

FACTORES BASALES ASOCIADOS CON RESPUESTA VIROLÓGICA SOSTENIDA, EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA TRATADOS CON INTERFERÓN PEGILADO α 2A Y RIBAVIRINA.

Dorantes Tavera Neivy

RESUMEN

Objetivo. Determinar la asociación entre características basales (edad, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina, hígado sin cirrosis, transaminasas, genotipo y carga viral basal) y Respuesta Viral Sostenida (RVS) en pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica, que recibieron tratamiento a base de Interferón Pegilado α 2a (PEG-IFN α 2a) más ribavirina (RVB). **Material y métodos.** Análisis secundario de información basado en datos de la Clínica número 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el Estado de Morelos, dentro del periodo del año 2003 al 2010. Participaron los pacientes que contaron con la información requerida para el análisis y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se realizaron pruebas de hipótesis basadas en ji-cuadrada para evaluar si había diferencias entre la distribución de frecuencias de las variables categóricas. Mediante regresión logística se estudió la asociación entre las características basales y la RVS. **Resultados.** Se analizaron datos de 86 pacientes con un rango de edad de 30 a 82 años (54.63 ± 10.46), de los cuales 58.1% desarrollaron RVS, 73.2% fueron mujeres, 40.7% presentaron sobrepeso y 27.9% obesidad, 44.1% tuvieron carga viral basal (CVB) $< 400,000$ UI, 34.8% presentaron diagnóstico de genotipo (Gn) no 1, 37.2% de los pacientes no tuvieron cirrosis hepática y 76.7% presentaron cifras normales de hemoglobina. Se encontró que los pacientes con CVB $< 400,000$ UI/dL (OR 5.09, IC_{95%} 1.65-15.71, P=0.005), genotipo no 1 (OR 3.6, IC_{95%} 1.12-11.99, P=0.031) y que no presentaron cirrosis (OR 3.82, IC_{95%} 1.16-12.57, P=0.027) tuvieron mayor posibilidad de desarrollar RVS. **Conclusiones.** Estos resultados muestran que existe una fuerte asociación entre la RVS y el nivel de CVB, el genotipo y la ausencia de cirrosis hepática. El sexo, la edad, el nivel de hemoglobina y el Índice de Masa Corporal (IMC) pueden tener influencia en la resolución de la enfermedad, sin embargo, en este estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa, probablemente por las características de la población.

La Hepatitis C Crónica (HCC) es causada por el Virus de la Hepatitis C (VHC), el cual tiene una producción diaria de más de diez trillones de partículas virales. Esta replicación ocurre sin una función de corrección de pruebas, produciendo diversas cuasiespecies dentro de una sola persona infectada [1, 2]. El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*, se han registrado 6 genotipos (numerados del 1 al 6) y casi 80 subtipos (nombrados con letras a, b, c, etc.). En promedio, los genotipos difieren entre sí en un 30-35% en la secuencia de nucleótidos, mientras que los subtipos difieren en un 20-25%. A pesar de que los genotipos comparten las principales características del VHC (estructura, replicación, transmisión y habilidad para establecer infección persistente), existe una evidencia creciente que describe diferencias específicas para genotipo respecto a persistencia y a interacción con las defensas celulares innatas y el sistema inmunológico [2, 3].

El genoma del VHC posee gran variabilidad y está constituido por una cadena simple de ARN (ácido ribonucleico), de polaridad positiva y aproximadamente 9.5 kilobases, que codifica para tres proteínas estructurales y para al menos siete proteínas no estructurales [3]. El VHC se caracteriza por ser hepatotrópico y linfotrópico, por lo que además de ser

causa de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma, también es una causa importante de enfermedades autoinmunes y dermatosis diversas[4].

Acorde a la OMS, la HCC afecta a casi el 3% de la población mundial, lo que representa aproximadamente 170 millones de personas[5], de los cuales, entre dos tercios y tres cuartos no están diagnosticados[6]. La prevalencia de HCC varía entre los países y regiones del mundo, pero en la mayor parte de los casos tiende a ser mayor en hombres que en mujeres y en personas mayores de 40 años. En el mundo, algunas de las áreas con mayor prevalencia se sitúan en África [7].

En México, las enfermedades del hígado representan una importante causa de mortalidad, siendo la cirrosis la tercera causa más común de muerte. En 2008, las enfermedades del hígado constituyeron la quinta causa de mortalidad en población general y en población en edad productiva. En el estado de Morelos, durante el mismo año, las enfermedades hepáticas representaron la cuarta causa de muerte en población general. Después de las causas relacionadas con el consumo de alcohol, la HCC es la segunda causa de cirrosis hepática en nuestro país. Desafortunadamente, se estima que estas cifras aumentarán en los próximos años[8-11]. En

México la prevalencia de HCC varía, con reportes de 0.1 a 2% en población de bajo riesgo, hasta 6.5% en personas con alto riesgo (pacientes con hemodiálisis)[11-15]. El genotipo más frecuentemente aislado en México ha sido el genotipo 1 [12, 13].

