



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

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

**DETERMINACIÓN SÉRICA DE FERRITINA Y FIB4, Y SU
ASOCIACIÓN EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTO CON
INTERFERON PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES
CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC1.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
RAQUEL BENÍTEZ GUTIÉRREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
GASTROENTEROLOGÍA**

**ASESOR DE LA TESIS:
DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER**



ISSSTE

**NO. DE REGISTRO DEL PROTOCOLO:
297.2013**

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESOR TITULAR CURSO GASTROENTEROLOGÍA DEL H.R.L.A.L.M.

DRA. MARÍA ANTONIETA XOCHITL GARCÍA SAMPER
ASESOR PRINCIPAL DE TESIS
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL H.R.L.A.L.M.

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres por su apoyo incondicional, por sus buenos deseos, por creer en mí, y por seguir esperando ver culminada esta etapa y los frutos que de ella vendrán.

A mis hermanos por contribuir con este sueño.

Gracias a la Dra. García Samper, por sus enseñanzas académicas y de vida, por enseñarme que las cosas se deben de hacer rápido y bien.

Gracias al Dr. Contreras por sus conocimientos transmitidos, y por hacer amena mi formación.

También agradezco al Dr. Sergio Morales, por ser un buen compañero y amigo.

Gracias a Guillermo Cabrera, por ser mi motivación y la persona con quien compartiré mi vida siempre.

Agradezco la oportunidad de crecimiento profesional que me dio esta institución, porque está es la culminación de mi especialidad y el principio de una vida profesional.

Raquel Benítez Gutiérrez.

ÍNDICE.

1	RESUMEN	6
2	Abstract	8
3	Antecedentes	10
4	Justificación	25
5	Material y métodos	26
6	Resultados	28
7	Discusión	36
8	Conclusiones	37
9	Anexos	38
10	Bibliografía	40

RESUMEN.

ANTECEDENTES. La infección crónica por VHC se estima que tiene una prevalencia mundial de 3 %, lo cual representa 170 000 000 de personas VHC positivas. En México se determinó presencia de anticuerpo específico en el 2.5% de la población.

Los pacientes que desarrollan cirrosis por virus de Hepatitis C, tienen costos muy altos, y son pocos los pacientes candidatos a recibir tratamiento convencional con interferón pegilado y ribavirina al momento del diagnóstico, por este motivo resulta importante, poder determinar biomarcadores que ayuden a pronosticar la respuesta al tratamiento. Para ello se deben conjuntar elementos que permitan predecir cual grupo de pacientes tienen mayores probabilidades de éxito al tratamiento, es por ello que se propone la determinación de niveles basales de ferritina y FIB 4, como factores pronóstico de la respuesta al tratamiento convencional, dado que niveles elevados de ferritina se asocian a pobre respuesta al tratamiento y el FIB 4 elevado o mayor a 3,5, se asocia a fibrosis que puede condicionar mal pronóstico. Se propone la determinación de ferritina sérica y el score de FIB 4 como factores pronósticos asociados a la respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS. Verificar si los niveles de ferritina y FIB4, influyen en la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con Hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de cohorte (descriptivo, retrospectivo y transversal) de marzo 2012 a marzo 2013, donde se analizaron pacientes con infección por VHC, que recibieron tratamiento con terapia convencional con interferón pegilado y ribavirina, en el servicio de gastroenterología, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE; de un total de 80 pacientes que ha iniciado tratamiento desde el año 2011, se incluirán 35 pacientes a quienes como parte de su protocolo para inicio de tratamiento cumplieran con determinación de ferritina sérica, pruebas de funcionamiento hepático y biometría hemática completa, para determinar el score de FIB4, y poder establecer con la ferritina sérica un biomarcador de respuesta al tratamiento, y con el FIB4, el grado de fibrosis mediante un método no invasivo y su asociación a respuesta al tratamiento.

RESULTADOS. Se estudió una muestra de 35 pacientes con VHC, genotipo 1a, 1b y 2, que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó un análisis estadístico descriptivo con pruebas t de student, prueba de Bonferroni, Chi cuadrada así como análisis de

regresión simple y múltiple para las diferentes variables incluidas en el estudio. Del total de los 35 pacientes incluidos, el 64% presentaron respuesta, la distribución por sexo fue mayor para las mujeres, tanto en el grupo de respuesta, como el grupo sin respuesta, el genotipo que mayor respuesta tuvo fue el 1b, sin mostrar una p significativa; al analizar la respuesta con la concentración de ferritina sérica, y el FIB 4, no se estableció una p útil, al utilizar la prueba de Bonferroni para asociación de ferritina y genotipo resulto el valor de la p en 0.05, estableciendo así una relación de mayor concentración de ferritina con el genotipo 1a, del cual hubo solo 3 pacientes respondedores. Al realizar el análisis de regresión múltiple para FIB 4 y concentración de ferritina, ajustando la respuesta con las variables de sexo, genotipo y carga viral se encontró que el valor de p es de 0,495 y la raíz cuadrada es de 0,1340.

Conclusiones.

La determinación de factores basales para estimar una respuesta al tratamiento convencional en pacientes con infección crónica por VHC, es un campo de estudio vigente, sobre todo ante el advenimiento de nuevas terapias que buscan mayores tasas de respuesta, menores efectos adversos y optimización de los recursos.

La aplicación de los biomarcadores: FIB4 y concentración basal de ferritina, no se validaron en la muestra estudiada.

Se requiere de seguimientos continuos durante la terapia, e inclusión de nuevas variables, para análisis mediante regresión múltiple que permita determinar el impacto que pueden tener en la respuesta a la terapia.

SUMMARY

BACKGROUND . Chronic infection with HCV is estimated to have a worldwide prevalence of 3% , which represents 170 million HCV positive people . In Mexico we determined the presence of specific antibody in 2.5 % of the population. Patients who develop cirrhosis from hepatitis C virus , have very high costs and few patients are candidates for interferon therapy with ribavirin pegiladoy at diagnosis , for this reason it is important to determine biomarkers that help predict the response treatment. This should combine elements to predict which group of patients are more likely to succeed in treatment , which is why we propose the determination of basal levels of ferritin and IBF 4 as predictors of response to conventional therapy , since elevated ferritin levels are associated with poor response to treatment and the FIB 4 high or higher than 3.5, fibrosis is associated with poor prognosis that can condition . Proposes determining the serum ferritin and FIB 4 score as prognostic factors associated with the response to treatment.

OBJECTIVES . Check if IFF4 ferritin levels and influence the response to treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients with hepatitis C.

MATERIALS AND METHODS . We conducted a cohort study (descriptive, retrospective and transverse) in March 2012 to March 2013 , which analyzed patients with HCV infection who were treated with conventional therapy with pegylated interferon and ribavirin , in the department of gastroenterology , Regional Hospital Adolfo Lopez Mateos , ISSSTE, for a total of 80 patients who started treatment since 2011 , will include 35 patients who as part of their treatment protocol to start determining comply with serum ferritin, liver function tests and CBC, to determine the score of IFF4 , and to establish a biomarker serum ferritin response to treatment, and the IFF4 , the degree of fibrosis by a noninvasive method and its association with treatment response.

RESULTS . The sample consisted of 35 patients with HCV genotype 1a , 1b and 2 , who met the inclusion criteria , we conducted a descriptive statistical analysis t test , Bonferroni test , Chi square and simple regression analysis multiple for the different variables included in the study. Of the total 35 patients included , 64% showed a response , the gender distribution was higher for women , both in the response group , as the group without response, the greatest response was genotype was 1b, without showing a p significant, to analyze the response with serum ferritin concentration , and IFF 4 without established a useful p , using the Bonferroni test for association of genotype resulted ferritin and the p value at 0.05 , thus establishing a ratio increased ferritin concentration with genotype 1a, which was only 3 responders . When performing multiple regression analysis for FIB 4 and ferritin concentration , adjusting the response variables sex, genotype and viral load was found that the p value is 0.495 , and the square root is 0.1340

CONCLUSIONS

The determination of baseline factors to estimate a response to conventional therapy in patients with chronic HCV infection , is a current field of study , especially with the advent of new therapies that seek higher response rates , fewer adverse effects and resource optimization

The application of biomarkers : IFF4 and baseline ferritin concentration , not validated in the study sample .Continuous monitoring is required during therapy , and inclusion of new variables for multiple regression analysis to determine the impact they may have on the response to therapy.

