



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del
Estado**

Hospital Regional 1° de Octubre

Tesis

**Marcadores inflamatorios como predictores de respuesta viral
sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de
Hepatitis C**

Que para obtener el:

Título de Especialista

En:

Medicina Interna

Presenta:

Dra. Alejandra Madeleine Mijangos Trejo

Asesores de Tesis:

Dra. Nancy María del Carmen García Casarreal

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen

Facultad de Medicina

México, Ciudad de México. Octubre de 2021

RPI 060.2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del
 Estado**

Hospital Regional 1° de Octubre

Tesis

**Marcadores inflamatorios como predictores de respuesta viral
 sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de
 Hepatitis C**

Que para obtener el:

Título de Especialista

En:

Medicina Interna

Presenta:

Dra. Alejandra Madeleine Mijangos Trejo

Asesores de Tesis:

Dra. Nancy María del Carmen García Casarreal

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen

Facultad de Medicina

México, Ciudad de México. Octubre de 2021

RPI 060.2021



Aprobación de tesis

Dra. Celina Trujillo Esteves
Coordinadora de Enseñanza e Investigación

Dr. Miguel Martin Acuña Lizama
Jefe de Investigación

Dra. Nancy María del Carmen García Casarreal
Asesor de tesis

Dr. Jesús Alejandro Ibarra Guillen
Profesor Titular del curso de Medicina Interna /Asesor de tesis

Dedicatoria

A mis padres, por los esfuerzos y sacrificios que realizaron para forjar en mí el espíritu de lucha, su apoyo incondicional y su amor sincero; ya que sin ellos el camino habría sido más difícil. Gracias por estar tan cerca a pesar de la distancia.

A mis hermanos, por animarme y motivarme a lo largo de este arduo camino; se han convertido en mi motivación más grande para seguir adelante.

A mi asesora de tesis, la Dra. Nancy, por la confianza, el tiempo y la paciencia dedicada, así como las armas que me otorgó para poder concluir este proyecto, pero sobre todo por el apoyo siempre brindado.

A mis maestros, especialmente al Dr. Alejandro Ibarra, por los conocimientos y experiencias que me transmitió a mí y a mis compañeros a lo largo de nuestra residencia médica, sembrando en nosotros la inquietud de ser mejores.

Al Dr. Vicente Rosas, por haber creído en mi desde el principio y haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, sin él este trabajo no hubiera visto la luz.

A mis compañeros de residencia, por haber recorrido conmigo cada momento difícil y hacer que el camino fuera menos tortuoso.

A todas las personas que de alguna manera apoyaron este proyecto, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

A mis amigos, por las lágrimas y alegrías que juntos compartimos.

Al Hospital Regional 1° de Octubre, por el calor de hogar que me brindó durante estos 4 años.

Y a todos, gracias por estar ahí.

INDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES	13
Virus de hepatitis C	13
Transmisión	14
Historia natural de la enfermedad	14
Diagnóstico	15
Tratamiento	15
Sofosbuvir/velpatasvir	16
Definiciones de las respuestas de tratamiento	17
Marcadores no invasivos de severidad de hepatitis C crónica	17
Elastografía transitoria	19
Índice APRI	20
Índice Forns	20
Relación plaqueta-linfocito y relación neutrófilo-linfocito	20
CHILD-PUGH score	22
Puntaje MELD	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
JUSTIFICACIÓN	23
HIPÓTESIS	24
OBJETIVO	24
Objetivo general	24
Objetivos específicos	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	26
Criterios de eliminación	26
RESULTADOS	33
DISCUSION	37
CONCLUSIÓN	39

REFERENCIAS..... 39
ANEXO 1..... 44

RESUMEN

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Antes, los tratamientos contra el VHC se usaban con poca frecuencia debido a los efectos secundarios y la modesta eficacia; sin embargo, recientemente se han descubierto nuevas terapias seguras, tolerables y curativas.

Algunos parámetros como la relación neutrófilo-linfocito (NLR) y la relación plaqueta-linfocitos (PLR) pueden servir como factores de riesgo independientes en diversas enfermedades. Se ha demostrado que los valores de estos índices en pacientes con cirrosis relacionada con el VHC fueron significativamente más altos que en pacientes con VHC crónico y controles sanos.

Objetivo: Evaluar la capacidad de los marcadores inflamatorios para predecir respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas de terminado el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por virus de hepatitis C.

Material y métodos: Estudio cohorte, observacional, retrospectivo y analítico con revisión de expedientes clínicos de pacientes con infección por VHC que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en el Hospital Regional 1º de Octubre de enero de 2018 a diciembre del 2019 realizándose un análisis estadístico descriptivo.

Resultados: No se encontró correlación de NLR y PLR con la RVS (p: 0.15 y 0.23 respectivamente). Sin embargo, el índice de APRI obtuvo una p: 0.00.

Conclusión: Por el momento, NLR y PLR no tienen las bases suficientes para ser usados como predictores de RVS.

Palabras clave: sofosbuvir, velpatasvir, Hepatitis C, marcadores

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus (HCV) infection is an important cause of chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Previously, HCV treatments were used infrequently due to side effects and modest efficacy; however, new safe, tolerable and curative therapies have recently been discovered.

Some parameters such as the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-lymphocyte ratio (PLR) can serve as independent risk factors in various diseases. The values of these indices in patients with HCV-related cirrhosis have been shown to be significantly higher than in patients with chronic HCV and healthy controls.

Objective: To evaluate the ability of inflammatory markers to predict sustained viral response (SVR) at 12 weeks after the end of treatment with sofosbuvir / velpatasvir in patients with hepatitis C virus infection.

Material and methods: Cohort, observational, retrospective and analytical study with review of clinical records of patients with HCV infection who received treatment with sofosbuvir / velpatasvir from January 2018 to December 2019 at Hospital Regional 1º de Octubre, performing a descriptive statistical analysis.

Results: No correlation of NLR and PLR with SVR was found (p: 0.15 and 0.23 respectively). However, the APRI index obtained a p: 0.00.

Conclusion: At the moment, NLR and PLR do not have sufficient bases to be used as predictors of SVR.

Key words: sofosbuvir, velpatasvir, Hepatitis C, markers

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular.¹ La prevalencia global estimada del VHC en 2015 fue 1.0% y se calculó que en el año 2016 solamente el 20% de personas, que se estimó que estaban infectadas, fueron diagnosticadas.²

La mayoría de los casos de infección por VHC ocurren en países en desarrollo, mientras que China representa el mayor número de casos de infección por VHC en términos de números absolutos.³ A nivel mundial, el 80% de todas las infecciones por VHC ocurren en 31 países, y seis países (China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia) representan más del 50% de todas las infecciones.²

El VHC es un virus de ARN monocatenario de la familia Flaviviridae. Hay 7 genotipos principales y hasta 100 subtipos identificados.¹ La investigación a principios de la década de 1990 se centró en diseccionar la expresión génica del VHC y caracterizar los productos génicos.⁴

Sus características virológicas y otros factores genéticos del huésped pueden afectar la progresión de la enfermedad de un individuo, la capacidad para eliminar el virus de forma espontánea y la respuesta al tratamiento.¹

Los procedimientos de atención médica inseguros y el uso de drogas inyectables fueron las principales causas de nuevas infecciones por VHC, y representaron la mayor parte de las 1.75 millones de nuevas infecciones en 2015.⁵

La transmisión del VHC generalmente requiere la exposición percutánea directa a la sangre a través de transfusiones sanguíneas, administraciones parenterales relacionadas con la atención de la salud o uso de drogas inyectables. A su vez se ha reportado la transmisión sexual y vertical.^{2,6}

Aquellos pacientes que tienen infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), adictos a drogas vía intravenosa o intranasal, o las comunidades carcelarias tienen un riesgo significativamente mayor de estar coinfectados con el virus de la hepatitis C.^{2,7}

Entre los factores de riesgo para adquirir la infección encontramos también practicarse tatuajes, piercing, perforaciones, acupuntura, manicure o podología con instrumentos no esterilizados y que estén contaminados; así como tratamiento o extracciones dentales sin las condiciones de higiene adecuadas. Se debe tener en cuenta que el contagio del VHC puede ocurrir incluso en los hospitales por hemodiálisis, uso de viales multidosis, cirujano infectado por el VHC o endoscopia con toma de biopsia.⁷