La transfusión sanguínea y el uso de drogas intravenosas son consideradas las vías más importantes de diseminación de esta enfermedad [16], aunque la transmisión también puede ocurrir por vía sexual [17] y durante el embarazo[18]. Por otro lado, no se ha demostrado que la alimentación al seno materno, besos y estornudos permitan el contagio[6]. En Latinoamérica las vías más frecuentes de contagio son técnicas de inyección insalubres y transfusiones sanguíneas[16]. En México, la principal causa de HCC es posttransfusional seguida del uso de drogas intravenosas [4, 19].

En promedio, el periodo de incubación del VHC es de 6 a 8 semanas [20], pero su replicación puede detectarse una semana después de la exposición [21]. La infección aguda es asintomática en 70% de los casos, y en el resto se manifiesta con síntomas vagos como fatiga, anorexia, dolor abdominal, debilidad e ictericia [19]. Se estima que aproximadamente 60-80% de las personas con infección aguda evolucionarán a la forma crónica, HCC [22]; y de estos pacientes, el 20-30% desarrollará cirrosis en un periodo de tiempo de 10 a 30 años[23]. Por otro lado, de las personas que desarrollan cirrosis, 1-4% desarrollarán carcinoma hepatocelular por año[24]. La infección crónica causada por el VHC es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar hepatocarcinoma en humanos, el cual es la tercer causa de enfermedad hepática en México [25]. Se ha estimado que, a nivel mundial, la HCC es responsable de aproximadamente 250,000 a 350,000 muertes por año, esencialmente relacionadas con cirrosis descompensada, enfermedad hepática en estadio final y carcinoma hepatocelular[26]. Se ha descrito que la alta tasa de replicación viral sujeta a mutaciones, y de hecho, que la tasa de replicación del virus que inicialmente infecta al huésped y la respuesta inmunológica cruzada son clave en la perpetuación de la infección [27].

El tratamiento actual para HCC, aprobado en 2002 por la Food and Drug Administration (FDA), consiste en interferón pegilado alfa-2a de 40 KD (PEG IFN α 2a) y ribavirina (RBV). El PEG IFN α 2a se aplica vía transdérmica a dosis de 180 μ g una vez a la semana. La dosificación diaria de RBV es de 1000–1200 mg para el genotipo 1 y 800 mg para los genotipos 2 y 3. Este tratamiento se proporciona por 24 semanas para genotipos 2 y 3, y por 48 semanas para genotipos 1 y 4 [28-30].

El objetivo principal de esta terapéutica es el desarrollo de Respuesta Viral Sostenida (RVS), actualmente definida como ARN-VHC (carga viral) indetectable en sangre periférica, determinada por PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa) 24 semanas después de que se ha concluido el tratamiento. La RVS equivale a la erradicación de la infección por VHC y cura de la enfermedad hepática subyacente inducida por VHC [31].

La combinación de PEG IFN α 2a con RBV ha demostrado una tasa global de RVS de 54-63% [32-34]; sin embargo, para genotipos 1 y 4, los ensayos clínicos reportan tasas de RVS de 46% o menos [30]. Por otro lado, 20 a 30% de los pacientes con genotipo 1 y con negatividad del ARN-VHC durante la terapia de combinación, presenta recaída una vez que concluyen el tratamiento de 48 semanas [35]. Esta baja tasa de curación se acompaña de una amplia gama de efectos adversos que deterioran la calidad de vida de los pacientes y que pueden orillar a suspender el tratamiento. Los principales eventos adversos son fatiga, cefalea, fiebre, mialgias; problemas gastrointestinales como náusea y anorexia; dermatitis; anemia, granulocitopenia, trombocitopenia; síntomas psiquiátricos como depresión, insomnio e irritabilidad, llegando inclusive a casos de depresión severa y suicidio y anemia hemolítica [28, 29, 32]. Aunado a ello, el costo de esta terapéutica es alto, en 2007 Rodis *et al* estimaron que un año de tratamiento tenía un costo aproximado de \$38,404.8 dólares, lo que equivale a casi \$500, 000.00 pesos mexicanos [6]. Por todo lo anterior, es de vital importancia determinar las características de los pacientes que predicen RVS.

Por otro lado, se han descrito factores asociados con ausencia de RVS tales como edad avanzada, sexo masculino, peso corporal alto, esteatosis hepática y niveles elevados de GGT (gamma glutamil transferasa), así como se ha descrito que la fibrosis y la cirrosis hepática constituyen un factor predictor para tasas bajas de RVS. Un mayor valor pronóstico se ha encontrado en factores propios del virus, como Gn, CVB y cinética viral y en polimorfismos de interleucina 28B [34, 36-39].

