 6. Pacientes con Recaída 46%. Pacientes quienes no presentaron recaída posterior al tratamiento 58% (n=94)

7. INFLAMACION

De los 94 pacientes estudiados por la escala de Metavir los resultados encontrados fueron: A1 7% (n=6) A2 56% (n=53) y A3 37% (n=35). Grafico 7.

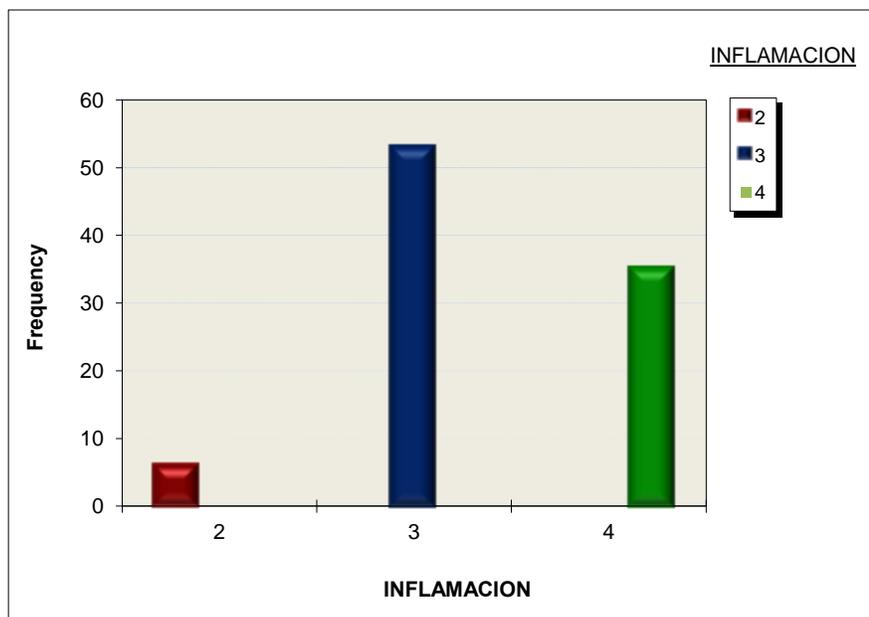


Grafico 7. Inflamación de acuerdo a Metavir: 2=A1 (7%); 3= A2 (56%) y 4= A3 (37%) Total de pacientes 94.

8. FIBROSIS

En relación a fibrosis medida por Metavir en las biopsias realizadas previo al inicio del tratamiento F1 = 0%. F2 fue de un 7% (n=6); F3 de 53% (n=50) y F4 de 40% (n=38). Tabla 4.

Nivel de fibrosis	Numero de pacientes	%
F1	0	0
F2	6	7
F3	50	53
F4	38	40

Tabla 4. Porcentaje de pacientes de acuerdo al nivel de fibrosis (n=94)

9. ESTEATOSIS EN LA BIOPSIA PRE TRATAMIENTO

El 62% de los pacientes presentaban datos en relación a depósitos de grasa a nivel hepático documentada en la biopsia pre tratamiento (n=58) comparado con 36 pacientes que no tenían esta característica (38%) Gráfico 8.

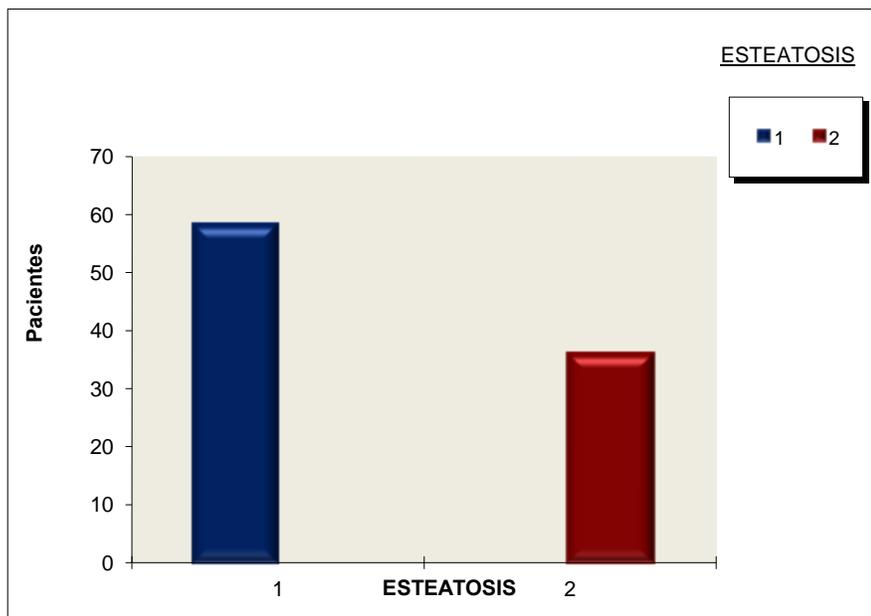


Gráfico 8. Número de pacientes con esteatosis de acuerdo a reporte histológico por biopsia guiada. 1) Con esteatosis 2) sin esteatosis (n=94).