Por todo lo anterior, es importante tener en cuenta que el cribado de los suministros de sangre, las inyecciones seguras, la reducción de los medicamentos parenterales innecesarios, la capacitación del personal y el manejo adecuado de los desechos previenen la transmisión iatrogénica.²

Después de la exposición, se presenta una hepatitis aguda con ictericia en aproximadamente el 20% de las personas, aunque la hepatitis fulminante es rara y ocurre en menos del 1% de las personas. La mayoría de los individuos desarrollan infección crónica después de la exposición al VHC. El ARN del VHC generalmente es detectable en 2 semanas y los anticuerpos anti-VHC en las 12 semanas posteriores a la exposición al VHC.⁸

La OMS recomienda que las pruebas serológicas para el VHC se ofrezcan a individuos en una población con alta prevalencia o a aquellos con factores de riesgo.⁹ El diagnóstico de laboratorio de la infección crónica por el VHC requiere el uso de dos tipos de pruebas: Inmunoensayos enzimáticos de anticuerpos de inmunoglobulina G (anti HCV) y pruebas de ácido nucleico (NAT). La prueba del VHC debe iniciarse con una prueba de anticuerpos anti-VHC.¹⁰

En cuanto al tratamiento, la OMS publicó sus primeras recomendaciones en el año 2014 y realizó una actualización de las mismas en 2016.⁵ La recomendación es que todas las personas infectadas sean tratadas; las únicas excepciones a esta recomendación son las personas con una esperanza de vida de 1 año o menos y aquellas cuya enfermedad no es remediable a pesar de la terapia antiviral o un trasplante hepático.²

Históricamente, el pilar de la terapia contra el VHC habían sido los regímenes basados en interferón y ribavirina, que se usaban con poca frecuencia debido a los

efectos secundarios y la modesta eficacia; sin embargo, recientemente se han descubierto nuevas terapias seguras, tolerables y curativas; lo antes mencionado ha cambiado considerablemente la evolución clínica, el control y el manejo del VHC.¹

Una nueva clase de medicamentos, denominados antivirales de acción directa (AAD), han transformado el tratamiento del VHC, con regímenes que pueden administrarse durante un período breve, lo que da como resultado tasas de curación superiores al 90%.⁹

El objetivo principal de la terapia es lograr una carga viral del ARN del VHC indetectable, o una RVS (respuesta viral sostenida) de 12 a 24 semanas después de terminada la terapia. El tratamiento con Sofosbuvir/velpatasvir es un régimen pangénotípico efectivo, con experiencia y datos de respaldo de una serie de estudios. El régimen de AAD elegido depende principalmente de los datos virológicos disponibles, la accesibilidad y el costo.²

Los problemas comunes que conducen a un acceso limitado al tratamiento incluyen inquietudes sobre seguridad de los mismos, poca educación en salud y falta de atención médica constante. Además, los pacientes pueden tener problemas de salud contrapuestos, como enfermedades mentales, comorbilidades, abuso de sustancias y falta de apoyo social.¹¹

Recientemente, algunos parámetros obtenidos o calculados por los análisis de sangre de rutina, incluido el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW), relación neutrófilo-linfocito (NLR) y la relación plaqueta-linfocitos (PLR) pueden servir como factores de riesgo independientes en diversas enfermedades. Hay pocos artículos en la literatura sobre la relación entre los parámetros previamente mencionados y la infección por virus de hepatitis C.³

En el año 2016 se realizó un estudio donde se concluyó que los valores de RDW, PLR, AAR, el índice de APRI y el índice de FIB-4 en pacientes con cirrosis por VHC fueron significativamente más altos que en pacientes con VHC crónico y controles sanos.³

ANTECEDENTES

Virus de hepatitis C

El VHC (virus de hepatitis C) se descubrió en 1989. Es un virus de ARN monocatenario de la familia Flaviviridae. Hay 7 genotipos principales y hasta 100 subtipos identificados. El proceso de replicación del VHC es propenso a errores, lo que resulta en virus variantes conocidos como quasiespecies. Estas características virológicas y otros factores genéticos del huésped pueden afectar la progresión de la enfermedad de un individuo, la capacidad de eliminar el virus espontáneamente y la respuesta al tratamiento. ^{1,4}

La prevalencia global estimada del VHC en 2015 fue 1.0%, se calcula que 1.75 millones de nuevas infecciones por VHC ocurrieron en todo el mundo en ese año. Además, el acceso a pruebas de hepatitis es limitado, por lo que aproximadamente el 20% de las personas infectadas con el VHC han sido diagnosticadas. ⁵

Los datos epidemiológicos en México, provenientes de la Encuesta Nacional de Salud 2000, indicaban una seroprevalencia de VHC de 1.4% en población de 20 a 79 años. Sin embargo, los resultados de la encuesta nacional de salud del 2012 estimaron una seroprevalencia de VHC de 0.27%. En México, el genotipo 1 es el más común, con una frecuencia reportada de 54 a 75% del total de las infecciones.⁶ No existen estudios directos sobre incidencia de la enfermedad; sin embargo, si calculáramos en forma indirecta la incidencia en México dividiendo la prevalencia entre la duración de la enfermedad, tomando en cuenta que ésta durara 20, 30 o 40 años, el número de casos nuevos por año en el país se estimaría en 35 000, 23 300 o 17 500.⁷

Aproximadamente 50% de las cirrosis hepáticas son debidas a hepatitis virales crónicas por virus C y B.

Se ha visto que la mortalidad por cirrosis hepática en México varía entre 11.6 a 47.4 por 100 000 habitantes, con la mayor mortalidad en el área central del país. El promedio de edad es de 50.3 ± 12.0 años.⁷

Transmisión

El modo principal de transmisión del VHC es la sanguínea, por lo que, el uso de drogas inyectables es particularmente importante para la transmisión del VHC en todo el mundo. A partir de 1992 en los Estados Unidos se empezaron a hacer pruebas de detección de VHC en productos sanguíneos, por lo que la transmisión asociada a la transfusión disminuyó. La transmisión vertical puede ocurrir en 6% de los bebés nacidos de madres infectadas por el VHC y la transmisión puede ser el doble de probable en bebés nacidos de madres con altas cargas virales y/o con coinfección con VIH. La transmisión sexual también es posible, aunque generalmente ineficiente.^{1,2}

Dentro de los factores de riesgo para adquirir la infección encontramos el antecedente de tatuajes, piercing, perforaciones, acupuntura, manicure o podología con instrumentos no esterilizados y que estén contaminados; así como tratamiento o extracciones dentales sin las condiciones de higiene adecuadas.⁷

El contagio del VHC puede ocurrir incluso por hemodiálisis, uso de viales multidosis, cirujano infectado por el VHC o endoscopia con toma de biopsia.^{2,7}

Historia natural de la enfermedad

Aproximadamente el 75-80% de los individuos desarrollan infección crónica después de la exposición al VHC. La resolución espontánea puede ocurrir en un 15-45% de las personas y generalmente sucede en los primeros 6 meses después de la exposición.⁸

La cirrosis y la descompensación hepática, que tiene un riesgo anualizado de 2 a 5%, puede desarrollarse como resultado de una infección crónica por el VHC. 15-20% de las personas con enfermedad hepática mueren durante el primer año después de la descompensación.^{2,8}

Los síntomas de la hepatitis C aguda incluyen ictericia, náuseas, dolor abdominal y síntomas similares a los de la gripe. En la mayoría de los individuos, el ARN del VHC generalmente es detectable en 2 semanas y los anticuerpos anti-VHC en las 12 semanas posteriores a la exposición al VHC. La hepatitis C crónica se define

como la persistencia de ARN de VHC en la sangre durante más de 6 meses después del inicio de la infección aguda.⁸