El objetivo del presente trabajo fue determinar la asociación entre RVS y características basales tales como edad, sexo, IMC, hemoglobina, ausencia de cirrosis, las transaminasas ALT (alanino-aminotransferasa) y AST (aspartato-aminotransferasa), Gn y CVB, en pacientes con diagnóstico de HCC, que recibieron tratamiento a base de PEG-IFN α 2a más RBV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó una cohorte retrospectiva derivada de la base de datos del servicio de gastroenterología de la Clínica 1 del IMSS, en el Estado de Morelos. La cohorte se constituyó con 86 pacientes que contaron con los datos necesarios para el análisis (edad, sexo, peso, talla, CVB, Gn, nivel de ALT, nivel de AST, hemoglobina, plaquetas, leucocitos y neutrófilos totales, previos al inicio del tratamiento, y carga viral medida después de 6 meses de haber concluido el tratamiento) y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: tener diagnóstico de HCC por cuantificación de carga viral, previa al inicio del tratamiento; posterior a la fecha de diagnóstico, haber recibido tratamiento (24 semanas para Gn 2 y 3, y 48 semanas para Gn 1) a base de PEG-IFN α 2a (180 mcg semanales) más RBV (Para genotipo 1, 1000mg/día para peso corporal menor de 75 kg o 1200 mg/día para peso mayor de 75 kg. Para genotipo 2 y 3, 800 mg/día; Haber concluido tratamiento antes de enero 2010 y edad mayor de 18 años, al momento de ingresar al tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron padecer de forma concomitante diabetes tipo 2, insuficiencia renal, insuficiencia hepática (por causa diferente a hepatitis C), Hepatitis B y VIH-SIDA, consumo activo de alcohol y utilizar corticoesteroides o algún otro agente inmunosupresor al momento de iniciar el tratamiento.

La detección del genotipo viral y ARN-VHC se realizó por transcripción reversa de ARN seguida por amplificación por PCR, utilizando COBAS AMPLICOR (TM) para VHC versión 2.0 (Roche diagnostics). Las determinaciones de biometría hemática, tiempos de coagulación y pruebas de función hepática se realizaron en el laboratorio de la Clínica IMSS número 1 de Morelos.

RVS se definió como ARN-VHC sérico indetectable o menor a 50 UI/ml, a los seis meses posteriores de haber concluido el tratamiento. Se consideró NO RVS, cuando bajo estas mismas condiciones existiera carga viral detectable, mayor o igual a 50 UI/ml. La CVB se categorizó como baja (<400,000 UI/ml) y alta (\geq 400,000 UI/ml). El genotipo se categorizó como genotipo 1 (Gn 1) y genotipo no 1 (Gn 2 y 3). Los puntos de corte para evaluar ALT y AST fueron 40 UI/L y 48 UI/L, respectivamente. Se determinó la existencia de cirrosis a través de reporte de ultrasonido, biopsia, endoscopia con diagnóstico o tratamiento para varices esofágicas y por aseveración clínica y estadificación Child-Pugh por parte de su médico tratante. **Ver Anexo 1.**

De acuerdo a la respuesta al tratamiento, los pacientes fueron clasificados en dos grupos, los que desarrollaron RVS y los que no desarrollaron RVS. Se realizó un análisis descriptivo de la información y para comparar

los grupos de respuesta al tratamiento se realizaron pruebas basadas en ji-cuadrada (X^2) para las variables categóricas. Se ajustaron modelos logísticos para evaluar el efecto de las variables basales sobre la respuesta terapéutica de los pacientes. El modelo fue ajustado por sexo, edad e IMC. El diagnóstico del modelo incluyó prueba del cociente de verosimilitudes, prueba de Hosmer-Lemeshow, sensibilidad y especificidad, curva ROC, así como evaluación de residuos. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico STATA versión 9.

RESULTADOS

De un total de 1054 pacientes que conforman la base de datos del servicio de gastroenterología de la Clínica IMSS número 1 de Cuernavaca Morelos, 314 tuvieron diagnóstico de HCC. La muestra analítica se constituyó con 86 de estos pacientes, que completaron los criterios de inclusión y contaron con los datos necesarios, de los cuales el 58.1% desarrollaron RVS y 41.9% no la desarrollaron. El 73% de la muestra estaba conformada por mujeres y 27% hombres, con edad promedio de 54.63 ± 10.46 años y mediana de 55 años. El 27.91% de los pacientes presentó obesidad, 40.7% sobrepeso y 31.40% peso normal; el IMC promedio de la muestra fue 28.04 ± 5.24 . De acuerdo a las pruebas de homogeneidad, los grupos de respuesta viral sostenida no mostraron diferencias significativas referentes a sexo, edad ni IMC. **Ver cuadro 1.**

Por otro lado, el 44.1% de los pacientes presentó CVB <400, 000 UI/ml, encontrándose diferencias significativas entre los grupos de respuesta al tratamiento ($p=0.031$). El 34.8% de la cohorte tuvo diagnóstico de genotipo 1, pero parecería que no existieron diferencias significativas en la distribución del genotipo en los grupos de respuesta al tratamiento ($p=0.103$). Se encontró que el 37.2% de los pacientes no tenía cirrosis, registrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0.047$) entre los grupos de respuesta al tratamiento.