ANTECEDENTES.

En 1989 Choo y col, detectaron un virus de la hepatitis diferente a los ya conocidos, por lo tanto se le denominó a la infección por este nuevo virus como hepatitis no A no B. [1,2]

El virus de la hepatitis C es el causante del mayor número de casos de hepatopatía crónica en el mundo, a diferencia del virus de la hepatitis A que es el responsable de la gran mayoría de casos de hepatitis viral aguda, pero que no produce hepatopatía crónica, o del virus de la hepatitis B el cual mantiene una elevada morbilidad ya rebasada por el virus de la hepatitis C.

Se reporta que alrededor del 3% de la población mundial está infectada por el virus de hepatitis C. La dificultad para estimar su prevalencia se debe a que la mayoría de los casos no presenta síntomas. La prevalencia de anti- VHC en los Estados Unidos es de 1,8% con un 1,3% de positivos para RNA de VHC; se reporta mayor frecuencia del genotipo 1a (60%) y el genotipo 1b (20%). Un estudio efectuado en México determinó presencia de anticuerpo específico en el 2.5% de la población.

Se estima que la prevalencia mundial de infección por virus de la hepatitis C, es de 3 %, lo cual representa 170 000 000 de personas VHC positivas, debido a que muchos países carecen de registros, estas estimaciones se basan en promedios ponderados para regiones en lugar de cada uno de los países esto cambia de acuerdo a las regiones en el mundo, las estimaciones específicas oscilan entre menos de 1% para el norte de Europa, un 2,9 % para el norte de África. La prevalencia más baja (0,01% -0,1%) corresponde a los países de Reino Unido y Escandinavia, en cambio la más alta prevalencia (15% - 20%) se ha informado de Egipto [1,2]

Existen variaciones tanto geográficas como de la edad de presentación de la hepatitis; hay países con un promedio similar en la prevalencia de infecciones por VHC, tales como Estados Unidos, Australia, Turquía, Italia y Japón, para los cuales la prevalencia de la infección por VHC es de 1 a 1,9%, sin embargo para Estados Unidos la edad de prevalencia de la infección va de 20 a 40 años, lo que significa que las infecciones se adquirieron hace 2 a 4 décadas. En contraste, la edad de la prevalencia de infección por el VHC aumenta de manera constante con la edad en Turquía, España, Italia, Japón y

China, así en China la edad con mayor prevalencia de la infección es para el grupo de 50 años.

HEPATITS C

DEFINICIÓN.

Es una infección causada por el virus de la hepatitis C, este virus es la primera causa de enfermedad hepática a nivel mundial. La infección en algunos pacientes se resuelve aproximadamente en un 15 a 20 %, y el resto evoluciona hacia la cronicidad desarrollando cirrosis y hepatocarcinoma.

Dentro de las propiedades del virus se encuentran:

Clasificación. Pertenece a la familia Flaviviridae, género hepacivirus.

Morfología. Los viriones miden alrededor de 50nm de diámetro y están encapsulados. Su núcleo mide aproximadamente 30 nm.

Genoma. El genoma del virus de la hepatitis C es un ARNcs, de 9,6 kb de longitud, posee extremos 5' y 3' no traducibles. Las regiones no codificadoras son importantes para la traducción y replicación del ARN viral. El extremo 5' del genoma tiene una estructura secundaria completa que funciona como sitio de entrada al ribosoma interno, el cual media la traducción de proteínas virales independientemente de la cubierta.

Como otros flavivirus el orden génico del extremo 5'al 3'es C, E1, E2, p7, NS3, NS4 A, NS4b, NS5b; e1 y e2 son filamentos glucoproteínicos del virion; C es el núcleo y NS4 y NS5 es el RNA polimerasa dependiente de ARN

Mediante secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes de VHC, y algunos subtipos, se sabe que presentan variabilidad en cuanto a su distribución geográfica; los genotipos 1,2 y 3 se distribuyen alrededor del mundo, el genotipo 1 representa el 40 - 80% de todos los casos; el genotipo 4 se encuentra en medio oriente y Egipto; el genotipo 5 en sur de África y el genotipo 6 en Asia sudooriental.^[3]

Replicación. El receptor viral es CD81 o receptor celular de lipoproteínas de baja densidad (LDLR). El virus se replica en el citoplasma y su genoma actúa directamente como ARNm que traduce una sola lipoproteína, la cual es fraccionada por proteasas tanto virales como celulares.

Mecanismos de transmisión

Algunos mecanismos de transmisión son bien conocidos y ampliamente aceptados, otros son menos definidos y requieren por lo tanto más estudio.

El mecanismo de transmisión más frecuente es la exposición parenteral directa con sangre infectada, los mecanismos de transmisión difieren entre los países desarrollados y los que se encuentran en vías de desarrollo, por lo que es probable que las diferencias económicas expliquen la variabilidad en cuanto a la distribución geográfica.

Dentro de los principales mecanismos de transmisión se encuentran:

Transfusiones sanguíneas. La transfusión sanguínea es la más eficiente forma de transmisión, sin embargo hoy en día con el advenimiento de las pruebas de cribado de segunda y tercera generación, en los bancos de sangre, la transmisión por este medio ha caído bruscamente, en nuestro país se considera que la transmisión de hepatitis C por medio de transfusiones se dio entre los receptores de hemoderivados y sangre hasta antes de 1996.^[5]

Usuarios de drogas intravenosas. Este medio de transmisión en los últimos años ha disminuido, gracias a programas de intercambio de jeringas y políticas de salud en Estados Unidos y Europa, sin embargo la prevalencia de casos de hepatitis C en jóvenes consumidores de drogas continúa siendo elevado.^[6]

Transmisión sexual. Esta vía de transmisión ha sido controvertida, sin embargo hay estudios que documentan la infección de VHC después de una exposición sexual con alguien VHC RNA positivo, se ha observado un incremento en el número de pacientes VHC positivos en quienes son VIH positivos, aún se ignora si se trata de una predisposición adquirida por las prácticas sexuales de riesgo, o si se trata de una interacción entre ambos virus; lo que ha quedado demostrado es que el riesgo de

transmisión se incrementa con el número de parejas sexuales durante toda la vida, la exposición sexual de alto riesgo, así como las relaciones sexuales sin protección.^[7]

Transmisión nosocomial. La transmisión nosocomial representa un significativo número de casos nuevos de pacientes infectados con VHC, principalmente en los países en vías de desarrollo, principalmente para el grupo de pacientes que se encuentra bajo terapia de hemodiálisis, en las máquinas de filtrado y ultra filtrado, en donde el problema radica en la falta de adhesión a las prácticas de control de infecciones en las unidades de hemodiálisis, es decir la pericia de no realizar un panel viral previo, para decidir en qué maquina realizar el procedimiento, o simplemente la falta de recursos para la prevención, otra práctica de riesgo radica en la atención a la salud por parte de los curanderos tradicionales, los servicios dentales, el tratamiento de las heridas, o como en el caso de Egipto, la atención de partos con parteras, quienes no cuentan con material estéril para la atención, todas estas prácticas contribuyen a la emergencia de nuevos casos de infección por virus de hepatitis C; en nuestro país los principales de acuerdo a factores de riesgo la principal vía de transmisión ocurre en receptores de sangre y hemoderivados (antes de 1996), intervenciones médicas o dentales y uso de jeringas para aplicación de medicamentos y, de manera secundaria, por drogadicción y de tipo sexual.

Exposiciones ocupacionales. El riesgo para los trabajadores de la salud se incrementa con el manejo de lesiones profundas, y después de procedimientos que impliquen el manejo de agujas huecas.

Exposiciones intrafamiliares. El papel de la familia en la trasmisión de la infección es controversial. Un estudio italiano mostró una tasa de infección por el VHC de 2,3% en hijos de pacientes VHC positivos y esto fue mayor si el caso inicial era una mujer,^[7] en Egipto se ha demostrado mayor riesgo de infección intrafamiliar cuando se vive con integrante con VHC positivo.^[7]

Con base en los mecanismos de transmisión, se recomienda, realizar test de diagnóstico con ELISA para VHC a grupos de riesgo, ver tabla1^[8]

Tabla1. Grupos de riesgo que requieren pruebas para detección de VHC.