10. AMINOTRANSFERASAS

Al inicio del tratamiento el 65% de los pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas y 35% tenían transaminasas normales. Grafico 9

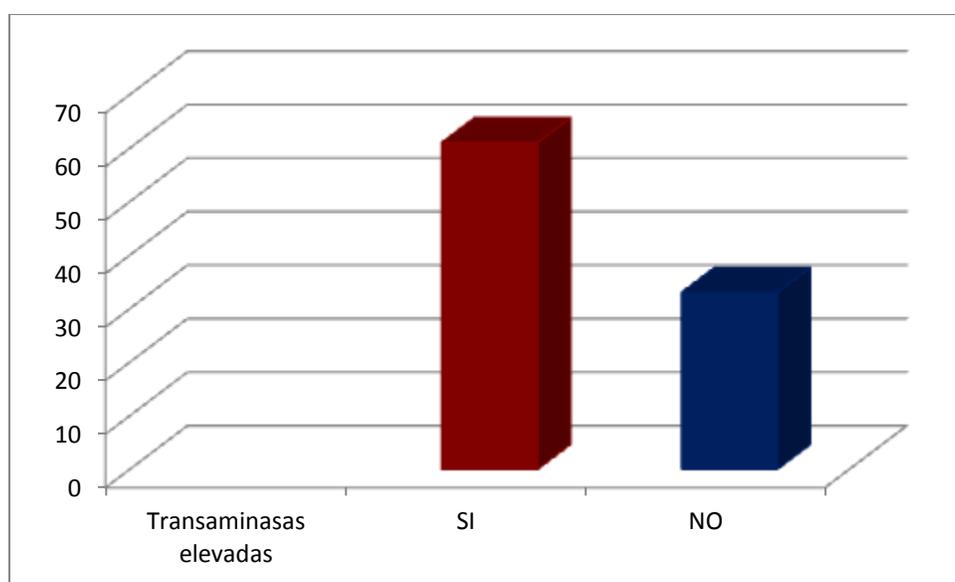


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes con transaminasas elevadas al inicio del tratamiento.

11. RESPUESTA VIRAL TEMPRANA

La respuesta a las 12 semanas post tratamiento fue positiva en el 68% (n= 64) de los pacientes y negativa en el 32% (n=30). De los pacientes con respuesta viral temprana el 5% fue considerado como respondedor lento. Grafico 10.

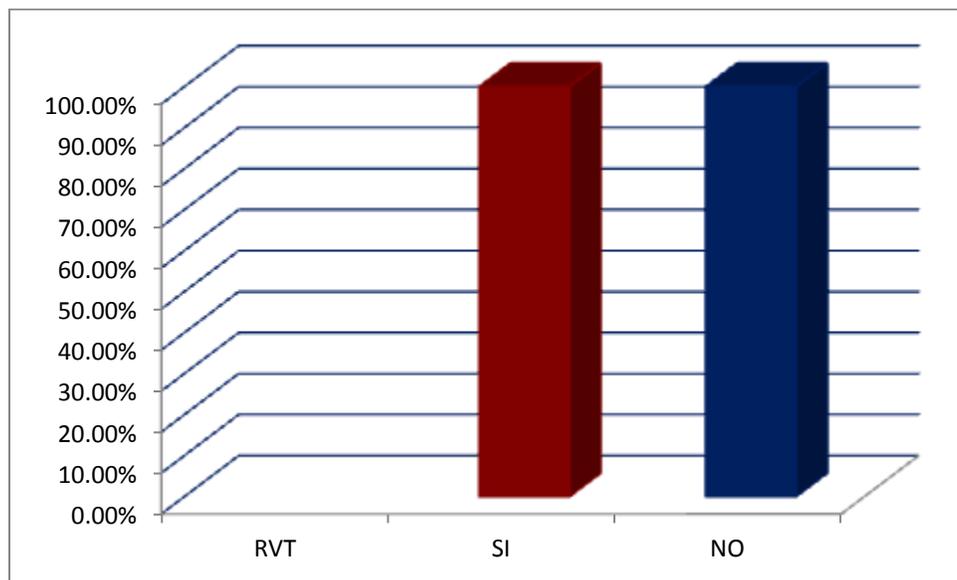


Gráfico 10. Porcentaje de pacientes con RVT (12 semanas de tratamiento)

12. OBESIDAD

De acuerdo al índice de masa corporal se encontraron 3 pacientes con bajo peso (3%); 29 con IMC normal (31%); 37 con sobre peso (39%) 19 con obesidad Grado 1 (21%) y 6 pacientes con obesidad G2 (6%) No se documento ningún paciente con obesidad G3. Tabla 5.