La cohorte de pacientes presentó AST promedio de 78.24 ± 47.21 UI/L y ALT promedio 80.66 ± 54.83 UI/L. Al analizar estas enzimas por grupo, acorde a los valores normales, se encontró que 34.8% de pacientes tenían valores normales de AST con ($p=0.11$) y 24.4% de pacientes valor normal de ALT ($p=0.024$).

En lo referente a estado nutricional, 76.7% de los pacientes tuvieron nivel de hemoglobina normal. Existiendo mayor proporción de personas sin anemia en el grupo de pacientes con respuesta al tratamiento (84.0% pacientes respondedores contra 66.6% en pacientes no respondedores), diferencia que no fue estadísticamente significativa ($p=0.061$).

El nivel de leucocitos y plaquetas fue normal para 55.9% y 48.8% de los pacientes, respectivamente, mientras que 68.6% tuvieron nivel de neutrófilos normal. Sólo el nivel de plaquetas tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.041$). **Ver Cuadro 1.**

La asociación entre cada una de las variables y la respuesta al tratamiento se evaluó a través de cociente de momios, con intervalo de confianza al 95% ($IC_{95\%}$) y un nivel de significancia menor de 0.05, encontrándose asociaciones significativas para CVB, hígado sin cirrosis, nivel de ALT, AST y plaquetas. **Ver Cuadro 2 y 2a.**

Con significancia estadística, el modelo de regresión logística propuesto explica el desarrollo de RVS, encontrándose asociaciones significativas para CVB, genotipo y cirrosis. El modelo tiene una adecuada bondad de ajuste, con sensibilidad del 80% y especificidad del 56%. **Cuadro 3.**

Los pacientes con CVB $<400\ 000$ UI/dl tuvieron un momio de curarse 5 veces ($p=0.005$) mayor que los pacientes con CVB $>400\ 000$ UI/dl. Mientras que los pacientes con genotipo No 1, mostraron un momio 3.6 veces más grande de alcanzar RVS, que los pacientes con genotipo 1 ($p=0.031$). El tener hígado sin cirrosis también se asoció con la obtención de RVS, ya que estos pacientes mostraron un momio de curación 3.8 veces mayor que los pacientes con cirrosis ($p=0.027$).

El IMC y anemia muestran cierto grado de asociación con RVS, aunque no estadísticamente significativa. Las personas con nivel de hemoglobina normal mostraron un momio de curación 2.8 veces mayor que las personas con anemia ($p=0.084$).

En tanto que, las mujeres mostraron menor momio de curación que los hombres (momio 0.24 veces menor, $p=0.655$), y el grupo de edad menor a 55 años se asoció con menor respuesta al tratamiento (momio 0.43 veces menor, $p=0.328$). **Ver Cuadro 3.**

Cuadro 1. Características basales de pacientes con HCC que se sometieron a tratamiento a base de PEG-IFN $\alpha 2a$ más RBV, de la Clínica No. 1 del IMSS en Morelos.

Característica			RVS		NO RVS		P
	N	%	n	%	n	%	
Número total de pacientes	86		50	58.1	36	41.9	-
Edad <55 años	47	54.6	25	50.0	22	61.1	0.307
IMC							0.940
Obesidad	24	27.9	14	28.0	10	27.7	-
Sobrepeso	35	40.7	21	42.0	14	38.8	-
Normal	27	31.4	15	30.0	12	33.3	-
Sexo femenino	63	73.2	35	70.0	28	77.7	0.421
CVB $<400,000$ UI/ml	38	44.1	27	54.0	11	30.5	0.031
Genotipo No 1	30	34.8	21	42.0	9	25.0	0.103
Hígado sin cirrosis	32	37.2	23	46.0	9	25.0	0.047
Hemoglobina normal	66	76.7	42	84.0	24	66.6	0.061
AST ≤ 48 UI/L	30	34.8	23	46.0	7	19.4	0.011
ALT ≤ 40 UI/L	21	24.4	16	32.0	5	13.8	0.054
Plaquetas y leucocitos/ μ L normales	62	70.0	38	76.0	24	66.6	0.341
Neutrófilos / μ L normales	59	68.6	37	74.0	22	61.1	0.204

HCC, Hepatitis C Crónica; RVS, Respuesta Viral Sostenida; CVB, carga viral basal; IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alanino amino transferasa.

Cuadro 2. Asociación no ajustada entre RVS y variables independientes.