- Las personas que se han inyectado drogas ilícitas en el pasado reciente y remoto, incluidos los que se inyecta una sola vez y no se consideran a sí mismos ser consumidores de drogas
 - Las personas con condiciones asociadas con una alta prevalencia de infección por el VHC, incluyendo:
 - Las personas con infección por VIH
 - Las personas con hemofilia que recibieron concentrados de factor de coagulación antes de 1987
 - Las personas que alguna vez estuvieron en hemodiálisis
 - Las personas con niveles de transaminasas anormales inexplicadas
 - Receptores anteriores de transfusiones o trasplantes de órganos, entre ellos:
 - Las personas que fueron notificados de que habían recibido sangre de un donante que más tarde dio positivo para la infección por el VHC
 - Las personas que recibieron una transfusión de sangre o productos sanguíneos antes de julio 1992
 - Las personas que han recibido un trasplante de órgano antes de julio 1992
 - Los niños nacidos de madres infectadas con el VHC
 - Cuidado de la salud, trabajadores de la seguridad pública y médica de emergencia después de una aguja seguir lesión o exposición mucosa a la sangre positivos para el VHC
 - Parejas sexuales actuales de las personas infectadas con el VHC
-

Respuesta inmune ante las infecciones virales

La respuesta normal del huésped a la infección viral es de dos tipos: una inespecífica con activación de células asesinas (NK), macrófagos, células dendríticas, leucocitos polimorfo nucleares, y la producción de interferones y una específica que incluye la producción de anticuerpos.

La primera línea de defensa la constituyen las células NK así como la producción de interferones γ , α y β .

Las células dendríticas reconocen a los antígenos virales de manera importante vía TLR 7 y TLR9; el primero reconoce fragmentos de RNA de cadena simple mientras que el otro reconoce fragmentos fosforilados de citosina unidos a guanina que derivan de la ruptura de RNA. Este reconocimiento deriva en la internalización del ligando hacia el citoplasma de la célula en donde inicia una cascada de señalización mediada por Myd88 y/o IRK's que culminan en la síntesis y secreción de citosinas pro inflamatorias. Esta activación también genera un aumento en la expresión de moléculas clase I del CMH que favorece la presentación antigénica de fragmentos virales capturados a través del scavenger receptor (CD204). Una vez procesado el antígeno es presentado a los linfocitos T en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I. Los linfocitos T CD8 citotóxicos (CTLs) reconocen al antígeno presentado por las moléculas del CMH clase I de tal manera que las células somáticas infectadas por el virus empiezan a ser lisadas por los mecanismos propios de las CD8 (liberación de perforinas y granzimas, inducción de la expresión de FASl e inducción de apoptosis).^[9]

Variantes del virus de la hepatitis C.

Los genotipos principales o variantes filogenéticos son seis y existe un gran número de subtipos. Existe una correlación de la distribución de los principales genotipos con los diversos grupos de riesgo, la respuesta al tratamiento antiviral y las áreas geográficas, endémicas. Las variantes filogenéticas difieren entre sí en alrededor de 20% a nivel de nucleótidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La evolución de la infección por virus de la hepatitis C, puede tener una presentación aguda, la cual se manifiesta con la presencia de signos o síntomas clínicos de hepatitis en un periodo de 6 meses o menor, posterior a la presunta exposición al VHC, esto se logra determinar gracias a las pruebas virológicas y serológicas que hoy día permiten detectar RNA VHC 2 semanas después de la infección aguda.

Algunas semanas después un alto porcentaje de pacientes experimenta un incremento en los niveles de aminotransferasas lo cual coincide con la lesión aguda hepatocelular. En la mayoría de los casos los pacientes pueden desarrollar síntomas leves constitucionales, que incluyen dolor abdominal, náusea, vómito, anorexia y fatiga, durante esta infección aguda las aminotrasferasas pueden llegar a 1000 UI/ml, así mismo pueden retornar a sus niveles normales. En una minoría de los pacientes la bilirrubina se eleva lo suficiente como para manifestar ictericia franca y ocasionar coluria, en estos pacientes suele pasarse por alto el diagnóstico de hepatitis por VHC, a menos que la sospecha clínica sea muy alta y se indique las pruebas de anticuerpos para VHC. En la actualidad a pesar de los avances que se tienen en torno a la infección por virus de hepatitis C, es poco lo que se conoce, primero porque la mayoría de los pacientes suelen cursar asintomáticos durante la etapa aguda, además por la falta de pruebas de detección a grandes poblaciones, y la disminución de la infección gracias al control que ahora se tiene de las transfusiones sanguíneas.

Periodo prodrómico:

Generalmente se presenta de tres a doce semanas después de la exposición al virus. Los síntomas son muy variables, suelen durar de tres a quince días aunque pueden no estar presentes. Se puede presentar anorexia, náusea, vómito, mialgias, fatiga artralgias, diarrea, cefalea, pérdida de la capacidad olfatoria o exantema urticariforme.

Periodo icterico;

La ictericia puede ser de intensidad leve, intensa o incluso no presentarse, cuando ocurre su duración es generalmente de dos a seis semanas agregándose coluria, acolia y disminución de los síntomas prodrómicos. A la exploración física se puede encontrar hepatomegalia y hepatalgia, en 10 a 20% de los casos se encuentra esplenomegalia y adenopatías cervicales. La enfermedad puede seguir una evolución hacia la cronicidad hasta en un 85% de los pacientes.

Manifestaciones extrahepáticas:

Se presentan en el 1 a 2% de los pacientes infectados por VHC, se ha relacionado con la crioglobulinemia mixta esencial (artritis, rash, púrpura, fenómeno de Raynaud, neuropatía

periférica, vasculitis cutánea e inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en el frío), con glomerulonefritis por complejos inmunes y quizás linfomas.

Convalecencia:

Inicia cuando desaparece la ictericia, la recuperación clínica y bioquímica en 75% de los casos se presenta en tres a cuatro meses.

Persistencia de la infección.

La hepatitis evoluciona hacia la cronicidad en aproximadamente un 85% de los casos, esta se puede desarrollar hasta dos décadas después.

DIAGNÓSTICO

Relacionar factores de riesgo con cuadro clínico, en el caso de etapas agudas, datos de laboratorio y si fuera necesario biopsia hepática; sin embargo muchos de los pacientes se diagnostican en etapa crónica, y se realiza cuando estos quieren donar sangre o por pruebas de rutina, esta etapa crónica de la enfermedad será resultado de la falla de la respuesta inmunológica para eliminar el virus, provocando persistencia de la infección y convierte al paciente en portador.

A todo paciente con anti VHC positivo se le debe efectuar una prueba confirmatoria (RIBA) y/o determinación del virus en suero PCR, antes de considerarse portador de virus de la hepatitis C.

Estudios de laboratorio:

El diagnóstico de la hepatitis C se hace por la presencia de anticuerpos Anti VHC y RNA VHC en la sangre, además incluye la evaluación y cuantificación de genotipificación viral del VHC, lo que normalmente está en el rango de 0,2 – 5 millones de UI ml⁻¹; dentro de las pruebas básicas de laboratorio se incluyen las pruebas de funcionamiento hepático, el tiempo de protrombina y la hepatitis B, así como serologías para VIH.

- Pruebas de funcionamiento hepático.

Se encuentra elevación de las aminotransferasas AST y ALT entre 400 y 1000 UI. Si hay ictericia la bilirrubina sérica aumenta de 5 a 20 mg- dl entre bilirrubina conjugada y no conjugada si el nivel de bilirrubinas es superior a 20mg-dl, el pronóstico es grave. Puede haber linfopenia y neutropenia transitorias, seguidas de linfocitosis relativa. Hay presencia de linfocitos atípicos entre el 2 y 20% de los casos. El tiempo de protrombina alargado se relaciona con necrosis hepatocelular extensa. Puede haber hipoglucemia secundaria a vómito y bajas reservas de glucogeno. La fosfatasa alcalina puede estar normal o alta. La albúmina sérica es normal en la hepatitis no complicada. Hay ligera elevación de gammaglobulinas.