Diagnóstico

Las pautas de la OMS recomiendan que las pruebas serológicas para el VHC se ofrezcan a individuos en una población con alta prevalencia de VHC o a aquellos que tienen antecedentes de exposición al riesgo de VHC.⁹ El diagnóstico de laboratorio de la infección crónica por el VHC requiere el uso de dos tipos de pruebas: Inmunoensayos enzimáticos de anticuerpos de inmunoglobulina G (anti HCV) y pruebas de ácido nucleico (NAT). La prueba del VHC debe iniciarse con una prueba de anticuerpos anti-VHC. Las personas sin factores de riesgo para el VHC y un anticuerpo anti-VHC no reactivo no requieren otra prueba adicional. Un anticuerpo anti-VHC reactivo requiere confirmación con una prueba de ácido nucleico (NAT) del VHC para determinar la presencia de ARN del VHC y la infección actual por el VHC. Las personas con un anticuerpo anti-VHC reactivo y un NAT positivo contra el VHC están infectadas con el VHC. Una persona con un anticuerpo anti-VHC reactivo y un VHC negativo NAT no tiene infección por VHC; esto puede representar: resolución espontánea de una infección previa, respuesta virológica sostenida (RVS) después del tratamiento contra el VHC o un resultado falso positivo de anticuerpos anti-VHC.^{1,10}

Tratamiento

El objetivo principal de la terapia es lograr una carga viral del ARN del VHC indetectable, o una RVS (respuesta viral sostenida) de 12 a 24 semanas después de terminada la terapia. Se recomienda que todas las personas infectadas y sin tratamiento previo sean tratadas. Las únicas excepciones a esta recomendación son las personas con una esperanza de vida de 1 año o menos y aquellas cuya enfermedad no es remediable a pesar de la terapia antiviral o un trasplante hepático.²

Los primeros antivirales de acción directa (DAA) aprobados fueron telaprevir y boceprevir en 2011 para el tratamiento de la infección por el genotipo 1 del VHC. El

uso de telaprevir y boceprevir con interferón pegilado (PegIFN) asociado o no a ribavirina (RBV) condujo al logro de tasas de RVS en 65% -75% de pacientes con el genotipo 1 del VHC. Desafortunadamente, esta mejora en la RVS se asoció con un aumento en efectos secundarios y costo.¹¹

A partir de mayo de 2018, la FDA aprobó 13 antivirales de acción directa (DAA) de cuatro clases y varios DAA de combinación de dosis fija para el tratamiento de personas con infección por VHC. Las cuatro clases de DAA abarcan: inhibidores de la NS3/4A (proteasa), inhibidores de la NS5A, Inhibidor de la polimerasa NS5B (análogo de nucleótido) y el inhibidor de la polimerasa NS5B (análogo no nucleósido).¹²

Los inhibidores de la NS3/4A incluyen glecaprevir, voxilaprevir, grazoprevir, paritaprevir y simeprevir. En el grupo de los inhibidores de la NS5A están el daclatasvir, velpatasvir, ledipasvir, ombitasvir, pibrentasvir y elbasvir. El sofosbuvir es un inhibidor de la polimerasa NS5B (análogo de nucleótido) y el dasabuvir es un análogo no nucleósido.¹²

Hay regímenes de tratamiento pangénóticos recomendados por la OMS.¹²

Para adultos sin cirrosis, se puede usar:

- Sofosbuvir / velpatasvir por 12 semanas.
- Sofosbuvir / daclatasvir por 12 semanas.
- Glecaprevir / pibrentasvir por 8 semanas.

Para adultos con cirrosis compensada, se puede utilizar:

- Sofosbuvir / velpatasvir por 12 semanas.
- Glecaprevir / pibrentasvir por 12 semanas.
- Sofosbuvir / daclatasvir por 24 semanas.
- Sofosbuvir / daclatasvir por 12 semanas.¹²

Sofosbuvir/velpatasvir

Es un régimen pangénótico efectivo, con experiencia y datos de respaldo de una serie de estudios.⁵ Fue aprobado por la FDA en 2016. En ensayos clínicos, se asocia con una buena eficacia en infecciones con genotipos 1-6, coinfección por VIH / VHC y personas con cirrosis compensada o descompensada.^{11,12} El 95–100%

de los pacientes con infecciones de genotipo 1–6 que recibieron sofosbuvir y velpatasvir lograron RVS a las 12 semanas.^{2,13}

Definiciones de las respuestas de tratamiento

- Baja carga viral (BCV): < 400.000 UI/mL.
- Alta carga viral (ACV): > 400.000 UI/mL.
- Respuesta viral rápida (RVR): No detectable después de 4 semanas de tratamiento.
- Respuesta viral temprana (RVT): No detectable (< 50 UI/mL) después de 12 semanas de tratamiento.
- Respuesta nula (RN): Disminución menor de 2 log₁₀ (UI/mL) a partir de la línea de base después de 12 semanas de tratamiento.
- Respuesta viral tardía (RVTard): Disminución de más de 2 log₁₀ (UI/mL), detectable después de 12 semanas de terapia.
- Respuesta viral retardada (RVRet): Disminución de más de 2 log₁₀ No detectables después de 24 semanas de tratamiento.
- Respuesta viral sostenida (RVS): La ausencia persistente del VHC por lo menos 12 semanas después de un tratamiento completo.
- Respuesta parcial (RP) o no respuesta parcial: Disminución de más de 2 log₁₀ a partir de línea de base a las 12 semanas de terapia; pero detectable a las 24 semanas.
- Brote/ aparición del virus (BT): Reparición en cualquier punto durante el tratamiento después de una respuesta viral.^{14, 15}

Marcadores no invasivos de severidad de hepatitis C crónica

La biopsia hepática se considerada “estándar de oro” para el estadiaje de la fibrosis hepática, aunque no está exenta de complicaciones. Por este motivo se han buscado otros métodos diagnósticos de fácil ejecución y reproducción, específicos, sensibles, baratos y seguros, basados en determinaciones serológicas sencillas que han demostrado ser útiles en la valoración del grado de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica.¹⁶

En la hepatitis C crónica, se deben utilizar métodos no invasivos en lugar de una biopsia hepática para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática antes de la terapia. La medición de la rigidez hepática se puede utilizar para evaluar la fibrosis hepática y la presencia de hipertensión portal. Se deben tener en cuenta los factores que pueden afectar negativamente su rendimiento, como la obesidad, los niveles altos de ALT o las pruebas posprandiales. También se pueden aplicar paneles bien establecidos de biomarcadores de fibrosis.¹⁷

Algunos métodos no invasivos, como la relación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AAR), el índice de la relación de aspartato aminotransferasa- plaquetas (APRI) e índice de fibrosis basado en cuatro elementos (FIB-4), se han utilizado para evaluar la gravedad de la hepatitis C crónica.³

En países de ingresos bajos y medianos, así como en entornos donde el tratamiento se expande fuera de las clínicas especializadas, el índice de relación de aspartato aminotransferasa a plaquetas (APRI) y fibrosis-4 (FIB4) generalmente están disponibles, son simples y baratos, y la información que brindan es confiable. En particular, no se deben utilizar herramientas no invasivas para evaluar la etapa de fibrosis después de la terapia, ya que no son confiables en este entorno.¹⁷

Entre los métodos no invasivos se consideran como los más utilizados y validados el APRI (un índice gratuito no patentado) y el FibroTest (una prueba patentada que no está ampliamente disponible). Una revisión sistemática que incluye 172 estudios realizados en hepatitis C informó una mediana de AUROC de 0,79 y 0,86 para FibroTest y de 0,77 y 0,84 para APRI, para fibrosis significativa y cirrosis, respectivamente.^{18,19}

En el estudio independiente más grande (1370 pacientes con hepatitis viral; 913 pacientes con hepatocarcinoma y 284 pacientes con virus de hepatitis C), que comparó prospectivamente las pruebas patentadas ampliamente utilizadas (FibroTest, FibroMeter y HepaScore) con la prueba no patentada (APRI), los valores AUROC para la fibrosis significativa osciló entre 0,72 y 0,78 sin diferencias significativas entre las puntuaciones.^{18,20}

Recientemente, algunos parámetros obtenidos o calculados por los análisis de sangre de rutina, incluido el ancho de distribución de glóbulos rojos (RDW), relación

neutrófilo-linfocito (NLR) y la relación plaqueta-linfocitos (PLR) pueden servir como factores de riesgo independientes en diversas enfermedades.³

En un estudio del año 2016, Qitian He et al. (3) Demostraron que los valores de RDW, PLR, AAR, el índice de APRI y el índice de FIB-4 en pacientes con cirrosis relacionada con el VHC fueron significativamente más altos que en pacientes con VHC crónico y controles sanos (todos $P < 0.001$). El área bajo la curva de RDW para predecir la cirrosis fue de 0.791.³