VARIABLE	CATEGORÍA	OR	IC 95%	p
CVB	> 400 000 UI/ml	1.0	1.08 - 6.57	0.033
	< 400 000 UI/ml	2.7		
Genotipo	1	1.0	0.84 - 5.56	0.106
	No 1	2.2		
Estado hepático	Cirrosis	1.0	1.00 - 6.52	0.05
	Hígado sano	2.6		
Nivel ALT	> 40 UI/L	1.0	0.95 - 8.90	0.06
	≤ 40 UI/L	2.9		
Nivel AST	> 48 UI/L	1.0	1.30 - 9.54	0.013
	≤ 48 UI/L	3.5		
Estado nutricional	Anemia	1.0	0.94 - 7.32	0.065
	No anemia	2.6		
Sexo	Masculino	1.0	0.24 - 1.79	0.423
	Femenino	0.7		
Edad	> 55 años	1.0	0.26 - 1.51	0.308
	< 55 años	0.6		
Neutrófilos	Neutropenia	1.0	0.72 - 4.54	0.206
	Normales	1.8		
IMC	Obesidad	1.0	0.47 - 2.72	0.772
	Sobrepeso	1.13		
	Peso normal	0.85		
Plaquetas	Trombocitopenia	1.0	1.02 - 6.22	0.043
	Normales	2.5		
Leucocitos	Leucopenia	1.0	0.62 - 3.61	0.366
	Normales	1.5		

RVS, Respuesta Viral Sostenida; CVB, carga viral basal; IMC, índice de masa corporal; AST, aspartato amino transferasa; ALT, alaninoamino transferasa.

Cuadro 3. Efecto ajustado de características basales sobre Respuesta Viral Sostenida, en pacientes con HCC que se sometieron a tratamiento a base de PEG-IFN α 2a más RBV, de la Clínica No. 1 del IMSS en Morelos.

CARACTERÍSTICA	CATEGORIA	OR	IC _{95%}	p
Sexo	Masculino	1.0	0.23 – 2.47	0.655
	Femenino	0.76		
Carga Viral Basal	CVB > 400 000 UI/ml	1.0	1.65 - 15.71	0.005
	CVB <400 000 UI/ml	5.09		
Genotipo	1	1.0	1.12 – 11.99	0.031
	No 1	3.6		
Estado nutricional	Anemia	1.0	0.87- 9.00	0.084
	No anemia	2.8		
IMC	Obesidad	1.0	0.73 - 10.09	0.135
	Sobrepeso	2.7		
	Normal	1.9		
Estado hepático	Cirrosis	1.0	1.16 – 12.57	0.027
	Sin cirrosis	3.82		
Edad	Mayor de 55 años	1.0	0.18 – 1.74	0.328
	55 años o menos	0.57		

CVB, carga viral basal; IMC, índice de masa corporal

DISCUSIÓN

La severidad y persistencia de una infección, así como su curación, son determinadas por gran variedad de factores, desde el huésped, el agente etiológico, el medio ambiente y las interacciones entre estos. La HCC es una enfermedad en que estos tres componentes se expresan de forma contundente en la baja tasa de curación ante la terapéutica actual, y aunque a nivel internacional existen diversos estudios que han determinado el posible efecto de características del huésped y del virus, es importante cuantificar este efecto en población mexicana del estado de Morelos.

En este estudio retrospectivo, la selección de la muestra fue no aleatoria, de registros hospitalarios secundarios en los que se encuentran todos los pacientes que fueron atendidos por el servicio de gastroenterología en la Clínica IMSS número 1 de Cuernavaca Morelos, entre el periodo comprendido entre los años 2003 y 2010.

La muestra analítica de 86 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión y contaron con los datos que el análisis requería, equivale al 27% del total de los pacientes con diagnóstico de HCC. No obstante este pequeño tamaño muestral, se encontraron fuertes asociaciones con significancia estadística ($p < 0.05$).

Para la conformación de la muestra fueron excluidos todos los pacientes que no cumplieron con el tiempo requerido de tratamiento por múltiples causas tales como la severidad de los eventos adversos, la pérdida de servicios médicos en el IMSS, cambio de residencia, muerte o enfermedad, o que simplemente no desearon continuar con el tratamiento, entre otras causas. Y también, excluyó a los pacientes que a pesar de haber concluido tratamiento no contaron con los registros necesarios de cargas virales. Ambas situaciones pueden poner de manifiesto un sesgo de selección, ya que los pacientes que cumplen el tratamiento y que cuentan con las mediciones necesarias pueden ser diferentes de quienes no tienen estas características. Pueden ser diferenciales en el grado de conciencia y preocupación por su salud, nivel económico, escolaridad, lugar de residencia, acceso a servicios de salud, respaldo familiar, factores de riesgo, apego al tratamiento, entre otros, que originan diferencias en el estado nutricional, en el tiempo de evolución entre el momento de la infección, el momento del diagnóstico y el momento de inicio del tratamiento. Todo lo cual puede determinar el grado de alteración hepática y la respuesta al tratamiento.

La tasa global de RVS que se encontró en este grupo de pacientes fue de 58.1% (50 de 86 pacientes) y es similar a la reportada en otros estudios [32, 33]. La tasa de RVS para los pacientes con genotipo 1 fue de 41.79%, mientras que para los pacientes con genotipos 2/3 fue de 70%. Al analizar las

características de los grupos de respuesta al tratamiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de CVB, hígado sin cirrosis, nivel de AST y nivel de plaquetas.