- Detección del VHC y de la respuesta inmune

Se debe investigar la presencia de anticuerpos para VHC por inmunoensayo enzimático (anti- VHC), en el suero. Este estudio tiene sus limitaciones de sensibilidad moderada (falsos negativos), para diagnóstico de hepatitis aguda tipo C de manera temprana (a las tres semanas de la infección se reporta positivo en el 50 a 70 % de los pacientes y a los tres meses se eleva al 90%) y en los donadores de sangre sanos que tienen niveles elevados de gammaglobulinas presenta especificidad baja (falsos positivos). En el 2 a 5% no se detectan anti VHC. En caso de hepatitis aguda se debe relacionar la presencia de anti VHC con los niveles de aminotransferasas, de ser normales estas, no se puede determinar si la infección es actual o anterior y se debe solicitar estudio complementario con inmunotransferencia (RIBA). Finalmente el análisis más sensible para detectar infección por VHC es la determinación de RNA de VHC por medio de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, si es positiva, es sinónimo de infección activa, se puede detectar desde pocos días después de la exposición al virus.

Una vez que las pruebas virológicas y bioquímicas confirmaron la infección es necesario determinar el grado de afectación hepática que tiene el paciente, para ello se propone la realización de biopsia hepática. La biopsia hepática se continua recomendando en las guias de tratamiento para infección por VHC, sin embargo es un método invasivo y no es considerada como indispensable, más si permite identificar la coexistencia de otras alteraciones hepáticas.

Las lesiones histológicas se distribuyen desde cambios mínimos inflamatorios hasta la cirrosis. La lesión histológica más frecuente está caracterizada por la existencia de un

infiltrado inflamatorio (fundamentalmente población linfocitaria) en los espacios porta y en el parénquima periportal, asociado a una necrosis más o menos extensa de los hepatocitos de la membrana limitante (hepatitis de la interfase) con aparición de diferentes grados de fibrosis. Las clasificaciones histológicas más utilizadas son el Índice de actividad histológica o índice de Knodell (IAH), ^[10]

Tablas 2 y 3 corresponden al índice de actividad histológica y puntuación numérica que valora la necrosis, la inflamación y la fibrosis.

Tabla 2. Índice de Actividad Histológica (Índice de KNODELL)

1. Necrosis periportal con o sin necrosis puente	0 – 10
2. Degeneración intralobular y necrosis focal	0 – 4
3. Inflamación portal	0 - 4
4. Fibrosis	0 - 4

Tabla 3. Índice de actividad histológica (HAI), puntuación numérica de la biopsia hepática por componentes.

Necrosis periportal en puente	ptos	Degeneración. intralobular y necrosis focal (1)	ptos	Inflamación portal	ptos	Fibrosis	ptos
Ninguna	0	Ninguna	0	Sin inflamación portal	0	Sin fibrosis	0
Necrosis progresiva leve	1	Leve (cuerpos acidofílicos, deg. en balón y/o necrosis focal en <1/3 de los lóbulos o nódulos)	1	Leve (pocas células inflamatorias en <1/3 de los tractos portales)	1	Expansión fibrosa portal	1
Necrosis progresiva moderada (afecta a menos del 50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	3	Moderada (afectación de 1/3 ó 2/3 de los lóbulos o nódulos)	3	Moderada (aumento de células inflamatorias en 1/3 ó 2/3 de los tractos portales)	3	Fibrosis en puente (unión porto-portal o porto-central)	3
Necrosis progresiva marcada (afecta a más del 50% de la circunferencia de la mayoría de los tractos portales)	4	Marcada (afectación de >2/3 de los lóbulos o nódulos)	4	Intensa (denso infiltrado de células inflamatorias en >2/3 de los tractos portales)	4	Cirrosis	4
Necrosis progresiva moderada más necrosis en puente ²	5	La puntuación HAI es una puntuación combinada de necrosis, inflamación y fibrosis. 1: Degeneración: cuerpos acidofílicos, colicación en balón; necrosis focal: focos diseminados de necrosis hepatocelular 2: Necrosis en puente está definida por la presencia de ≥ 2 puentes en la muestra. 3: dos o más lóbulos contiguos con necrosis panlobular.					
Necrosis progresiva marcada más necrosis en puente ²	6						
Necrosis multilobular ³	10						

La biopsia hepática por lo tanto es un método agresivo, no exento de complicaciones, y en ocasiones no aceptado por los pacientes, se continua considerando el método de referencia, sin embargo evalúa una fracción muy pequeña de hígado, y la hepatitis C es un proceso difuso, y no homogéneo. Se ha propuesto una variedad de métodos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática. Recientemente, elastografía transitoria [11, 12] y elastografía de tejidos en tiempo real [13] pero estas modalidades no están ampliamente disponibles. Para los análisis de sangre, la aspartatoaminotransferasa (AST) / relación de alaninaaminotransferasa (ALT) [14] el índice de la relación AST / plaquetas (APRI) [15, 16] y la Fibrotest [17, 18]

FIB 4.

Es un score que permite predecir la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C, e incluso con otro tipo de enfermedad hepática, utilizando los valores de aminotransferasas, edad y plaquetas, dado su carácter no invasivo y la sencillez, el índice FIB-4 tiene la ventaja de realizar mediciones a través del tiempo

Se ha propuesto una variedad de métodos no invasivos para el diagnóstico de la fibrosis hepática. Recientemente, elastografía transitoria y elastografía de tejidos en tiempo real pero estas modalidades no están ampliamente disponibles. Para los análisis de sangre, la aspartatoaminotransferasa (AST) / relación de alaninaaminotransferasa (ALT) el índice de la relación AST / plaquetas (APRI) y la Fibrotest^[18]

Ferritina.

Los niveles altos de ferritina son comunes en muchas enfermedades hepáticas, tal es el caso de la infección crónica por VHC. Se puede considerar un marcador de sobrecarga de los depósitos de hierro, sin embargo también aumenta en situaciones de estimulación crónica del sistema inmune e inflamación. Lin y Cols^[19] realizaron un análisis para establecer la posible asociación entre los índices séricos de hierro, índice de saturación de transferrina y niveles basales asociados a la respuesta virológica, sin embargo no encontraron diferencias significativas.

Otros estudios recientes señalan que los niveles séricos de ferritina, son asociados con un fenotipo distinto de la infección por virus de hepatitis C, donde se da una pobre respuesta al tratamiento convencional con interferón pegilado y ribavirina, un estudio realizado por Christian Lange y col, concluyo que los niveles séricos de ferritina se asocian de forma independiente con fibrosis avanzada del hígado, la esteatosis hepática y mala respuesta al tratamiento convencional.^[20]

TRATAMIENTO

Una vez estudiados los pacientes, se debe decidir a quien dar tratamiento, lo propuesto tanto por la guía americana como la europea, se refleja en los siguientes grupos:

- Todos los pacientes sin tratamiento previo con enfermedad compensada por el VHC debe ser considerado para la terapia
- El tratamiento debe iniciarse sin demora en los pacientes con fibrosis avanzada (METAVIR F3-F4), y fuertemente considerada en pacientes con fibrosis moderada (METAVIR Puntuación F2) (B2).

- En los pacientes con enfermedades menos graves, la indicación de la terapia es individual.

Aspectos básicos del tratamiento para la infección por virus de hepatitis C.

La investigación sobre el tratamiento para los pacientes con infección por virus de la hepatitis C se ha desarrollado notablemente en los últimos años, sin embargo aún se basa en el uso de interferon alfa como agente antiviral e inmunomodulador, combinado con Ribavirina.

Los interferones son una familia de proteínas naturalmente producidas por las células del sistema inmune. El interferón α posee actividad antiviral, anti proliferativa e inmunomoduladora. El mecanismo de acción que presenta es modulado por la activación de genes específicos, que influyen en las células en crecimiento y división, por esta razón es que el interferón tiene efectos antivirales indirectos sobre el Virus de la hepatitis C VHC. ^[21] Comercialmente el interferón se obtiene por técnicas de ADN recombinante y se presenta en dos preparaciones: IFN α 2 a e IFN α 2 b. las diferencias entre estos dos tipos radica en el aminoácido que tiene en la posición 23 la proteína, donde el IFN α 2 a tiene una lisina y el IFN α 2 b tiene una arginina. ^[22]

Los interferones cuentan con un receptor específico de interferones a nivel de la membrana una vez que se da la unión con estos, se activan una serie de señalizaciones intracelulares, con vías de señalización especiales, activan tirosinas cinasas que finalmente favorecerán la formación de proteínas antivirales. El metabolismo y eliminación del IFN α se produce a través de los riñones con una vida media de 3 - 8 hrs.