IMC	NUMERO DE PACIENTES	% SOBRE EL TOTAL
BAJO PESO	3	3%
NORMAL	29	31%
SOBREPESO	37	39%
OBESIDAD G1	19	21%
OBESIDAD G2	6	6%
OBESIDAD G3	0	0
TOTAL	94	100%

Tabla 5. Distribución del grado de obesidad determinado por IMC de acuerdo a la clasificación de la OMS.
(n=94)

OBESIDAD

Distribución del grado de obesidad de acuerdo al IMC según la OMS. Gráfico 11.

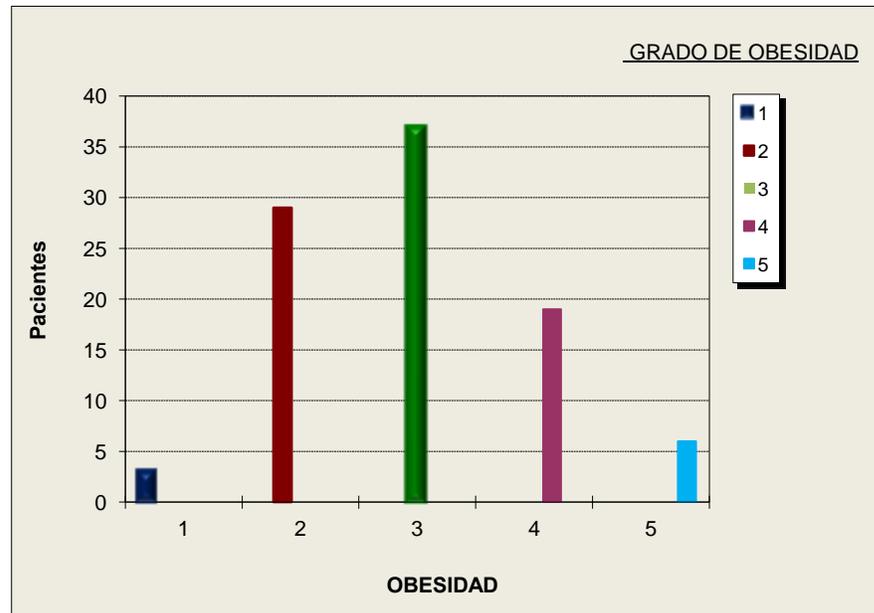


Gráfico 11. Número de pacientes con obesidad acorde a la clasificación de la OMS.

13. ENFERMEDADES SISTEMICA

El 23% de los pacientes (n=22) presentaban diabetes y el 29% estaba diagnosticados como hipertensos (n= 27) al momento del diagnostico. Además el 46% presentaron alteración de lípidos con elevación de colesterol y/o triglicéridos por encima de valores normales (n=43). Gráfico 12.