La muestra estuvo constituida principalmente por mujeres (73%), sin embargo, esto no representó diferencias significativas entre los grupos de respuesta al tratamiento ($p = 0.421$). El **sexo** se ha dilucidado como uno de los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento, se ha descrito que los hombres presentan menor respuesta al tratamiento que las mujeres. En nuestro estudio se encontró una asociación inversa, posiblemente influenciada por la proporción de mujeres en la muestra, además de que dicha asociación no fue estadísticamente significativa, e incluso el intervalo de confianza incluyó al valor nulo (OR 0.76, IC_{95%} 0.23-2.47, $p = 0.655$).

Algunos autores han descrito que los pacientes de menor **edad** presentan mayor respuesta al tratamiento que pacientes longevos, por ejemplo, Dahlan en 2009 y Jensen en 2009, mostraron que los pacientes menores de 40 años tuvieron mayor tasa de SRV que los pacientes de mayor edad (75% vs 51% $p = 0.001$) [36, 40]. En nuestro caso, los pacientes menores de esta edad fueron escasos. De acuerdo a la distribución de la variable, y considerando la media de edad de la muestra, el punto de corte se situó en 55 años, sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas en su distribución en los grupos de tratamiento. Se encontró una asociación inversa a lo esperado, pero este resultado no fue estadísticamente significativo (OR 0.57, IC_{95%} 0.18-1.74, $p = 0.328$).

El **IMC** también ha sido fuertemente asociado con el éxito terapéutico, las personas con sobrepeso y obesidad presentan menor respuesta al tratamiento. Dahlan et al en 2009, encontraron que la tasa de RVS fue significativamente mayor en pacientes con IMC menor de 28 (65% vs 49%). [36] De nuestros pacientes, el 27.91% tenía obesidad y 40.8% sobrepeso, mientras que el 31.4% presentaron peso normal, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de respuesta al tratamiento. Se observó que el momio de obtener RVS de las personas con sobrepeso fue 2.7 veces mayor que el de las personas con obesidad (OR 2.7, IC_{95%} 0.73-10.09, $p = 0.135$), en tanto que las personas con peso normal mostraron mayor posibilidad de curación que las personas con obesidad (OR 1.9, IC_{95%} 0.50-7.71, $p = 0.326$) pero menor que las personas con sobrepeso, no obstante, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

El **genotipo** es sumamente importante para definir la duración del tratamiento, y existen reportes de que por sí mismo en un factor que influye en la obtención de RVS. En 2004, Hadziyannis, observó que el genotipo fue el predictor predominante de respuesta al tratamiento [33]. En tanto

que, Yu et al en 2007, en su estudio para evaluar cinética viral, encontraron que los pacientes con genotipo 2/3 tuvieron mejor respuesta al tratamiento que los pacientes con genotipo 1 [38]. Incluso en estudios realizados en pacientes que presentaron recaída o no respondedores que se han sometido a un segundo ciclo de tratamiento, o en pacientes coinfectados con VIH y VHC, el genotipo 2/3 ha mostrado mayores tasas de RVS que el genotipo 1 [41, 42]. En nuestro estudio se encontró que el genotipo y la RVS están fuertemente asociados, los pacientes con genotipos 2/3 presentaron un momio 3.6 veces mayor de curación que los pacientes con genotipo 1 (OR 3.6, IC_{95%} 1.12-11.99, p=0.031).

La **CVB** tiene un papel fundamental en la respuesta al tratamiento, se sabe que los pacientes con CVB baja tienen una mayor tasa de curación que los pacientes con CVB alta, no obstante que se han probado varios puntos de corte como 400,000 UI/dL [43], 500, 000 UI/dL [41], 800,000 UI/dL [36, 40] y 2 millones de copias/ml [29, 32, 39, 44]. Por otro lado, un estudio realizado por Jensen et al 2006, en que se analizaron 740 pacientes con genotipo 1a y 1b, mostró que la CVB se asoció con la obtención de RVR y RVS. De manera, que los niveles de ARN-VHC basales fueron menores en pacientes que desarrollaron RVR que en aquéllos pacientes que no la desarrollaron. Los pacientes con CVB <200,000 IU/ml y entre 200,000 y 600,000 IU/ml fueron significativamente más probables a desarrollar RVR que aquellos con CVB >600,000 IU/ml (OR 9.7, IC_{95%} 4.2-22.5, p<0.0001 y OR 3.6, IC_{95%} 1.5-9.1, p=0.0057, respectivamente). Mientras que los pacientes con CVB <200,000 IU/ml tuvieron significativamente más posibilidad de desarrollar RVS que aquellos con CVB de 600,000 IU/ml (OR 2.7, IC_{95%} 1.1-6.3, p<0.026) [45]. En nuestro estudio, la CVB tuvo media de 522,390.2 ± 423709.4, con rango de 7260 a 2,710, 000 y mediana en 500, 000 UI/ml. Sin embargo, se utilizó como punto de corte 400,000 UI/ml, encontrándose resultados importantes. Los pacientes con CVB menor a esta cifra tuvieron, con significancia estadística, mayor asociación con curación que los pacientes con CVB mayor (OR 5.09, IC_{95%} 1.65-15.71, p=0.005).