La combinación de biomarcadores sanguíneos o la combinación de la medición de la rigidez del hígado y un análisis de sangre mejoran la precisión. Puede ser necesaria una biopsia hepática en casos de etiologías mixtas conocidas o sospechadas (por ejemplo, síndrome metabólico, alcoholismo o autoinmunidad).¹⁷

Elastografía transitoria

La fibrosis hepática se puede estadificar mediante ecografía unidimensional con elastografía transitoria (FibroScan (R), Echosens, París, Francia), que mide la velocidad de una onda de corte elástica de baja frecuencia (50 Hz) que se propaga a través del hígado. Esta velocidad está directamente relacionada con la rigidez del tejido, llamado módulo elástico. Cuanto más rígido es el tejido, más rápido se propaga la onda de corte. La elastografía transitoria puede considerarse el estándar no invasivo para la medida de severidad de enfermedad hepática.¹⁸

Se realiza en un paciente en decúbito supino, con el brazo derecho elevado para facilitar el acceso al lóbulo hepático derecho. La punta de la sonda se pone en contacto con la piel intercostal con gel de acoplamiento en el espacio intercostal 9 al 11 al nivel donde se realizaría una biopsia de hígado. El operador, asistido por una imagen de tiempo-movimiento, localiza una porción del hígado de al menos 6 cm de profundidad y libre de grandes estructuras vasculares. A continuación, el operador presiona el botón de la sonda para iniciar las mediciones ("disparos").^{18, 21} Los resultados se expresan en kilopascales (kPa) y oscilan entre 1,5 y 75 kPa con valores normales alrededor de 5 kPa, más altos en hombres y en pacientes con índice de masa corporal (IMC) bajo o alto (distribución en forma de U).^{18, 22}

Aunque el análisis con elastografía tiene una excelente concordancia entre observadores e intraobservadores (con un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,98), su aplicabilidad no es tan buena como la de los biomarcadores séricos.¹⁸

Índice APRI

El índice APRI (Alanine Spartate Transferase (AST) to Platelet Ratio Index) presenta un elevado valor de predicción de fibrosis hepática y de cirrosis, con un valor predictivo negativo (VPN) de fibrosis del 86% para aquellos pacientes con índice <0,5 y valor predictivo positivo (VPP) para fibrosis del 88% para los que presentaban un índice >1,5.^{16, 23}

Índice Forns

El índice de Forns (edad, gamma-glutamyl-transferasa, colesterol, plaquetas y protrombina) ofrece un VPN de ausencia de fibrosis del 96%, y un VPP del 66%.^{16,24}

Relación plaqueta-linfocito y relación neutrófilo-linfocito

Las plaquetas son fragmentos celulares sin núcleo derivados de los megacariocitos. Su función hemostática y protrombótica ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, su función proinflamatoria ha sido abordada recientemente.²⁵

Las plaquetas son ricas en agentes proinflamatorios y son capaces de liberar micropartículas altamente activas, además están íntimamente involucradas en el desarrollo y la perpetuación de diversas enfermedades.^{26,27} Algunos estudios in vitro e in vivo han aclarado que las plaquetas pueden regular las interacciones celulares y contribuir a las enfermedades inmunitarias, inflamatorias y trombóticas. Las plaquetas circulantes pueden interactuar con los eritrocitos, neutrófilos y linfocitos en la luz del vaso en los sitios de daño vascular.^{25,27} La interacción de las plaquetas con los linfocitos T, mediada por la P-selectina, reduce la proliferación de linfocitos, lo que resulta en una disminución de las citocinas proinflamatorias, como el interferón alfa (IFN- α), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina (IL) -17, y un aumento de las citocinas antiinflamatorias, como la IL-10.²⁷

Últimamente, el PLR se ha convertido en un marcador de laboratorio para predecir diversas enfermedades neoplásicas, protrombóticas y metabólicas. Los cambios en este parámetro se correlacionan positivamente con otros marcadores de inflamación sistémica, particularmente con NLR (relación neutrófilo-linfocito). PLR predice mejor los resultados clínicos en pacientes con inflamación sistémica que el recuento de plaquetas o linfocitos. Cabe destacar que la magnitud de la hipercortisolemia inducida por el estrés con la posterior liberación de plaquetas en el torrente sanguíneo y la linfopenia transitoria influyen en el grado de elevación de PLR a través de numerosos estados de enfermedad proinflamatoria y protrombótica.^{27,28}

Si hablamos de los neutrófilos podemos decir que son fagocitos inmaduros y de vida media corta. Tienen capacidad de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios.²⁵

Los neutrófilos interactúan con el endotelio liberando diversas proteínas de sus gránulos que generan señales moleculares que reclutan y activan otras células inflamatorias. Además, los leucotrienos, que son parte de su arsenal, se caracterizan por poseer una importante capacidad quimiotáctica. Lo anterior desencadena un efecto inmunorregulador importante.²⁹

El valor predictivo del índice neutrófilo-linfocito es comparable a otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleucina (IL-6) en la detección de inflamación subclínica y la disfunción endotelial en diversos estudios clínicos, tiene varias ventajas sobre otros marcadores inflamatorios debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, confiabilidad y fácil detección de laboratorio.³⁰

En el año de 1995, Goodman et al. publican uno de los primeros usos clínicos del NLR en humanos como marcador de apendicitis aguda: un NLR ≥ 3.5 tuvo una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad que el número absoluto de leucocitos.³¹

Se ha identificado que los valores normales de NLR en un adulto no geriátrico y en una población con buena salud está entre 0.78 y 3.53.³²

En el año de 2016, Xianchun Meng et al. realizan un estudio donde se observó que pacientes con cirrosis relacionada con el VHC y carcinoma hepatocelular relacionado con el VHC tenían PLR en valores más bajos (61 ± 31 y 51 ± 23) que los controles sanos (115 ± 23). Además, un aumento de PLR en pacientes con hepatocarcinoma indicó una buena respuesta virológica, y un PLR estable o una tendencia a la baja en el valor de PLR podría predecir que no se logrará una respuesta virológica rápida en la semana 4, e incluso una respuesta virológica sostenida en la semana 72. Por lo anterior concluyen que el PLR está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad en pacientes con enfermedad hepática relacionada con el VHC y la monitorización continua dinámica del PLR contribuirá a la vigilancia de la enfermedad, con una tendencia creciente a predecir una buena respuesta virológica. En el caso del NLR, no se logró observar cambios importantes en la evolución de los pacientes con cirrosis por VHC.³³

CHILD-PUGH score

La clasificación de Child-Pugh es una modificación de la clasificación Child-Turcotte, que incluía cinco variables que fueron diseñadas para estratificar el riesgo de cirugía de derivación portocava en pacientes con cirrosis. Las variables eran: albúmina y bilirrubina séricas, ascitis, encefalopatía y estado nutricional.³⁴

La clasificación de Child-Pugh reemplaza el estado nutricional por tiempo de protrombina. La puntuación varía de 5 a 15. Los pacientes con una puntuación de 5 o 6 tienen cirrosis de clase A (cirrosis bien compensada), los que tienen una puntuación de 7 a 9 tienen cirrosis de clase B (compromiso funcional significativo), y aquellos con una puntuación de 10 a 15 tienen cirrosis de clase C (cirrosis descompensada).³⁵

Varios estudios han validado la utilidad de la clasificación de Child-Pugh para la evaluación del riesgo quirúrgico.³⁶

El sistema de Child-Pugh también se correlaciona con la supervivencia en pacientes que no se someten a cirugía. Las tasas de supervivencia a un año para los pacientes con cirrosis de clase A, B y C de Child-Pugh son aproximadamente del 100, 80 y 45 por ciento, respectivamente.^{37,38}

La clase Child-Pugh también se ha correlacionado con la probabilidad de desarrollar complicaciones de la cirrosis. Por ejemplo, los pacientes con clase C de Child-Pugh tienen muchas más probabilidades de desarrollar hemorragia por varices que aquellos con cirrosis de clase A.³⁹

Puntaje MELD

El puntaje MELD se basa en los niveles de bilirrubina, creatinina, INR y la etiología de la cirrosis. La puntuación MELD se ha adoptado para su uso en la priorización de los pacientes en espera de un trasplante de hígado y tiene un papel cada vez más importante en la predicción de resultados en pacientes con enfermedad hepática en el entorno sin trasplante.^{40,41}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Recientemente se ha demostrado que algunos parámetros obtenidos o calculados por los análisis de sangre de rutina, que incluyen el índice neutrófilo-linfocito y el índice plaqueta-linfocito, pueden servir como factores de riesgo independientes en diversas enfermedades. Hay pocos artículos sobre la relación entre dichos índices y el tratamiento del virus de hepatitis C en la literatura, además que en población mexicana estos no han sido estudiados. Es necesario compararlos con los marcadores ya conocidos, además de medir su utilidad antes y después del tratamiento (a las 12 semanas de haber terminado el tratamiento).