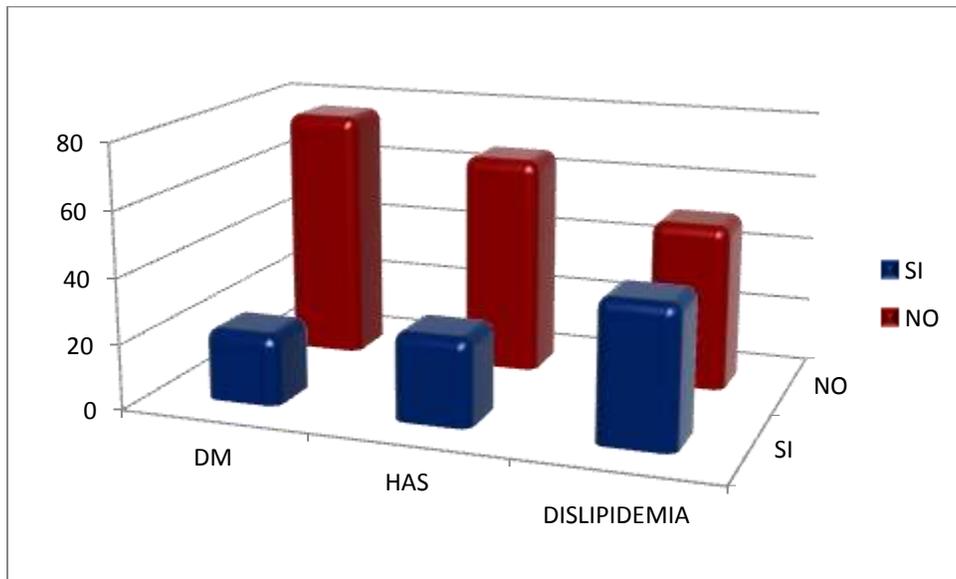


Gráfico 12. Porcentaje de pacientes con enfermedades concomitantes previo al inicio del tratamiento con Interferón y Ribavirina (n=94)

DM: Diabetes Mellitus; HAS: Hipertensión arterial sistémica.

SINDROME METABOLICO

El 21% de los pacientes completaron características para clasificar como portadores de Síndrome Metabólico (n= 20). Gráfico 13.

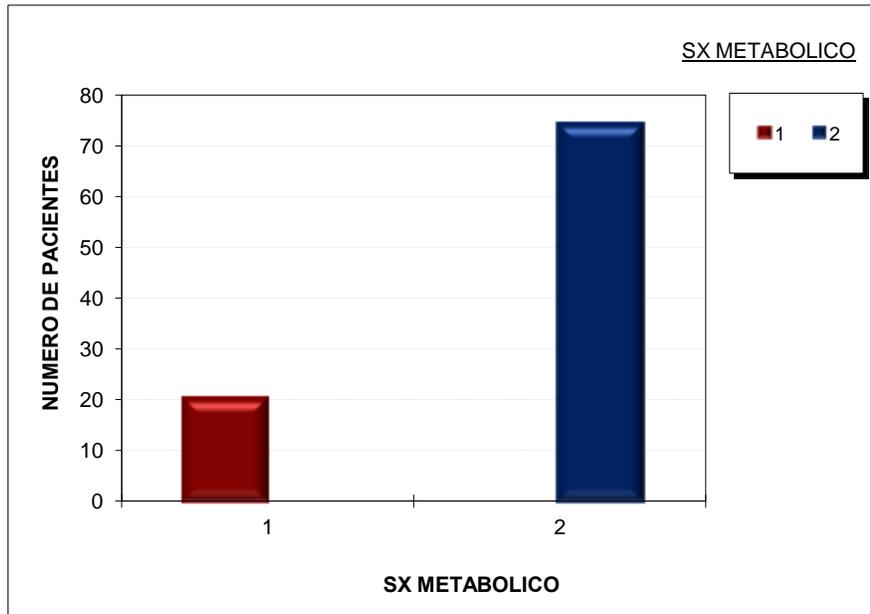


Gráfico 13. Número de pacientes con síndrome metabólico previo al inicio del tratamiento con Interferón más Ribavirina. (n=94)

1) Con síndrome metabólico; 2) Sin síndrome metabólico

14. ASOCIACION DE FACTORES PREDICTORES CON RVS

RVS DE ACUERDO AL GÉNERO

Los pacientes con genero masculino 6 tuvieron RVS (26% del total de masculino) y 17 no presentaron RVS (74%).

En el genero femenino (n=71) 17 mujeres tuvieron RVS (24% del total de mujeres) y 45 no tuvieron RVS (76% del total de mujeres)

Teniendo un grado de asociación por pba exacta de Fischer de 0.2532 no siendo significativa.

RVS POR GENOTIPO

De los 94 pacientes estudiados 32 presentaron RVS y 62 no tuvieron RVS. Los pacientes con genotipo 1 (n=64) 22 (33%) tuvieron RVS y 44 no RVS (67%). Lo pacientes con genotipo 2 (n=26) 8 tuvieron RVS (31%) y 18 no RVS (69%) y los pacientes con genotipo 3 el 100 presentaron RVS (n=2)

La presencia de genotipo 1 se asocio a una ausencia de RVS con una $p < 0.005$.

RVS y RVT

De los pacientes con RVS (n=32) el 88% presentaron RVT (n=28) y el 13% no tuvieron RVT (n=4).

De los pacientes sin RVT el 53% presentaron RVT y el 41% no presento RVT.

En el 4% de los pacientes no se realizo PCR a las 12 semanas.

No hubo diferencia estadística significativa de asociación entre estas variables $p=1$.