Las características farmacológicas de los *interferones pegilados* ofrecen una reducción en el aclaramiento renal, por lo que aumentan la vida media de la molécula manteniendo sus características inmunomoduladoras.

La pegilación de los interferones se produce con moléculas de polietilenglicol de diferentes complejidades, las variaciones se basan en el peso molecular de la molécula, el cual influye directamente en la capacidad de absorción y por ende de la vida media del interferonpegilado, así el IFN α 2 a se absorbe más lentamente con una vida media de 50hrs, para el IFN α 2 b la absorción es más rápida y presenta una vida media de 4,6 hrs., así mismo se obtiene un mayor volumen de distribución.^[22]

La ribavirina el otro agente farmacológico utilizado en el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C, es un análogo de nucleosido, con actividad potente frente a DNA y RNA virales, los mecanismos por los cuales actúa la ribavirina en la acción antiviral no están totalmente esclarecidos se sugiere inhibición directa de la replicación viral de VHC, hasta inmunomodulación por la inducción de células T helper 1, , la ribavirina es rápidamente absorbida , con una vida media aproximada de 2 hrs., se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, y se metaboliza por vía renal.^[23]

Se reconoce que el éxito en la terapia consiste en una estimulación inmunológica cada vez más enérgica y potente.

Tratamiento de la hepatitis aguda por VHC.

En vista de la tendencia a la cronicidad de la hepatitis aguda por el virus de la hepatitis C, se da tratamiento antiviral a los pacientes, aunque no se ha determinado el momento preciso del inicio, algunos recomiendan esperar de uno a dos meses y verificar si se eliminó el RNA del VHC (20% de los casos). Se prescribe interferón alfa o interferón pegilado más ribavirina durante seis meses reportándose respuesta virológica sostenida del 70 al 98%.

Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC.

la primera línea de tratamiento de la infección crónica por VHC, es con cualquiera de los dos interferones pegilados, viasubcutánea administrados semanalmente, y ribavirina oral a diario, para el caso del interferón pegilado a 2ª se debe utilizar una dosis de 180ug una vez por semana, mientras que el interferón peg alfa 2 b, se debe utilizar a 1.5ug/kg de peso en aplicación semana, en cambio la dosis de ribavirina depende del genotipo del

VHC. Los pacientes infectados con genotipos 1 y 4-6 deben recibir una dosis basada en el peso de la ribavirina: 15 mg / kg de peso corporal por día. Los pacientes infectados con los genotipos 2 y 3 pueden ser tratados con una dosis fija de 800 mg de ribavirina al día, pero los que tienen un IMC mayor a 25, o que tengan factores como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, fibrosis grave o cirrosis, y edad avanzada, deben recibir una dosis basada en el peso de ribavirina, similar a los genotipos 1 y 4. También debe existir un estricto control de natalidad en pacientes bajo tratamiento y en los seis meses siguientes. El costo del tratamiento se considera eficaz incluso para las primeras etapas de la fibrosis ^[8]

PREVENCION

La inmunoglobulina no previene eficazmente el desarrollo de hepatitis C. Actualmente no se dispone de vacuna.

Debe hacerse control estricto en donantes y grupos con factores de riesgo. Manejo cuidadoso de agujas usadas.

Evitar contacto con sangre o líquidos corporales de pacientes

PRONOSTICO

El 60% de las personas infectadas con VHC permanece asintomático durante 10 años, 25% termina desarrollando cirrosis hepática. Los pacientes con cirrosis asociada a hepatitis por VHC tienen una supervivencia de 80% a los 10 años. La tasa de mortalidad es de 2 a 6% por año, la descompensación se presenta 4 a 5% anual y la posibilidad de carcinoma hepatocelular es de 4% por año.

JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes que desarrollan cirrosis por virus de Hepatitis C, tienen costos muy altos, y son pocos los pacientes candidatos a recibir tratamiento convencional con interferón y ribavirina al momento del diagnóstico, por este motivo resulta importante, poder determinar biomarcadores que ayuden a pronosticar la respuesta al tratamiento. Ya existen muchos datos validados como indicaciones y contraindicaciones para recibir tratamiento convencional, sin embargo, estos no son elementos que ayuden a predecir la respuesta y dados los costos elevados de la terapia, resulta importante conjuntar elementos que permitan predecir cual grupo de pacientes tienen mayores probabilidades de éxito al tratamiento, es por ello que se propone la determinación de niveles basales de ferritina y FIB 4, como factores pronóstico de la respuesta al tratamiento convencional, dado que niveles elevados de ferritina se asocian a pobre respuesta al tratamiento y el FIB 4 el cual se considera un biomarcador de bajo costo, y exacto para determinar la fibrosis en pacientes con enfermedades hepáticas, principalmente por VHC, VHB y NASH, lo cual traduce el grado de afectación hepática, y sustituye con adecuada sensibilidad y especificidad la biopsia hepática. Con los resultados, se pretende dar soporte estadístico al uso de estos biomarcadores, y en algún momento, formar parte de la batería de estudios y análisis iniciales que permitan evitar efectos colaterales innecesarios en quienes no deban recibir tratamiento, y disminuir costos a la institución.

OBJETIVO GENERAL.

Verificar si los niveles de ferritina y FIB4, influyen en la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con Hepatitis C.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Establecer asociación entre los niveles séricos de ferritina sérica y la determinación de FIB4, con la respuesta al tratamiento convencional en pacientes con hepatitis C
- Comparar los resultados de niveles basales de ferritina sérica y FIB4, con algunos factores predictores de respuesta ya establecidos

MATERIAL Y MÉTODOS.

Este es un estudio de cohorte (descriptivo, retrospectivo y transversal) realizado de marzo 2012 a marzo 2013, donde se analizaron pacientes con infección por VHC, que recibieron tratamiento con terapia convencional con interferón pegilado y ribavirina, en el servicio de gastroenterología, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE; de un total de 80 pacientes que ha iniciado tratamiento desde el año 2011, se incluirán 35 pacientes a quienes como parte de su protocolo para inicio de tratamiento cumplieran con determinación de ferritina sérica, pruebas de funcionamiento hepático y biometría hemática completa, para determinar el score de FIB4, y poder establecer con la ferritina sérica un biomarcador de respuesta al tratamiento, y con el FIB4, el grado de fibrosis mediante un método no invasivo y su asociación a respuesta al tratamiento.

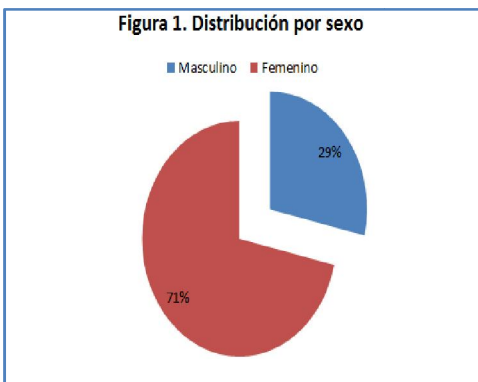
- Fases en el proceso de selección y asignación de tratamiento.
- De los pacientes con diagnóstico de Virus de hepatitis C, se realizó PCR cualitativa y cuantitativa, y establecer la duración de la terapia, y el seguimiento durante la misma, para el caso de genotipo 1, la terapia será de 48 semanas, y el genotipo 2 y 4 de 24 semanas.
- Previa valoración de grado de afectación hepática con escala de Child pugh que correspondió clasificación A, perfil tiroideo con resultado eutiroideo, marcadores tumorales negativos, nivel de aminotransferasas, biometría hemática completa en la cual no debe de existir leucopenia o trombocitopenia menor a 100, 000.
- Se solicita consentimiento informado firmado para aceptación de terapia, donde se explicara los riesgos y beneficios del tratamiento, con firma de pacientes, y 2 testigos, pudiendo ser uno de ellos el medico que indica el tratamiento.
- Ya que se tiene establecida la carga viral y genotipo, se iniciara tratamiento con interferón pegilado alfa 2 a o alfa 2b, a dosis de 180ug u 100 ug , de forma semanal y ribavirina a dosis de 1000 a 1200 mg día, ambos medicamentos forman parte del cuadro básico y tienen claves que son 5223, 5522 respectivamente.
- Se realizan determinaciones de biometría hemática para control y detección de posibles efectos adversos de la terapia, a la semana 1 de inicio de tratamiento y posteriormente de forma mensual.