Hernández et al, 2009, encontraron que la fibrosis hepática avanzada se asoció con peor respuesta al tratamiento, pero sin alcanzar significancia estadística [46]. Por su lado, Rodríguez et al, 2009, realizaron un estudio de la asociación entre características basales y su asociación con RVS, EVR y

RVR, encontrando entre otras cosas, que uno de los factores predictores de RVR fue el estado no cirrótico (OR 1.92, p=0.0087)[43]. Mientras que Jensen et al, 2009, describieron que la ausencia de cirrosis era un predictor significativo de mayores tasas de RVS [40]. En nuestra cohorte, se observó que los pacientes sin cirrosis demostraron un momio casi cuatro veces mayor de alcanzar RVS que los pacientes con cirrosis, resultado estadísticamente significativo (OR 3.82, IC_{95%} 1.16-12.57, p=0.027).

Dos aspectos importantes en la evaluación de RVS y que por las características de los datos y el diseño retrospectivo no pudieron abordarse en este trabajo son sin lugar a dudas la Respuesta Viral Rápida (carga viral medida a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento) y los polimorfismos de interleucina 28B. [34, 41, 47, 48].

CONCLUSIÓN

En nuestro grupo de pacientes, la CVB, el genotipo y el tener hígado sin cirrosis son características que están altamente asociadas con la obtención de RVS, efecto que salió a relucir a pesar del escaso tamaño muestral. El genotipo 1 es el más frecuente en nuestro país y desafortunadamente posee menor respuesta al tratamiento que los genotipos 2/3, por lo que es fundamental aminorar los factores de riesgo para el contagio del VHC, fortaleciendo los sistemas de tamizaje en los bancos de sangre, garantizando la inocuidad de las prácticas médicas y disminuyendo las conductas de riesgo que puedan diseminarlo. Asimismo, la detección temprana es fundamental para que los pacientes reciban tratamiento cuando la función y estructura hepática no están alteradas y por lo tanto tienen mayor posibilidad de curar.

La caracterización de los pacientes que con mayor posibilidad responderán al tratamiento, puede contribuir a evitar el deterioro innecesario de la calidad de vida, derivada de los eventos adversos que pueden presentarse, así como gastos innecesarios en los pacientes no respondedores, en tanto se innova en medicamentos para el tratamiento de la HCC que mejoren las tasas de RVS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauer G., W.B., *Hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2001. **345**(1): p. 41-51.
2. Simmonds P., B.J., Combet C., Deléage G., Enomoto N., Feinstone S., Galfon P., Inchauspé G., et al., *Consensus proposals for a unified system of*

nomenclature of Hepatitis C Virus genotypes. Hepatology, 2005. **October**(42): p. 692-973.

3. Irshad M., I.K., *Hepatitis C Virus Genotypes: an overview*. International Journal of Medical Sciences and Technology, 2008. **1**(1): p. 1-12.