CARGA VIRAL Y RVS

De los pacientes con carga viral alta (n=50) 16 (32%) presentaron RVS y 34 no RVS (68%). La carga viral alta se asocio a la usencia de RVS en un 68% $p= 0.03$

RVS E INFLAMACION:

Del total de pacientes 6 tenían A1 de estos el 33% tenían RVS y el 66% no RVS

De los A2 43% presentaron RVS y 57 no RVS

De los A3 20% RVS y 80 No RVS.

La presencia de inflamación en estadio A1 de Metavir se asocia en un 6% con la RVS $p= 0.008$

RVS Y FIBROSIS

Del total de pacientes con F2 33% presentaron RVS y 66% no RVS

Los pacientes con F3 (n=80)

CARGA VIRAL ALTA Y RVS

De los pacientes con RVS 16 (50%) presentaron carga alta y el 50% (n=16) no tenían carga viral alta. No fue estadísticamente significativa la asociación entre carga viral alta y RVS.

Sin embargo los pacientes no respondedores con RVS negativa

IX DISCUSION

Existen estudios que valoran las características demográficas y su relación con la respuesta terapéutica (RVS) en pacientes con infección crónica por HVC. Los dos de los más grandes estudios realizados han demostrado asociación positiva mediante análisis univariado sin embargo en el análisis multivariado de ambos estudios no existe correlación estadísticamente significativa; EN nuestra población estudiada en ambos tipos de análisis no documentamos asociación estadísticamente significativa, aunque el número de pacientes estudiado es pequeño y no comparable con el número de pacientes estudiados en otros grandes trabajos efectuados en diversas partes del mundo.

En relación a la edad, existen múltiples estudios con reportes de asociación positiva entre la RVS y el inicio del tratamiento en pacientes menos de 50 años (40-45 años). Sin embargo en nuestro grupo de estudio no se demostró asociación entre la edad y la RVS.

En lo correspondiente a RVS y obesidad los estudios han demostrado que existe una asociación inversa entre el IMC y la RVS, siendo mayormente asociada la RVS con la presencia de un IMC \leq a 25kg/m². Algo similar a lo demostrado por nuestro estudio donde un bajo índice de masa corporal se asocia a RVS elevada independientemente del genotipo. Lo cual puede estar en relación con el estadio de fibrosis y su asociación con elevado IMC documentado en estos pacientes.

Cabe mencionar que debido a tipo de población de nuestro estudio no es posible evaluar la presencia de asociación en relación al grupo étnico sin embargo el porcentaje de pacientes con RVS es comparable a lo reportado por otros autores nacionales.

De igual manera no se realizó estudios de índole genético ya que estas variables no se incluyeron en el presente trabajo de investigación por la accesibilidad limitada de estudios de índole genética en México.

Además hasta la fecha no hay estudios genéticos reportados en nuestro país en relación a HVC y respuesta terapéutica. Estos estudios deberían de ser realizados con la finalidad de valorar si hay factores genéticos que predisponen a ausencia de RVS en determinados pacientes ya que esto podría ser de utilidad para la correcta individualización de tratamiento.

En relación a los **factores histológicos** previos al inicio del tratamiento, se ha observado que estadios avanzados de fibrosis de acuerdo a la escala de Metavir predisponen a una baja RVS en pacientes tratados con Peg interferón y Ribavirina. Sin embargo esto no fue demostrado en nuestro grupo de estudio ya que no fue estadísticamente significativo. Esto podría estar relacionado al número de pacientes o bien al genotipo u otros factores asociados con ausencia de RVS. Similar a lo reportado por otros investigadores quienes realizaron estudios con más de 4 mil pacientes en el cual no se demostró asociación entre cirrosis y respuesta terapéutica. Sin embargo debe considerarse factor predictor

de respuesta el estadio de fibrosis previo al tratamiento ya que esto podría impactar en el estado funcional del hígado posterior al tratamiento.

No así los resultados obtenidos con el estadio de inflamación. Los pacientes con inflamación leve al inicio del tratamiento presentaron asociación con una RVS después de 48 semanas para genotipo 1 en el análisis univariado similar a otros reportes a nivel mundial.

La esteatosis hepática no fue estadísticamente significativa para su asociación con RVS, en el presente estudio sin embargo no es un factor predictor claramente establecido ya que prevalencia de esteatosis en pacientes con infección crónica por HVC es del 40-80% y u asociación con RVS no ha sido claramente definido debido a que solo se ha reportado su asociación con acelerada progresión del nivel de fibrosis sobre todo en aquellos pacientes con genotipo 3. Sin embargo existen múltiples factores en relación al estilo de vida y el consumo alto de grasas que están directamente relacionados con el nivel de grasa a nivel hepático.