- El **seguimiento** con carga viral se realizara de acuerdo a las guías internacionales con determinación a la semana 4, 12, 24 y 48, de acuerdo al genotipo que corresponda.
- Al final de la terapia, se evaluara el resultado de carga viral y se podrá establecer la respuesta al tratamiento, y se determinara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la determinación de ferritina y FIB4, para establecer si se pueden considerar factores pronóstico confiables para la respuesta al tratamiento convencional con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con infección por VHC 1.

RESULTADOS.

Se analizó a 35 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para participar en el estudio, con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C, que recibieron tratamiento con peg interferón y ribavirina, en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, con genotipo 1 y 2, y su relación con la ferritina sérica y el score de FIB4, en aquellos pacientes que consiguieron respuesta al final del tratamiento.

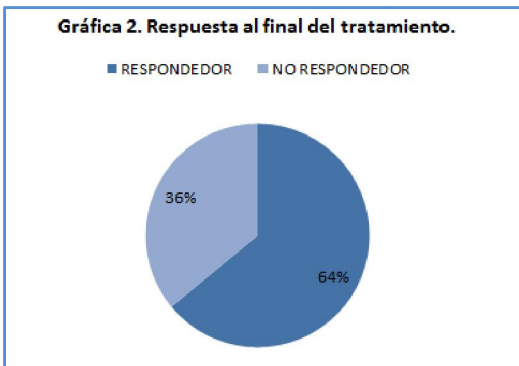
Entre las variables demográficas y clínicas, se encontró que la distribución por género fue de 71% para mujeres y 29% para hombres como se puede observar en la figura 1, mismo que también se puede identificar



Distribución por sexo

Con los datos obtenidos en la hoja de recolección de datos, y el resultado de la carga viral al término de las 48 semanas de tratamiento permitió, dividir la población estudiada en 2 grupos: el de respuesta al tratamiento y el de no respuesta, esto considerado por la carga viral cualitativa y cuantitativa de VHC.

Se encontró que el 65% de la población respondió a la terapia administrada, como se observa en la fig.2.



De acuerdo a la respuesta al final del tratamiento se buscó información sobre la asociación de la respuesta con las variables de exposición como: género y genotipo (categóricas) y las bioquímicas con expresión numérica que incluyeron la edad, concentración de plaquetas, AST, ALT, con los cuales se calculó el score de FIB4, y la concentración de ferritina sérica basal al inicio de la terapia.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo en el cual se calcularon las principales medidas de tendencia central, como media, desviación estándar SD, e intervalo de confianza, de las principales variables estudiadas. Este se resume en el cuadro 1.

Cuadro 1. Medidas de tendencia central de las variables en los pacientes por grupo de respuesta

.VARIABLE /GRUPO	RESPUESTA A			SIN RESPUESTA A		
	TRATAMIENTO			TRATAMIENTO		
	MEDIA	SD	IC 95%	MEDIA	SD	IC 95%
EDAD	46.15	12.2	36- 53	51.06	9.93	43-61
FIB 4	3.44	2.56	1.21-5.46	3.47	2.35	1.65 - 5,42
FERRITINA	297.99	319.04	70-382	590.78	842.15	150-827
CV INICIAL	1021251	1243162		1565900	2610006	
SEXO	HOMBRE	MUJER		HOMBRE	MUJER	
	7 (35%)	13 (65%)		3 (20%)	12 (80%)	

Se aplicó la prueba t de student para varianzas iguales, se obtuvieron los siguientes resultados:

Respuesta de acuerdo a la edad. Se encontró que la media de edad para el total de pacientes fue de 50 años, con una desviación estándar de 11.41 años, se dividieron los datos de acuerdo a la variable dependiente que es la respuesta al final del tratamiento con peginterferon y ribavirina, lo que dio modificación en la media de edad, siendo para el grupo de pacientes que obtuvo respuesta al tratamiento menor en comparación con la media de edad de los pacientes que no respondieron, sin embargo el valor de P, no fue estadísticamente significativo, con una p de 0.198, como se observa en el cuadro 2.

Cuadro2. Respuesta de acuerdo a la edad.

Grupo	Número de pacientes	Media de edad	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	46.15	2.73	40.42 – 51.87	0.198
Sin respuesta	15	51.06	2.56	45.56 – 56.57	

Respuesta a tratamiento de acuerdo a concentración inicial de AST. La aspartato aminotransferasa es una de las enzimas utilizadas en el calculo del score de FIB4, esta se reporto al inicio de la terapia en todos los pacientes, y se encontró que la media de concentración fue mayor en el grupo de pacientes que respondieron a la terapia, con una media de 124,63 , (cuadro 3), sin una p significativa que permita establecer que a mayor concentración basal de la AST, habrá una mejor respuesta a la terapia.

Cuadro3. Respuesta de acuerdo a concentración de AST.

Grupo	Número de pacientes	Media de [AST]	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	124.63	31.25	59.20 – 190.06	0.312
Sin respuesta	15	89.73	13.05	61.72 – 117.73	

Respuesta a tratamiento de acuerdo a concentración de ALT. La ALT por tratarse de una enzima directamente relacionada con el daño hepático debería de tener una mayor asociación estadística con la infección por virus de hepatitis C, de igual forma a la AST, se encontró una media de 113,29 con intervalos de confianza bastante amplios que dan por resultado una p sin significancia estadística. Cuadro 4.

Cuadro 4. Respuesta de acuerdo a concentración de ALT.

Grupo	Número de pacientes	Media de [ALT]	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	113.29	36.65	36.58 – 190.00	0.464
Sin respuesta	15	84.66	11.74	59.48 – 109.84	

Respuesta de acuerdo a concentración de plaquetas. En la hoja de recolección de datos se refirió la cuenta de plaquetas inicial, destacando que no existió plaquetopenia en los pacientes, pues la media de concentración en ambos grupos fue de 172,45 – 178.86, con rangos mayores en los pacientes que no tuvieron respuesta al final del tratamiento, resultando una P value de 0,800. Cuadro 5.

Cuadro5. Respuesta de acuerdo a concentración de plaquetas

Grupo	Número de pacientes	Media de [plaquetas]	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	172.45	12.06	147.19 – 197.70	0.800
Sin respuesta	15	178.86	21.94	131.80 – 225.92	

Respuesta de acuerdo a FIB4. El FIB4, que permite estimar el grado de fibrosis en el hígado, resultó en valores que corresponden a fibrosis, cuando el score es menor a 1,45, se relaciona con un grado F0- F1, y para valores superiores a 3,25 corresponde a 3,44, en este caso ambos grupos tuvieron una media superior a 3,44, sin que no permite obtener significancia estadística. Ya que solo 30% de quienes respondieron tuvieron un FIB4, menor a 1,45, el resto correspondió a estadios de fibrosis más avanzada.

Cuadro 6. Respuesta de acuerdo a FIB4.

Grupo	Numero de pacientes	Media de FIB4	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	3.44	.573	2.24 – 4.64	0.976
Sin respuesta	15	3.47	.609	2.16 – 4.77	

Respuesta de acuerdo a concentración de ferritina sérica. Este biomarcador, presento niveles elevados, y muy heterogéneos en ambos grupos y a diferencia de lo reportado en la literatura, no se observó una relación directamente proporcional de mayor concentración y menor respuesta, con validez estadística.

Cuadro 7. Respuesta de acuerdo a concentración de ferritina.

Grupo	Número de pacientes	Media de [Ferritina]	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	297.995	71.34	148.67 -447.31	0.217
Sin respuesta	15	590.780	217.44	124.41 - 1057.15	0.217

Respuesta de acuerdo a carga viral inicial (CV). De acuerdo a lo obtenido en la determinación de PCR cuantitativo, se reportó que la media en la concentración de la carga viral no mostro diferencias que permitan establecer alguna asociación con la respuesta al final del tratamiento.