Por lo anterior surge la pregunta: ¿los marcadores inflamatorios pueden ser predictores de respuesta viral sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de hepatitis C?

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado varios estudios sobre la relación entre marcadores inflamatorios y la severidad de la infección por virus de hepatitis C. Sin embargo, existe poca información sobre la asociación de los marcadores inflamatorios con la respuesta a algunos tratamientos para la infección por el virus de hepatitis C.^{30,33} Uno de los tratamientos más utilizados en nuestro centro hospitalario es sofosbuvir/velpatasvir,

por lo que es necesario realizar una investigación donde se valore si existe correlación entre algunos marcadores inflamatorios y la respuesta al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en población mexicana. Los marcadores séricos podrían disminuir los costos institucionales destinados a los pacientes con infección por virus de hepatitis C tratados con sofosbuvir/velpatasvir, ya que podrían representar una disminución en la realización de biopsias hepáticas y/o elastografía.

Además de lo anterior, este protocolo podría abrir paso a la realización de nuevos estudios sobre tratamientos diferentes a sofosbuvir/velpatasvir, así como ampliar el panorama de la importancia de estudios clínicos epidemiológicos en pacientes con infección por virus de hepatitis C.

Cabe destacar que no contamos en nuestro hospital con publicaciones sobre el tratamiento de sofosbuvir/velpatasvir administrados en nuestra población, por lo que también podría corresponder a un punto de soporte para continuar posicionando a nuestro hospital como un sitio de prestigio académico y científico.

HIPÓTESIS

Valores superiores de 0.78 de NLR y 115 de PLR, previos al inicio del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir, presentarán una respuesta viral sostenida.

OBJETIVO

Objetivo general

Evaluar la capacidad de los marcadores inflamatorios para predecir respuesta viral sostenida a las 12 semanas de terminado el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por virus de hepatitis C.

Objetivos específicos

Medir:

- La correlación entre la alteración del índice neutrófilo-linfocito y la respuesta viral sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de hepatitis C.
- La correlación entre la alteración del índice plaqueta-linfocito y la respuesta viral sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de hepatitis C.

-La correlación entre el RDW y la respuesta viral sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de hepatitis C.

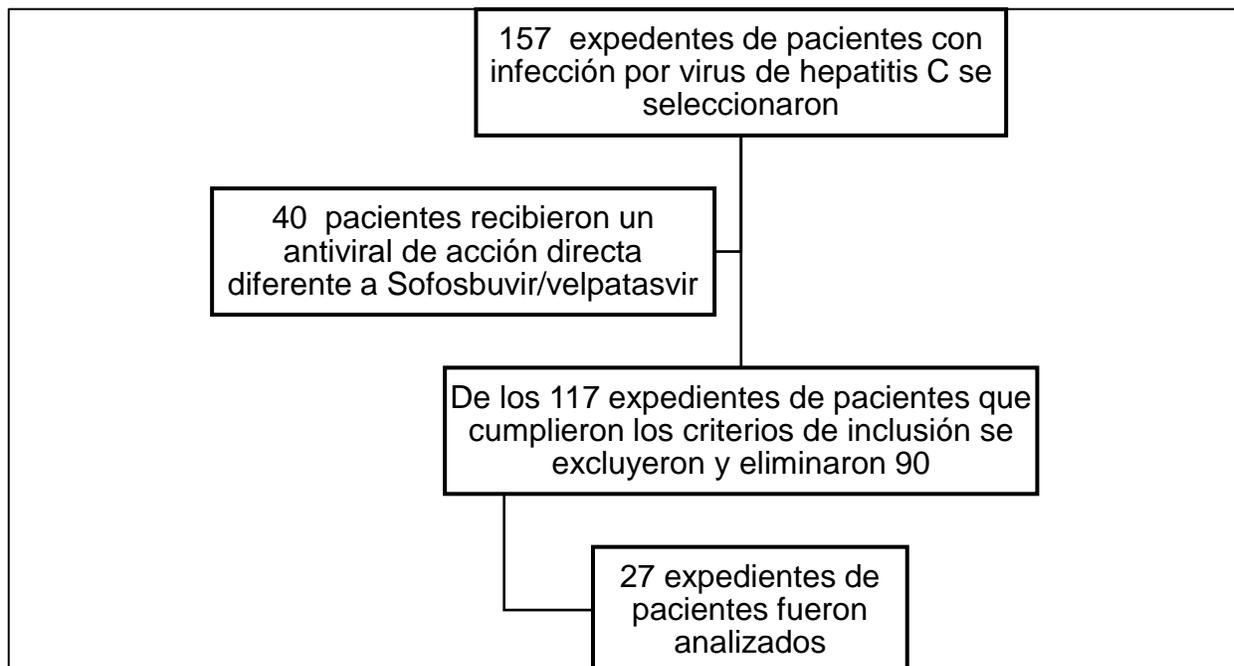
Reportar:

- CHILD-PUGH previo al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.
- índice de APRI previo al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir y a las 12 semanas de finalizado el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y analítico; donde se evaluó la capacidad de los marcadores inflamatorios para predecir respuesta viral sostenida a las 12 semanas de terminado el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir en pacientes con infección por virus de hepatitis C, a través de la revisión de 27 expedientes de pacientes con infección por virus de hepatitis C en el Hospital Regional 1° de Octubre que recibieron tratamiento de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2019.

Figura 1. Universo de estudio y tamaño de la muestra.



Criterios de inclusión

Expedientes clínicos institucionales de pacientes derechohabientes con las siguientes características:

- Edad mayor a 18 años.
- Diagnóstico de infección por virus de hepatitis C.
- Datos completos.
- Recibir tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir.
- Tratamiento administrado exclusivamente en el Hospital Regional 1º de Octubre.

Criterios de exclusión

Expediente clínico institucional de pacientes con las siguientes características:

- No contar con carga viral al inicio y a las 12 semanas del tratamiento.
- No contar con biometría hemática al inicio y a las 12 semanas del tratamiento.
- Embarazo.
- Pacientes en puerperio.
- Antecedente de alcoholismo.
- Coinfección por otros virus hepatotropos.
- Coinfección por VIH.

Criterios de eliminación

Expediente clínico institucional de pacientes con las siguientes características:

- Incompleto.
- Insuficiencia hepática complicada.
- Insuficiencia hepática descompensada.
- Enfermedad renal crónica.
- Antecedente de transfusión sanguínea en los últimos 120 días.
- Uso de antibióticos durante el tratamiento.
- Uso de medicamentos antiinflamatorios.
- Diabetes mellitus tipo 2.

- Antecedente de infarto agudo al miocardio.
- Pacientes post-trasplantados de cualquier órgano.
- Antecedente o portadores de neoplasia maligna.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir de enero de 2018 a diciembre de 2019 en el Hospital Regional 1° de Octubre. El total de expedientes revisados fueron 157, sin embargo, únicamente 27 cumplieron con todos los criterios para ser considerados en el análisis. (Ver figura 1)

En la siguiente tabla se muestran las variables consideradas en el presente estudio.

TABLA 1. Descripción operacional de las variables.

Nombre de la variable	Definición conceptual/operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Sexo	Conceptual: Clasificación en hombres o mujeres teniendo en cuenta características anatómicas. Operacional: Rasgos anatómicos femenino o masculino.	Cualitativa. Dicotómica.	Masculino. Femenino.
Edad	Conceptual: Periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento. Operacional: Años cumplidos hasta la fecha de hospitalización.	Cuantitativa. Discreta.	Años.
Tiempo de diagnóstico de VHC	Tiempo que una persona ha tenido el diagnóstico de infección por virus de hepatitis C.	Cuantitativa. Continua.	Años.
Carga viral pretratamiento	Es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, medida antes de iniciar el tratamiento.	Cuantitativa. Continua.	UI/ml.