Otros factores como la concentración de hierro hepático no fueron medidos en nuestro grupo de estudio.

Factores virales:

Es bien conocido que la carga viral pre tratamiento es un factor predictor de respuesta terapéutica, es decir que la presencia de carga viral alta (> 600 000 copias ó 800 000 UI/mL) se relaciona con una menor tasa de RVS en pacientes tratados con tratamiento a base de Peg interferón y Ribavirina. Incluso cifras menores de 400 000 UI/mL se asocian de manera lineal con la RVS. En el

presente estudio La carga viral alta se asoció a la usencia de RVS en un 68% $p=0.03$.

El genotipo es el principal factor asociado a RVS en el tratamiento con Peg interferón alfa, como se ha demostrado en múltiples estudios previos la presencia de genotipo 1 se relaciona con menores porcentajes de RVS En múltiples estudios el porcentaje de respuesta con Interferon/ Ribavirina es del 40-50% en nuestro estudio de los 94 pacientes estudiados 32 presentaron RVS y 62 no tuvieron RVS. Los pacientes con genotipo 1 (n=64) 22 (33%) tuvieron RVS y 44 no RVS (67%). Lo pacientes con genotipo 2 (n=26) 8 tuvieron RVS (31%) y 18 no RVS (69%) y los pacientes con genotipo 3 el 100 presentaron RVS (n=2)

La presencia de genotipo 1 se asoció a una ausencia de RVS con una $p < 0.005$. similar a lo reportado a nivel mundial.

Factores bioquímicos

Los niveles séricos de aminotransferasas no se han establecido claramente se asociación con la RVS

X. CONCLUSION

Los factores virales como el genotipo, la carga viral alta así como la presencia de RVT son factores fuertemente asociados a la presencia de RVS.

Los factores relacionados con el paciente como la presencia de enfermedades concomitantes tales como Diabetes, hipertensión arterial y síndrome metabólico a pesar de que se ha reportado tienen relación con la RVS no fueron estadísticamente significativo en nuestra población de estudio, sin embargo el número de pacientes del presente estudio es pequeño por lo cual es posible que en poblaciones con numero mayor de pacientes esta asociación si se reafirme.

Deben realizarse estudios enfocados a determinar factores predictores de RVS aplicables a la población mexicana para la adecuada selección de regímenes terapéuticos con el fin de reducir el empirismo terapéutico, los efectos colaterales y los costos.

La adecuada selección de pacientes tendría beneficios a nivel de los sistemas institucionales del país ya que se minimizan lo costos y evita la presencia de complicaciones en pacientes con presencia de factores asociados a ausencia de RVS.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. www.who.int/inmunization/topics/hepatitis_c/en/
2. Valdespino JL, Conde CJ, Olaiz-Fernández G, et al. Seroprevalence of hepatitis C among Mexican adults: An emerging public health problem? *Salud Publica Mex* 2007;49(S3):S395-S403.
3. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology of liver cirrosis in México. *AnnHepatology*.2004;3:30-3.
4. Santos López G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, et al. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect*.2008;56:281-90
5. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL and Seeff LB. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update *HEPATOLOGY* 2009;49:1335-1374.
6. Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy: *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:507-511.

7. Lindsay K, Manns MP, Gordon SC, Pockros P, Haussinger D, Hausseinger D, Hadzyannis SJ, et al. Clearance of HCV at 5 years follow-up for Peginterferon alfa-2b with or without ribavirin is predicted by sustained virologic response at 24 weeks post treatment. *Gastroenterology* 2008;134 (Suppl. 1):772A.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos C, Gonzalez FL Jr., et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:957-982.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. peginterferon alfa -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
10. Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I et al. A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis using classification and regression tree analysis. *Hepatol Res.* 2010;40(3):251-60.
11. Tarantino G, Conca P, Sorrentino P, Ariello et al. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *M.J Gastroenterol Hepatol.* 2006;12(8):1266-8.

12. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harvey H, Sola R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HVC genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-134.
13. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB, Trinh HN, Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of Peginterferon plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1113-1135.
14. Hadziyannis SJ, Sette H Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
15. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003;37:600-609.
16. Zeuzem S, Hultterantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sánchez-Tapia J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis c in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-999

17. Jacobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-981.

18. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with Peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75-85.

19. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with Peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2003;38:645-652.

20. Persico M, Cappasso M, Russo R, Persico E, et al. Elevated expression and polymorphisms of SOCSp3 influence patient response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Gut* 2008;57(4):507-15.