Cuadro8. Respuesta de acuerdo a carga viral.

Grupo	Número de pacientes	Media de CV.	Desviación estándar SD	Intervalo de confianza	P value
Con respuesta	20	1021251	277979.5	439433.3-1603069	0.464
Sin respuesta	15	1565900	673900.6	120526.9-3011273	

Análisis de respuesta tomando en cuenta variables categóricas. La distribución de los pacientes que participaron en el estudio, correspondió en su mayoría a mujeres (71,43%), que se distribuyó como se muestra en el cuadro 9.

Cuadro 9. Respuesta de acuerdo al sexo.

Grupo	Hombres	Mujeres	Total
Con respuesta	7	13	20
Frecuencia	35.00	65.00	100
%	70	52	57.14
Sin respuesta	3	12	15
Frecuencia	20.00	80.00	100
%	30.00	48.00	42.86
Total	10	20	35
	28.57	71.43	100.00
	100.00	100.00	100.00

P value: 0.458

Respuesta de acuerdo a genotipo. El genotipo que mejor respuesta tuvo a la terapia con peg interferón y ribavirina fue el genotipo 1b, con un 55% del total de los pacientes que respondieron, sin embargo al analizar su distribución en el grupo de no respuesta también tuvo la mayor presencia, en promedios muy similares.

Cuadro11. Respuesta de acuerdo a genotipo.

Grupo /genotipo	1a	1b	2a	Total
Con respuesta	3	11	6	20
Frecuencia	15	55	30	100
%	37.50	55.00	85.71	57.14
Sin respuesta	5	9	1	15
Frecuencia	33.33	60.00	6.67	100
%	62.50	45.00	14.86	42.86
Total	8	20	7	35
	22.86	57.14	20.00	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

P value: 0.195

Asociación de sexo por genotipo. Esta asociación permitió ver que no hay diferencia entre el sexo del paciente y el genotipo del cual es portador. Cuadro 12.

Cuadro12. Asociación entre sexo y genotipo.

Grupo /genotipo	1 ^a	1b	2 ^a	Total
Hombre	1	6	3	10
Frecuencia	10.00	60.00	30.00	100.00
%	12.50	30.00	42.86	28.57
Mujer	7	14	4	25
Frecuencia	28.00	56.00	16.00	100.00
%	87.50	70.00	57.14	71.43
Total	8	20	7	35
	22.86	57.14	20.00	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00

P value. 0.457

Asociación entre genotipo y carga viral inicial. Este análisis permitió ver que acuerdo a la carga viral y la distribución por genotipo, la mayor frecuencia de genotipo fue el 1b, y que este genotipo tuvo una menor carga viral, con un valor de p de 0.0025, que denota significancia estadística. Cuadro 13.

Cuadro13. Asociación de genotipo y carga viral.

Grupo /genotipo	Media	Desviación estándar SD	Frecuencia
1 ^a	3031875	3163335.1	8
1b	425022.6	473006.37	20
2	1594010	1479767	7
Total			35

El análisis de varianza entre los grupos reporta P value de 0.0025

En el análisis de regresión múltiple, para FIB4, y concentración de ferritina, ajustando respuesta con las variables de sexo, genotipo y carga viral inicial, se encontró que el valor de p es de 0,495 y la raíz cuadrada r2 es de 0.1340, es decir que cuantas veces por cada unidad de las variables de exposición se afectaría la respuesta al tratamiento, y para este caso, y las desviaciones estándar, no se reflejaría cambios en la repuesta

Cuadro 14. Análisis de regresión múltiple.

Respuesta	Coefficiente	SD	P value	Intervalo de confianza
Sexo	0.9578	0.1981	0.48	-.3095 - .5011
FIB4	0.0055	0.4002	0.14	-0.0763 – 0.0874006
Ferritina	0.0001	0.0001	0.74	-0.0002- 0.0004
Carga viral inicial	2.01e-08	4.71e-08	0.43	-.7.62e – 1.16e -07

Donde el valor de la P es: 0.495, y la raíz cuadrada es de: 0.1340.

Ferritina y genotipo.

Se realizó una comparación entre Ferritina y Genotipo (cuadro 15) con la prueba de Bonferroni, en la que se encontró una p de 0.05 de la asociación entre genotipo 1a, y ferritina, lo que establece que se encontraron niveles de ferritina séricos mayores en el genotipo 1a.

Cuadro 15.

Genotipo/ Ferritina	Media	Desviación estándar SD	Frecuencia
1a	874.06	1035.07	8
1b	290.01	380.80	20
2	289.82	198.92	7
Total			35

P value: es de 0.05

DISCUSIÓN.

La infección crónica por Virus de Hepatitis C, es un problema de salud pública que requiere un uso adecuado de los recursos de salud para optimizar el bienestar del paciente, en nuestro medio el tratamiento convencional con peg interferón y ribavirina es la única opción disponible al tratamiento y no esta exento de efectos secundarios aun cuando se realice una correcta selección de los pacientes a recibir tratamiento.

El presente estudio, centro sus objetivos en comprobar si los niveles elevados de ferritina sérica se asocian a menor respuesta al tratamiento con peg inteferon y ribavirina, y la utilidad del score FIB4, que es un parámetro no invasivo que permite evaluar el grado de fibrosis, ya que a mayor fibrosis existe menor respuesta al tratamiento.

Los resultados obtenidos en el análisis estadístico descriptivo de las diferentes variables dejo solo con valor de p (p value) significativo el genotipo y la carga viral inicial en la cual se encontró que el principal genotipo correspondió al genotipo 1b, y la respuesta por genotipo también correspondió al genotipo 1b, esta última ya sin significado estadístico, dejando abierto una línea de estudio, ya que el genotipo 1, suele tener tasas de respuesta menores a las obtenidas en este estudio, ya que en este se obtuvo respuesta en el 64% de los casos.

Otra observación importante fue al comparar por prueba de Bonferroni el genotipo y la concentración sérica de ferritina, en la cual se encontró una p de 0,05 para niveles elevados de ferritina y genotipo 1a, este genotipo tuvo una respuesta de 15 % del total de los pacientes que obtuvieron respuesta, siendo quizá en los pacientes con genotipo 1 en los que podría cobrar relevancia estadística, en el artículo de Giuseppe and cols, mencionan que los niveles de ferritina correlacionan significativamente con marcadores de hiperoxidación en pacientes con VHC, principalmente con genotipo 1b, los hallazgos de este estudio, establecen esta asociación con VHC 1a, y se requiere de una muestra mayor.

Lo anterior, se debe de validar con estudios más grandes y seguimientos estrechos de los diferentes parámetros bioquímicos durante la terapia farmacológica.

Con respecto al uso de métodos no invasivos para la estatificación de fibrosis el FIB4, es un score validado ya en diferentes hepatopatías, primero en hígado graso, y

posteriormente en hepatitis virales como VHB y VHC, en este último con cortes ya establecidos que están directamente relacionados con el grado de fibrosis, y esta última a mayor fibrosis menor respuesta a terapia en pacientes con VHC.

En nuestro estudio, solo un 30% de los pacientes con respuesta a la semana 48, se relacionó a FIB4 menor de 1,45, y quizá el factor más importante sea el recuento plaquetario y la edad del paciente, estos últimos muy similares en ambos grupos pero sin capacidad de ser reproducibles en toda la cohorte.

CONCLUSIONES.

La determinación de factores basales para estimar una respuesta al tratamiento convencional en pacientes con infección crónica por VHC, es un campo de estudio vigente, sobre todo ante el advenimiento de nuevas terapias que buscan mayores tasas de respuesta, menores efectos adversos y optimización de los recursos.

La aplicación de los biomarcadores: FIB4 y concentración basal de ferritina, no se validaron en la muestra estudiada.

Se requiere de seguimientos continuos durante la terapia, e inclusión de nuevas variables, para análisis mediante regresión múltiple que permita determinar el impacto que pueden tener en la respuesta a la terapia.

ANEXOS.