Carga viral a las 12 semanas de terminado el tratamiento	Es la cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, medida a las 12 semanas de terminado el tratamiento.	Cuantitativa. Continua.	UI/ml.
Insuficiencia hepática crónica	Proceso caracterizado por la aparición progresiva de zonas de extinción del parénquima hepático, sustituidas por fibrosis, con desarrollo de nódulos de regeneración y alteración de la arquitectura normal del hígado, lo cual conduce a mal funcionamiento hepático.	Cualitativa. Dicotómica.	Ausente. Presente.
Insuficiencia hepática descompensada	Paciente con insuficiencia hepática crónica que presenta ascitis, encefalopatía hepática, sangrado de tubo digestivo de origen variceal y/o ictericia.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.
Insuficiencia hepática complicada	Paciente con insuficiencia hepática crónica que presenta lesión renal aguda, síndrome hepato-renal, ascitis refractaria, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepato-pulmonar.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.
Hepatitis crónica C	Persistencia de ARN de VHC en la sangre durante más de 6 meses después del inicio de la infección aguda.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.
Comorbilidad	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa.	Presente. Ausente.
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.	Cuantitativa. Continua.	10x3/UI.

Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares.	Cuantitativa. Continua.	10x3/uL.
Linfocitos	Tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios.	Cuantitativa. Continua.	10x3/uL.
Plaquetas	Son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo que curan heridas, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa. Continua.	10x3/uL.
Hemoglobina	Es una hemoproteína, de masa molecular de 64 kDa, de color rojo característico, que transporta O_2 .	Cuantitativa. Continua.	g/dL.
RDW	Amplitud de distribución eritrocitaria.	Cuantitativa. Continua.	fL.
INR	Es una medida que estandariza los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina.	Cuantitativa. Continua.	Seg.
Tiempo de protrombina	Estudio de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Cuantitativa. Continua.	Seg.
AST	Aspartato aminotransferasa. enzima que cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato.	Cuantitativa. Continua.	U/L.

ALT	Alanina aminotransferasa. Enzima que cataliza la transferencia de un grupo amino (NH ₂) de la alanina al ácido α-cetoglutarico dando lugar a piruvato y glutamato.	Cuantitativa. Continua.	U/L.
Bilirrubina total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos.	Cuantitativa. Continua.	mg/dL.
Bilirrubina directa	Bilirrubina unida con ácido glucurónico.	Cuantitativa. Continua.	mg/dL.
Bilirrubina indirecta	Bilirrubina no unida con ácido glucurónico.	Cuantitativa. Continua.	mg/dL.
Fosfatasa alcalina	Es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.	Cuantitativa. Continua.	U/L.
Albumina	Proteína más abundante en el ser humano producida por el hígado.	Cuantitativa. Continua.	g/dL.
Gamma glutamil transferasa	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados.	Cuantitativa. Continua.	U/L.
Deshidrogenasa láctica	Enzima catalizadora que se encuentra principalmente en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.	Cuantitativa. Continua.	U/L.
VSG	Velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre.	Cuantitativa. Continua.	mm/hr.
PCR	proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	Cuantitativa. Continua.	mg/dl.

Colesterol sérico	Lípido, del tipo esterol, que se encuentra en la membrana plasmática, los tejidos corporales de todos los animales y en el plasma sanguíneo.	Cuantitativa. Continua.	mg/dL.
NLR	Índice neutrófilo-linfocito.	Cuantitativa. Discontinua.	10x3/uL.
PLR	Índice plaqueta-linfocito.	Cuantitativa. Discontinua.	10x3/uL.
Índice de APRI	AST to Platelet Ratio Index (índice de relación de aspartato aminotransferasa y plaquetas).	Cualitativa. Nominal.	-<0.5 (riesgo bajo de fibrosis). -0.5 a 1.5 (probable fibrosis). ->1.5 (presencia de cirrosis).
Índice de Forns (IF)	Modelo no invasivo para calcular grado de fibrosis en pacientes con virus de hepatitis c que toma en cuenta: edad (años cumplidos), niveles de GGT (UI/L), colesterol (mg/dL) y conteo plaquetario (109/L).	Cualitativa. Nominal.	-<4.2 (sin fibrosis significativa). -4.2-6.9 (probable fibrosis). ->6.9 (presencia de fibrosis).
CHILD PUGH SCORE	Escala pronóstica para pacientes con insuficiencia hepática crónica que valora: bilirrubina total, ascitis, encefalopatía, INR y albúmina.	Cualitativa. Nominal.	-Child A (5-6 puntos). -Child B (7-9 puntos). -Child C (10-15 puntos).
Respuesta virológica nula (RN)	Disminución de menos de 2 log ₁₀ UI/ml del nivel de RNA de VHC (por reacción en cadena de polimerasa) respecto al valor inicial, a las 12 semanas de tratamiento.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.

Respuesta parcial (RP)	Disminución de más de 2 log ₁₀ UI/ml del nivel de RNA de VHC (por reacción en cadena de polimerasa) en la semana 12 de tratamiento respecto a la situación basal, pero con un RNA de VHC detectable en la semana 24.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.
Respuesta viral sostenida (RVS)	carga viral del ARN del VHC indetectable (por reacción en cadena de polimerasa) en la semana número 12 después de terminada la terapia.	Cualitativa. Dicotómica.	Presente. Ausente.

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS statistics 19 y se expresaron como media \pm desviación estándar para las variables distribuidas normalmente, como mediana y rango para las variables distribuidas no normalmente, y el recuento y el porcentaje para las variables categóricas.

Las variables categóricas se compararán mediante la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher y las variables continuas se compararon mediante la prueba de la t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según corresponda. Un valor de $p < 0,05$ fue aceptado como estadísticamente significativo.

Variabes cualitativas

- Frecuencias
- Porcentajes
- Intervalos de confianza 95%

Variabes cuantitativas

- Promedios
- Derivaciones estándar

Se calculó el RR y medidas relacionadas con IC al 95%

Hoja de recolección de datos: se utilizó el formato descrito en el anexo 1.

RESULTADOS

Se identificaron un total de 157 expedientes de pacientes con virus de hepatitis C, de los cuales solo 27 reunieron los criterios para ser considerados en esta tesis.

De las características generales de los expedientes estudiados, sobresale que la frecuencia del sexo femenino fue la que predominó con un 70% (correspondiendo a dos terceras partes de nuestra muestra analizada). La media de edad fue de 63.07 ± 10.87 años, sin embargo, cabe resaltar que el mínimo de edad reportada fue de 33 años y el máximo de 81.

De los 27 pacientes estudiados, 13 (48%) tenían la presencia de al menos una comorbilidad; entre las comorbilidades destacó la hipertensión arterial sistémica, la cual fue reportada en 6 pacientes (lo que corresponde al 22% de la muestra total y al 46% de los pacientes con comorbilidades). Entre otras comorbilidades también se observó insuficiencia venosa periférica, obesidad, miomatosis uterina, hipotiroidismo, artritis reumatoide y adenoma hepático; cada una corresponde al 4% de los pacientes incluidos.

Al clasificar a los pacientes por CHILD-PUGH, todos se encontraban en Child A antes y después del tratamiento.

En la tabla 2 se puede observar un resumen de las características estudiadas en nuestra muestra. Cabe mencionar que al analizar la tabla se puede destacar que algunas pruebas de biometría hemática (incluyendo leucocitos, neutrófilos y plaquetas) no muestran gran variabilidad y/o cambio significativo con respecto al valor pre y postratamiento; sin embargo, si podemos decir que se observa un incremento mínimo de cada recuento. Hay una excepción especial en esas pruebas laboratoriales, ya que los linfocitos se mantienen sin cambios.

Las aminotransferasas tienen una disminución considerable de su valor posterior a la administración del tratamiento; así como también la gamma glutamil transferasa y la deshidrogenasa láctica. Igualmente, la bilirrubina total sufre un descenso de su cifra a expensas de la bilirrubina indirecta.