21. McHutchison JG, Poynard T, Pianko S, Gordon SC, Reid AE, Dienstag J, et al. The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. *The International Hepatitis Interventional Therapy Group. Gastroenterology* 2000;119:1317-1323.

22. Brau N, Bini EJ, Currie S, Shen H, Schmidt WN, King PD, et al. Black patients with chronic hepatitis C have a lower sustained viral response rate than non-Blacks with genotype 1, but the same with genotypes 2/3, and this is not explained by more frequent dose reductions of interferon and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006;13:242–249.
23. Jeffers LJ, Cassidy W, Howell CD, Hu S, Reddy KR. Peginterferon alfa-2a (40 kd) and ribavirin for black American patients with chronic HCV genotype 1. *Hepatology* 2004;39:1702–1708.
24. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 2004;350:2265–2271.
25. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas TE, Afdhal N, et al. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006;131:470–477.
26. Hepburn MJ, Hepburn LM, Cantu NS, Lapeer MG, Lawitz EJ. Differences in treatment outcome for hepatitis C among ethnic groups. *Am J Med* 2004;117:163–168.
27. Cheung RC, Currie S, Shen H, Ho SB, Bini EJ, Anand BS, et al. Chronic hepatitis C in Latinos: natural history, treatment eligibility, acceptance, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2186–2193.
28. Rodriguez-Torres M, Jeffers LJ, Sheikh MY, Rossaro L, Ankoma-Sey V, Hamzeh FM, et al. Virologic responses to Pegifn alpha-2a/ribavirin in

- treatment-Naive Latino vs non-Latino Caucasians infected with HCV genotype 1: the Latino study. *Gastroenterology* 2008;134 (Suppl. 1):755A.
29. Missiha S, Heathcote J, Arenovich T, Khan K. Impact of Asian race on response to combination therapy with peginterferon alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2181–2188.
30. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z, Ling MH, Albrecht J. Is an “à la carte” combination interferon alfa-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000;31:211–218.
31. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2408–2414.
32. Bressler BL, Guindi M, Tomlinson G, Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:639–644.
33. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, 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.
34. Jacobson IM, Brown Jr RS, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flatdose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971–981.

35. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761–772.
36. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607–1616.
37. Chen L, Borozan I, Feld J, Sun J, Tannis LL, Coltescu C, et al. Hepatic gene expression discriminates responders and nonresponders in treatment of chronic hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2005;128:1437–1444.
38. Feld JJ, Nanda S, Huang Y, Chen W, Cam M, Pusek SN, et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007;46:1548–1563.
39. Sarasin-Filipowicz M, Oakeley EJ, Duong FH, Christen V, Terracciano L, Filipowicz W, et al. Interferon signaling and treatment outcome in chronic hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:7034–7039.
40. Gerotto M, Dal Pero F, Bortoletto G, Realdon S, Ferrari A, Boccatto S, et al. PKR gene expression and response to pegylated interferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2004;9:763–770.
41. Taylor MW, Tsukahara T, Brodsky L, Schaley J, Sanda C, Stephens MJ, et al. Changes in gene expression during pegylated interferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C virus distinguish responders from nonresponders to antiviral therapy. *J Virol* 2007;81:3391–3401.

42. Bonkovsky HL, Naishadham D, Lambrecht RW, Chung RT, Hoefs JC, Nash SR, et al. Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;131:1440–1451.
43. Distante S, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Berg JP, Skaug K, et al. Raised serum ferritin predicts non-response to interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection. *Liver* 2002;22:209–214. Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, Manns M, Goodman
44. Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:75–85.
45. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358–1364.
46. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106–115.
47. Gehrke SG, Stremmel W, Mathes I, Riedel HD, Bents K, Kallinowski B. Hemochromatosis and transferrin receptor gene polymorphisms in chronic hepatitis C: impact on iron status, liver injury and HCV genotype. *J Mol Med* 2003;81:780–787.