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.													
NUM. PACIENTE	REGISTRO- INICIALES	sexo	EDAD	AST	ALT	PLAQUETAS	FIB4	FERRITINA	GENOTIPO	CV INICIAL	LOGARITMO	RESPUESTA SEMANA 48	RESP
1	HEMC450304/30	1	64	92	87	106	5.95528	3300	1a	840,000	3.91	POSITIVO	1
2	RAPM771222	1	33	28	24	199	0.94779	67.5	1b	137,000	5.14	NEGATIVO	2
3	DUEG5812129/91	1	52	71	54	75	6.69890	1170	1a	1,500,000	6.18	POSITIVO	1
4	LOAP451225/91	1	68	34	19	97	5.46814	6.8	2	3,540,000	4.3	NEGATIVO	2
5	IAIA451001/20	1	65	156	87	152	7.15212	156	2b	2,080,000	6.32	NEGATIVO	2
6	PEFS570516/91	1	53	430	97	265	8.73198	430	2b	393,000	5.59	NEGATIVO	2
1	AAEM760305/10	2	34	382	68	234	6.73088	382	1b	89,600	4.95	NEGATIVO	2
8	FUIL641107/10	2	45	71	67	158	2.47045	246	1b	333,000	5.52	POSITIVO	1
9	MALE580925/20	1	50	25	17	213	1.42333	91.8	1b	122,000	5.09	POSITIVO	1
10	MAPM750516/20	1	36	486	775	208	3.02151	9.9	1b	8,430	3.93	NEGATIVO	2
11	OARA750322/10	2	35	61	68	116	2.23195	152	1b	1,260,000	6.1	POSITIVO	1
12	GAHM640922/30	1	52	113.7	115.9	96	5.72072	1420	1b	353,000	5.5	NEGATIVO	2
13	GABM451206/10	1	61	116	173	326	1.65024	1230	1B	393,000	5.59	POSITIVO	1
14	SAFL7902215/10	2	28	68	25	187	2.03636	433	1a	3,700,000	6.57	NEGATIVO	2
15	ROGJ570308/30	1	53	99	77	85	7.03472	43.2	1b	277,000	5.44	NEGATIVO	2
16	FOOG600222/20	2	51	102	104	160	3.18811	623	3a	3,540,000	6.55	NEGATIVO	2
17	GAMJ730429/50	2	60	90	135	142	3.27294	245	1b	89,522	4.9	NEGATIVO	2
18	LOGR620813/30	1	48	23	26	344	0.62940	451	1a	7,360,000	6.87	POSITIVO	1
19	LUSL610111/20	1	48	22	18	247	1.00770	74.5	1a	638,000	5.8	NEGATIVO	2
20	OIEG760512/10	2	33	35	69	228	0.60985	227	3a	2,070	3.32	NEGATIVO	2
21	OIJF601120/20	1	50	76	82	188	2.23213	827	1a	935,000	5.97	POSITIVO	1
22	OEFE751119/20	1	35	97	124	179	1.70324	388	1a	8,410,000	6.92	POSITIVO	1
23	RICD770929/20	1	34	42	72	160	1.05182	244	2a	1,020,000	6.01	NEGATIVO	2
24	MALM500315/90	1	61	133	151	128	5.15802	519	1b	111,000	5.05	NEGATIVO	2

25	COLX421204/30	1	61	197	148	182	5.42742	197	1b	313,000	5.5	POSITIVO	1
26	CAMN711023/30	1	36	28	20	152	1.48287	349	1a	872,000	5.9	NEGATIVO	2
27	GADL670604/20	1	41	16	20	139	1.05530	15.3	1b	90,700	4.96	POSITIVO	1
28	AAOA670812/20	1	43	143	81	292	2.33980	11.6	1b	1,010,000	6	POSITIVO	1
29	OEPL480622/10	2	62	148	99	186	4.95819	342	2b	583,000	5.7	POSITIVO	1
30	AIPR430423/91	1	63	82	120	94	5.01691	290	1B	295,000	5.47	POSITIVO	1
31	PASJ670512/10	2	38	128	219	130	2.52830	300	1B	750,000	6.1	NEGATIVO	2
32	MOMA520227/20	1	56	128	104	85	8.26918	150	1B	43,800	4.64	POSITIVO	1
33	HEVR701207/20	1	40	33	32	253	0.92231	70	1B	64,400	4.81	NEGATIVO	2
34	ROVM650201/40	2	42	47	83	178	1.21727	60	1B	1,100,000	6.05	NEGATIVO	2
35	AAHG500424/91	1	58	36	75	148	1.62906	300	1B	1,660,000	6.22	NEGATIVO	2

Bibliografía.

1. Kuo, G ChooQL, An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of non A, non B hepatitis. *Science*, 1989; 244:362
2. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *ProcNatlAcadSci USA*, 1991;88:2452-
3. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L.Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. Harrison 16 Ed. Principios de medicina interna
4. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17): 2436-2441
5. ValdespinoJL, Conde – González CJ, Olais - Fernández G, Palma O, Kersenobich D, , Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿ un problemas de salud pública emergente ? *Salud pública de México* 2007; 49 supl 3: S395 – S 403
6. Maher L, Li J, Jalaludin B, et al. High hepatitis C incidence in new injecting drug users: A policy failure? *Aust N Z J Public Health* 2007;31:30–5
7. Minola E, Baldo V, Baldovin T, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis C virus infection. *Eur J Epidemiol*2006;21:293–7.
8. Strader Et Al – AASLD, Practice Guideline, Diagnosis, Management and Treatment of Hepatitis C, *Hepatology* 2004; 39: 1148
9. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al, Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome, *Nat Med* 2005; 11 (7): 791 – 6
10. KnodellRG, Ishak KG, BlacckWC, ChenTS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numericalscoringsystemforassessinghistologicalactivity in asymptomaticchronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-35.
11. Sandrin L, Fourquet B, HasquenophJM *et al.* Transientelastography: a new noninvasivemethodforassessment of hepatic fibrosis. *UltrasoundMed Biol*2003; 29(12): 1705–1713.
12. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V *et al.* Accuracy of liverstiffnessmeasurementforthe diagnosis of cirrhosis in patientswithchronicliverdiseases. *Hepatology*2006; 44(6): 1511–1517
13. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J *et al.* Diagnosis of cirrhosisbytransientelastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*2006; 55(3): 403–408.
14. Castera L, Vergniol J, Foucher J *et al.* Prospectivecomparison of transientelastography, Fibrotest, APRI, and liverbiopsyfortheassessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*2005; 128(2): 343–350.
15. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K *et al.* Noninvasiveevaluation of hepatic fibrosis usingserumfibroticmarkers, transientelastography (FibroScan) and real-time tissueelastography. *Intervirolgy*2008; 51(Suppl 1): 27–33.
16. Williams AL, HoofnagleJH. Ratio of serumaspartatetoalanineaminotransferase in chronic hepatitis. Relationshipto cirrhosis. *Gastroenterology*1988; 95(3): 734–739.
17. WaiCT, GreensonJK, Fontana RJ *et al.* A simple noninvasiveindex can predictbothsignificant fibrosis and cirrhosis in patientswithchronic hepatitis C. *Hepatology*2003; 38(2): 518–526.
18. LinZH, XinYN, Dong QJ *et al.* Performance of theaspartateaminotransferase-to-platelet ratio indexforthestaging of hepatitis C-related fibrosis: aupdated meta-analysis. *Hepatology*2011; 53(3): 726–736.

19. Lin TJ, Liao LY, Lin CL, Chang TA, Liu SO. Hepatic iron influences responses to combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;55:1412-15.
20. Lange CM, Kutalik Z, Morikawa K, Bibert S, Cerny A, et al. Serum ferritin levels are associated with a distinct phenotype of chronic hepatitis C poorly responding to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy. *Hepatology*. 2012;55:1038-47.
21. De Melo CE, et al. Basic aspects of the treatment of hepatitis C. *Mechanisms of Action of Interferon*
22. Alpha and Ribavirin and the Bases of Individualization *BJID* 2007; 11 Supplement 1 (October)
23. Bailon P., Palleroni A., Schaffer C.A., et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. *Bioconjug Chem* 2001;12(2):195-202.
24. Feld J.J., Hoofnagle J.H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005;436(7053):967-72