TABLA 2. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes analizados

Características clínicas	Resultado	
Edad (años)	63.07 ± 10.87	
Sexo		
Mujer	19 (70%)	
Hombre	8 (30%)	
Genotipo		
1a	6 (22%)	
1b	11 (41%)	
2	10 (37%)	
Tiempo de diagnóstico (años)	6.1 ± 3.58	
Pruebas bioquímicas	Inicial	Final
Leucocitos (10 ³ /UI)	5.54 ± 1.5	5.84 ± 1.96
Neutrófilos (10 ³ /UI)	2.89 ± 1.09	3.22 ± 1.32
Linfocitos (10 ³ /UI)	1.98 ± 0.74	1.96 ± 0.83
Plaquetas (10 ³ /UI)	168.3 ± 65.3	178.44 ± 72.07
Hemoglobina (g/dL)	15.25 ± 1.32	14.8 ± 1.63
INR	1.10 ± 0.09	1.13 ± 0.08
Tiempo de protrombina (seg)	14.3 ± 1.1	14.6 ± 1.01
Aspartato aminotransferasa (U/L)	65.11 ± 39.36	35.68 ± 19.05
Alanina aminotransferasa (U/L)	60.88 ± 43.15	27.08 ± 16.06
Bilirrubina total (mg/dL)	0.98 ± 0.98	0.76 ± 0.39
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.28 ± 0.13	0.21 ± 0.13
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.70 ± 0.88	0.55 ± 0.28
Albúmina (g/dL)	4.00 ± 0.46	4.03 ± 0.38
Gamma glutamil transferasa (U/L)	72.85 ± 56.73	48.65 ± 82.21
Deshidrogenasa láctica (U/L)	227.96 ± 67.12	202.62 ± 59.12
Colesterol sérico (mg/dL)	142.7 ± 30.21	157.11 ± 34.52

El comportamiento de los índices inflamatorios se puede apreciar en la tabla 3; donde el NLR y PLR presentan una elevación al finalizar el tratamiento, pero dicha elevación no se puede considerar estadísticamente significativa. Es conveniente mencionar que ambos índices usan como divisor a la cuenta linfocitaria, y cómo se pudo ver en la tabla 2, los linfocitos no tuvieron un cambio considerable postratamiento.

TABLA 3. Marcadores inflamatorios y su comportamiento (antes y después del tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir)

Marcador	Inicial	Final	p
APRI	1.38 ± 1.16	0.73 ± 0.84	0.0001*
FIB-4	3.92 ± 2.79	3.21 ± 2.53	0.003*
NLR	1.72 ± 0.78	1.89 ± 0.84	0.153
PLR	91.8 ± 39.00	102.53 ± 56.57	0.230

*prueba de U Wilcoxon . Abrev.: APRI: AST to Platelet Ratio Index (índice de relación de aspartato aminotransferasa y plaquetas); FIB-4: índice de fibrosis basado en cuatro elementos; NLR: Índice neutrófilo-linfocito; PLR: Índice plaqueta-linfocito.

EL ancho de distribución eritrocitaria (RDW) también fue analizado, encontrando una media de 43.5 fL (± 13.19) y no se observó correlación alguna.

En cuanto a la respuesta viral sostenida (RVS), 25 pacientes obtuvieron una carga viral negativa a las 12 semanas de finalizado el tratamiento, lo que corresponde al 92.59% de RVS en nuestra muestra.

En la tabla 4 se muestran algunas características clínicas de los 2 pacientes que no alcanzaron una RVS. Cabe destacar que el paciente numero 2 no obtuvo una RVS, sin embargo, si obtuvo una respuesta parcial (RP); a diferencia del paciente número 1, el cual tampoco obtuvo una respuesta parcial. Cabe mencionar que dicho paciente tenía el antecedente de adenoma hepático, mientras que el paciente con RP no tenía ninguna comorbilidad.

TABLA 4. Características clínicas y comportamiento de los marcadores inflamatorios al inicio y al final del tratamiento en los pacientes que no obtuvieron una RVS.

Característica	Paciente 1		Paciente 2	
Sexo	Femenino		Femenino	
Edad (años)	69		59	
Genotipo	2		2	
Respuesta parcial	No		Si	
Marcadores inflamatorios	Inicial	Final	Inicial	Final
APRI	5.4	2.68	3.14	1.78
FIB-4	13.66	8.22	4.26	4.85
NLR	2.73	1.96	2.14	1.92
PLR	93.84	36.66	115.2	103.9

Abrev.: APRI: AST to Platelet Ratio Index (índice de relación de aspartato aminotransferasa y plaquetas); FIB-4: índice de fibrosis basado en cuatro elementos; NLR: Índice neutrófilo-linfocito; PLR: Índice plaqueta-linfocito.

Con todo lo anterior podemos concluir que en nuestro estudio no se encontró significancia estadística para usar al NLR y PLR como predictores de RVS. Sin embargo, el índice de APRI y FIB-4 podrían tener cierta relación con la RVS.

Estos resultados obedecen a los criterios de restricción para ingresar a este estudio, lo cual, si bien permite un grupo muy homogéneo, no permite visualizar cambios significativos.

DISCUSION

El virus de hepatitis C (VHC) es un virus ARN monocatenario de la familia Flaviviridae. Hay 7 genotipos principales y hasta 100 subtipos identificados.^{1,4} En México, el genotipo 1 es el más común, con una frecuencia reportada de 54 a 75% del total de las infecciones por VHC.⁶ Por nuestra parte, logramos apreciar que en nuestra muestra estudiada se observó una frecuencia del 41% para el genotipo 1b, 22% para el 1a y 37% para el 2; lo anterior demuestra que el genotipo 1 tiene una frecuencia del 63%, lo cual concuerda con las estadísticas nacionales previamente mencionadas.

El promedio de edad en México de los pacientes infectados con VHC es de 50.3 (\pm 12 años) de acuerdo a lo reportado en 2011;⁷ sin embargo, nosotros obtuvimos un promedio de edad de 63.07 (\pm 10.87), un tanto desigual a dicho estudio; empero, debemos tener en cuenta que en nuestra muestra seleccionada se aplicaron muchos criterios de exclusión y eliminación, por lo que no toda la población fue analizada.

El objetivo principal de la terapia es lograr una carga viral del ARN del VHC indetectable, con una RVS (respuesta viral sostenida) a las 12-24 semanas después de terminada la terapia. El tratamiento con Sofosbuvir/velpatasvir es un régimen pangotípico efectivo, con experiencia y datos de respaldo de una serie de estudios.² El 95–100% de los pacientes con infecciones de genotipo 1–6 que recibieron sofosbuvir y velpatasvir lograron RVS a las 12 semanas.^{2,13} En nuestro estudio tuvimos el 92.59% de RVS, lo cual corresponde a un porcentaje menor de lo esperado; lo anterior nos hace pensar que es necesario realizar más estudios para esclarecer los probables factores que influyen en obtener resultados subóptimos en comparación a otras poblaciones.

Por otra parte, debemos mencionar que el índice APRI (Alanine Spartate Transferase (AST) to Platelet Ratio Index) tiene un elevado valor de predicción de fibrosis hepática y de cirrosis, con un valor predictivo negativo (VPN) de fibrosis del 86% para aquellos pacientes con índice $<0,5$ y valor predictivo positivo (VPP) para fibrosis del 88% para los que presentan un índice $>1,5$.^{16, 23} En nuestra muestra obtuvimos un índice de APRI promedio de 1.38 (\pm 1.16) al inicio del tratamiento y,

posterior a la terapia con sofosbuvir/velpatasvir, se observó una reducción (0.73 ± 0.84); aunado a lo anterior, se realizó un análisis con la prueba de U Wilcoxon obteniendo un resultado estadísticamente significativo ($p:0.0001^*$), esto nos podría orientar a que existe cierta regresión de fibrosis hepática de los pacientes con VHC que recibieron tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir; sin embargo, se requieren mayores estudios para determinar eso.

Otro parámetro que vale la pena discutir es el índice neutrófilo-linfocito (NLR); se ha identificado que los valores normales de NLR, en un adulto no geriátrico y en una población con buena salud, se encuentran entre 0.78 y 3.53.³² El valor promedio basal del NLR en nuestra muestra fue de $1.72 (\pm 0.78)$, al finalizar el tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir se apreció un leve aumento (1.89 ± 0.84); no obstante, ambos parámetros caen dentro de los valores normales de NLR (previamente mencionados); además al realizar el análisis con U Wilcoxon no se reportó un cambio estadísticamente significativo ($p:0.153$), por lo podríamos mencionar que la terapia con sofosbuvir/velpatasvir no tiene alguna repercusión en los valores de NLR. Los resultados obtenidos en nuestro estudio concuerdan con los reportados en el año 2016 en una investigación realizada por Xianchun Meng et al. (33) donde no se lograron observar cambios importantes del NLR durante la evolución de los pacientes con cirrosis por VHC.