48. Van Thiel DH, Friedlander L, Fagiuoli S, Wright HI, Irish W, Gavalier JS. Response to interferon alpha therapy is influenced by the iron content of the liver. *J Hepatol* 1994;20:410–415.
49. Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, et al. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995;108:1104–1109.
50. Kageyama F, Kobayashi Y, Murohisa G, Shimizu E, Suzuki F, Kikuyama M, et al. Failure to respond to interferon-alpha 2a therapy is associated with increased hepatic iron levels in patients with chronic hepatitis C. *Biol Trace Elem Res* 1998;64:185–196.
51. Bonkovsky HL, Banner BF, Rothman AL. Iron and chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1997;25:759–768.
52. Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Muller CH, Wrba F, Ferenci P. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology* 1998;32:454–461.
53. Piperno A, Sampietro M, D'Alba R, Roffi L, Fargion S, Parma S, et al. Iron stores, response to alpha-interferon therapy, and effects of iron depletion in chronic hepatitis C. *Liver* 1996;16:248–254.
54. Fargion S, Fracanzani AL, Sampietro M, Molteni V, Boldorini R, Mattioli M, et al. Liver iron influences the response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:497–503.

56. Barbaro G, Di Lorenzo G, Ribersani M, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype. *J Hepatol* 1999;30:774–782.2:269–275.
57. Jorquera F, Monte MJ, Guerra J, Sanchez-Campos S, Merayo JA, Olcoz JL, et al. Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:547–554.
58. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126:840–848.
59. Lecube A, Hernandez C, Simo R, Esteban JI, Genesca J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2189–2195.
60. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez-Rodriguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636–641.
61. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80–87.

62. D' Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1509–1515.
63. Romero-Go´mez M, Fern´andez-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721–727.
64. Jessner W, Stauber R, Hackl F, Datz C, Watkins-Riedel T, Hofer H, et al. Early viral kinetics on treatment with pegylated interferon-alpha-2a in chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *J Viral Hepat* 2003;10:37–42.
65. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, Gretch DR, Wiley TE, Layden TJ, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103–107.
66. Dalgard O, Bjoro K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatology* 2004;40:1260–1265.
67. Dalgard O, Bjoro K, Ring-Larsen H, Bjornsson E, Holberg-Petersen M, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008;47:35–42.

68. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:645–652.
69. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2008;47:43–50.
70. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007;46:1688–1694.
71. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enriquez J, Romero- Gomez M, Barcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–460.

ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Registre a continuación la información solicitada o bien marque con in círculo la opción correspondiente (SI/NO) a la información de cada paciente.

FECHA DE CAPTURA _____

FOLIO _____

1. DATOS DEL PACIENTE

ID PACIENTE _____ REGISTRO _____

EDAD _____

GENERO _____ PESO _____ Kg. TALLA _____ mts

IMC _____

2. DATOS CLINICOS Y BIOQUIMICOS

OBESIDAD SI NO GRADO DE OBESIDAD ACORDE A LA OMS

GLUCOSA _____ INSULINA _____ HOMA _____ DIABETES SI NO

COLESTEROL _____ TRIGLICERIDOS _____ HIPERTENSION SI
NO

SIDROME METABOLICO SI NO OTRAS

ENFERMEDADES _____

3. CARGA VIRAL PREVIA AL TRATAMIENTO Y GENOTIPO

CARGA VIRAL BASAL _____ copias/mL

GENOTIPO _____

4. BIOPSIA PRE TRATAMIENTO

A) ESTADIO DE FIBROSIS: METAVIR _____
KNODEL _____

Comentarios: _____

B) ESTEATOSIS HEPATICA SI NO
Comentario: _____

5. CINETICA VIRAL

RESPUESTA VIRAL RAPIDA (4 semanas) _____ copias/mL RVR SI
NO

RESPUESTA VIRAL TEMPRANA (12 semanas) _____ copias/mL RVT SI
NO

CARGA VIRAL A LAS 24 SEMANAS _____ copias/mL

CARGA VIRAL A LAS 48 SEMANAS _____ copias/mL

RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (6 meses postratamiento) SI NO

Nombre y Firma de quien captura los datos

Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala de medición	Rango	Estadístico
Obesidad	Independiente	Nominal	Presente Ausente	Descriptivo Frecuencias
Síndrome Metabólico	Independiente	Nominal	Presente Ausente	Frecuencias, porcentajes Ji Cuadrada
Fibrosis hepática	Independiente	Nominal	Presente Ausente	Ji Cuadrada
Esteatosis hepática	Independiente	Nominal	Presente Ausente	Ji Cuadrada
Carga viral Pre tratamiento	Independiente	Ordinal	Baja Alta	Ji cuadrada
Genotipo	Independiente	Nominal	1a. 1b 2 y 3 4-6	Frecuencias, Porcentajes Ji Cuadrada
Respuesta viral Temprana	Independiente	Nominal	Presente Ausente	Frecuencias, Porcentajes Ji Cuadrada
Respuesta Viral Sostenida	Dependiente	Nominal	Presente Ausente	Frecuencias, Porcentajes Ji Cuadrada