En esa misma investigación de Xianchun Meng et al. se describe que pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular relacionados con VHC tenían PLR (Índice plaqueta-linfocito) en valores más bajos (61 ± 31 y 51 ± 23 respectivamente) que los controles sanos (115 ± 23). Además, un aumento de PLR en pacientes con hepatocarcinoma indicó una buena respuesta virológica; y un PLR estable o una tendencia a la baja, podría predecir que no se obtendría una respuesta virológica rápida en la semana 4, e incluso una respuesta virológica sostenida en la semana 72. Por lo anterior, en dicho estudio concluyen que el PLR está estrechamente relacionado con la gravedad de la enfermedad hepática por VHC y la monitorización continua del PLR contribuirá a la vigilancia de esta patología, con una tendencia creciente a predecir una buena respuesta virológica.³³ En nuestra muestra obtuvimos un valor promedio de PLR de $91.8 (\pm 39.00)$ antes del tratamiento y se

observó un ascenso a 102.53 (\pm 56.57) después de la terapia, lo que coincide con lo publicado por Xianchun Meng et al; sin embargo, debemos mencionar que al realizar un análisis con la prueba de U Wilcoxon no se encontró significancia estadística (p : 0.230), por lo que deberíamos considerar si realmente tiene algún uso clínico.

CONCLUSIÓN

- El índice de APRI y FIB-4 podrían tener cierta relación con la RVS; sin embargo, se requieren más estudios.
- Estos resultados obedecen a los criterios de restricción para ingresar a este estudio, lo cual, si bien permite un grupo muy homogéneo, no permite visualizar cambios significativos.

REFERENCIAS

1. Millman AJ, Nelson NP, Vellozzi C. Hepatitis C: Review of the epidemiology, clinical care, and continued challenges in the direct-acting antiviral era. *Current epidemiology reports*. 2017. 4(2): 174-185. <https://doi.org/10.1007/s40471-017-0108-x>
2. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *The Lancet*. 2019. 394(10207): 1451–1466.
3. He Q, He Q, Qin X, et al. The relationship between inflammatory marker levels and hepatitis C virus severity. *Gastroenterology research and practice*. 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2978479>
4. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005. 436(7053):933–8. doi:10.1038/nature04077
5. World Health Organization. *Global hepatitis report 2017*. Geneva: World Health Organization. 2017.
6. Gutiérrez JP, Sucilla-Pérez H, Conde-González CJ, Izazola JA, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Disminución de la seroprevalencia de hepatitis C

en México: resultados de la Ensanut 2012. *Salud Pública de México*. 2016. 58: 25-32.

7. Fundación Mexicana para la Salud Hepática. La hepatitis C como un problema de salud pública en México. *Salud Publica Mex*. 2011. 53 (1): S61-S67.

8. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2015 (44): 717–34. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.07.003>

9. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. 2017.

10. Getchell JP, Wroblewski KE, De-Maria Jr A, Bean CL, Parker MM, Pandori M, et al. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2013. 62(18): 362.

11. Lynch SM, Wu GY. Hepatitis C virus: a review of treatment guidelines, cost-effectiveness, and access to therapy. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2016. 4(4): 310. doi: 10.14218/JCTH.2016.00027

12. World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018.

13. Greig SL. Sofosbuvir/velpatasvir: a review in chronic hepatitis C. *Drugs*. 2016. 76(16): 1567-1578. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0648-2>

14. Muhammad U, Aamir GK, Zaigham A, Sanjeev A, Asif AN, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología: diagnóstico, manejo y prevención de la hepatitis C. *Gastroenterol. Latinoam*. 2015. 26(1): 30-51.

15. Aiza Haddad I, Ballesteros AA, Borjas Almaguer OD, Castillo Barradas M, Castro Narro G, et al. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018. 83(3): 275-324. DOI: 10.1016/j.rgmx.2017.11.001

16. Ibáñez JG, Pérez M, Lamas JL, Ocampo A, Vázquez CM, & Ribera A. (2010). Estudio de concordancia en el grado de fibrosis hepática estimada mediante los índices bioquímicos APRI y FORNS, y la elastografía de transición (Fibroscan®) en pacientes coinfectados por VIH-VHC. *Revista clinica española*, 2010. 210(7): 317-322. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2010.02.006>.

17. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
18. European Association for the Study of the Liver. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of hepatology*. 2015. 63(1): 237-264. <https://doi.org/10.1159/000443344>
19. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, Alessi N, Attanasio M, Petta S, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver Fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011. 106:2112–2120. doi: 10.1038/ajg.2011.341
20. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol*. 2010. 53:1013–1021. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.035>
21. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008. 48:835–847. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.02.008>
22. Kim SU, Choi GH, Han WK, Kim BK, Park JY, Kim do Y, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. *Liver Int*. 2010. 30:268–274. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02172.x>
23. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003. 38:518–26. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>
24. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002. 36:986–92. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>

25. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease. *Nefrología*. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.005>
26. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitas GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int*. 2011. 31: 153-64. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1446-x>
27. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Annals of laboratory medicine*. 2019. 39(4): 345-357. <https://doi.org/10.3343/alm.2019.39.4.345>
28. Mischler K, Fischer JE, Zraggen L, Kudielka BM, Preckel D, von-Känel R. The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men. *Life Sciences*. 2005. 77(10): 1166-1179. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.03.006>
29. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012. 110: 875–88. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.257535>
30. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, et al. The relationship between atherosclerosis and the neutrophil lymphocyte ratio. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016. 22(5):405–411. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>
31. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995.61 :257–9.
32. Patrice Forget, Céline Khalifa, Jean-Philippe Defour, Dominique Latinne, Marie-Cécile Van Pel, Marc De Kock, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* (2017). 10(12). DOI 10.1186/s13104-016-2335-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>
33. Meng X, Wei G, Chang Q, Peng R, Shi G, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. 45: 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.02.025>

34. Child CG III, Turcotte JG. Surgery and Portal Hypertension. The Liver and portal hypertension, Child CG III (Ed). WB Saunders. 1964. p.50.
35. Pugh RNH, Murray Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, & Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*. 1973. 60(8): 646–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
36. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg*. 1984. 199:648. doi: 10.1097/00000658-198406000-00003
37. Infante Rivard C, Esnaola S, Villeneuve JP. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987. 7:660. <https://doi.org/10.1002/hep.1840070408>
38. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24:269. <https://doi.org/10.3109/00365528909093045>
39. De Franchis R, Primignani M. Why do varices bleed? *Gastroenterol Clin North Am*. 1992; 21:85. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(21\)00179-5](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(21)00179-5)
40. Kamath PS, Wiesner RH & Malinchoc M. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001. 33: 464–470. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>
41. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, et al. (2003). Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003. 124(1): 91–96. <https://doi.org/10.1053/gast.2003.50016>

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO: Marcadores inflamatorios como predictores de respuesta viral sostenida al tratamiento con sofosbuvir/velpatasvir para el virus de hepatitis C

Fecha de recolección: _____

Cedula _____

Sexo _____

Edad en años _____

Comorbilidades (¿Cuáles?) _____

Tiempo de diagnóstico de VHC en años _____

¿VHC crónica? Si _____ No _____

¿Insuficiencia hepática? Si _____ No _____

¿Insuficiencia hepática descompensada? Si _____ No _____

¿Insuficiencia hepática complicada? Si _____ No _____

Variable	pre- tratamiento	post- tratamiento
Carga viral		
Leucocitos		
Neutrófilos		
Linfocitos		
Plaquetas		
Hemoglobina		
RDW		
INR		
Tiempo de protrombina		
AST		
ALT		
BT		
BD		
BI		
Fosfatasa alcalina		
Albumina		
GGT		
DHL		
VSG		
PCR		
Colesterol		
NLR		
PLR		
APRI		

Forns		
AAR		
Child / puntaje		
FIB4		
Elastografia		

RVS _____ RN _____ RP _____