4. Terrés-Speziale, *Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo*. Rev Mex Patol Clin, 2003. **50**(4): p. 179-189.
5. WHO, *Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium*. J Viral Hepat, 1999. **6**: p. 35-47.
6. Rodis, J., *Chronic hepatitis C virus infection: a review por pharmacists*. Journal of the American Pharmacists Association, 2007. **47**(4): p. 508:520.
7. Méndez-Sánchez N., G.-G.Y., Kobashi-Margáin R., *Epidemiology of HCV infection in Latin America*. Annals of Hepatology, 2010. **9**(Suppl 1): p. S27-S29.
8. Méndez-Sánchez N, A.-R.J., Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castñeda B, Sánchez-Avila F, Poo JL, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J, *Etiology of liver cirrhosis in Mexico*. Ann Hepatol, 2004. **3**(1): p. 30-33.
9. Mendez-Sanchez N., V.A., Chávez-Tapia N., Ponciano-Rodríguez G., Almeda-Valdéz P., Gonzalez D., Uribe M., *Trends in liver disease prevalence in México from 2005 to 2050 through mortality data*. Annals of Hepatology, 2005. **4**(1): p. 52-55.
10. SINAIS, *Principales causas de mortalidad general por entidad federativa 2008*. <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>, 2008.
11. Méndez-Sánchez N., M.-K.D., Chávez-Tapia N., Bahena J., Correa-Rotter R., Uribe M., *Prevalence of Hepatitis C Virus Infection among Hemodialysis Patients at a Tertiary-Care Hospital in México City, México*. Journal of Clinical Microbiology, 2004 Sept. **42**(9): p. 4321-4322.
12. Chiquete E., P.A., *Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in México: A systematic review*. Intervirology, 2007. **50**: p. 1-8.
13. Márquez-Rosales MG., S.-T.F., Montoya-Fuentes H., *Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada*. Rev Mex Patol Clin, 2008 Abril-Junio. **55**(2): p. 79-87.
14. Méndez-Sanchez N., B.-G.H., Sánchez-Gómez R., Bordes-Aznar J., Uribe-Esquivel M., *Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México*. Salud pública de México, 1999. **41**(6): p. 475-478.
15. Méndez-Sánchez N., M.-K.D., Zamora-Valdés D., Sánchez-Lara K., Ponciano-Rodríguez G., Uribe-Ramos M., Vásquez-Fernández F., Lezama-Mora J., Pérez-Sosa J., Baptista-González H., Uribe M., *Risk factors and prevalence of hepatitis virus B and C serum markers among nurses at a tertiary-care hospital in México City, México: a descriptive study*. Annals of Hepatology, 2006 October-December. **5**(4): p. 276-280.
16. Soza A., R.A., Arrese M., *Routes of transmission of hepatitis C virus*. Annals of Hepatology, 2010. **9**(1): p. S30-S33.
17. Calvaheiro, N., *Sexual transmisión of hepatitis C*. Review. Rev Inst Med Trop S. Paulo, 2007 Sept-Oct. **49**(5): p. 271:277.
18. Robinson, J., *Vertical transmisión of the hepatitis C virus: Current knowledge and issues*. Paediatr Child Health, 2008 July/August. **13**(6): p. 529:534.
19. Castañeda R., M.L., *Hepatitis C*. Medicina Universitaria, 2004. **6**(24): p. 194-203.
20. Sharma, S.D., *Hepatitis C virus: molecular biology and current therapeutic options*. Indian J Med Res, 2010 January: p. 17-34.
21. Moyer RN., M.E., Alter M., *Hepatitis C: part 1. Routine serologic testing and diagnosis*. Am Fam Physician, 1999. **59**: p. 1.
22. Hoofnagle JH., S.L., *Course and outcome of hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36** (Supl 5): p. S1-S29.
23. Thomas DL., S.L., *Natural History of hepatitis C*. Clin Liver Dis, 2005. **9**: p. 383-398.
24. Fattovich G., G.G., degos F., et al, *Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients*. Gastroenterology, 2004. **112**: p. 463-472.
25. Torres-Poveda K., B.-G.A., Madrid-Marina V., *Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in México: impact of chronic infection by hepatitis viruses B and C*. Annals of Hepatology, 2011. **10**(4): p. 556-558.
26. Chevaliez S., P.J., *Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy*. World J Gastroenterol, 2007 May. **13**(17): p. 2461-2466.
27. Luciani F., A.S., *The evolutionary dynamics of a rapidly mutating virus within and between hosts: The case of hepatitis C virus*. PloS Computational Biology, 2009 Nov. **5**(11): p. 1-14.
28. Almasio P., C.C., D'Angelo F., *Pegylated inteferon therapy in chronic hepatitis C: lights and shadows of an innovative treatment*. Digestive an Liver Disease. , 2007. **39**(Supl. 1.): p. S88-S95.
29. Manns MP., W.H., Cornberg M., *Treating viral hepatitis c: efficacy, side effects, and complications*. Gut, 2006. **55**: p. 1350-1359.
30. Marotta P., H.D., Zehnter E., Kwo P., Jacobson I., *Efficacy of chronic hepatitis C therapy in community-based trials*. Clinical gastroenterology and hepatology, 2009. **7**: p. 1028-1035.

31. Deutsch M., H.J., *Old an emerging therapies in chronic hepatitis C: an update*. Journal of Viral Hepatitis., 2008. **15**: p. 2-11.
32. Fried MW., S.M., Reddy KR., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med, 2002. **347**: p. 975-982.
33. Hadziyannis SJ., S.H., Morgan TR., *Peginterferon alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med, 2004. **140**: p. 346-355.
34. Mihm U., H.C., Sarrazin C., Zeuzem S., *Review article: predicting response in hepatitis C virus therapy*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. **23**: p. 1043-1054.
35. Arase Y., S.F., Sezaki H., Suzuki Y., Kawamura Y., Kobayashi M., Akuta N., Hosaka T., Yatsuji H., Ikeda K., Kobayashi M., Kumada H., *Suitable treatment period in patients with virological response during combination therapy of peginterferon an ribavirin for chronic hepatitis C*. Inter Med, 2008. **47**: p. 1301-1307.
36. Dahlan Y., A.H., Al-ahmadi M., Batwa F., Alhamoudi W., *Sustained virological responde in a predominantly hepatis C virus genotype 4 infected population*. World Gastroenterol, 2009. **15**(35): p. 4429-4433.
37. Ferenci, P., *Predicting the therapeutic response in patients with chronic hepatitis C*. J. Antimicrob. Chemother, 2004. **36**: p. S3-S20.
38. Yu JW., W.G., Sun L.J., Li S.G., *Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha 2a and ribavirin*. Journal of Gastroenterology and hepatology, 2007. **22**: p. 832-836.
39. Zeuzem S., H.R., Bourliere M., et al., *Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3*. J. Hepatol, 2004. **40**.
40. Jensen D., M.P., Freilich B., Andreone P., Bisceglie A., Brandao-Mello C., Reddy R., Craxi A., Olvira A., Teuber G., Messinger D., Thommes J., Tietz A., *Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b*. Annals of Internal Medicine, 2009. **150**: p. 528-540.
41. Martin L., N.M., Mariño A., Alcocer F., Bonet L., Garcia J., López P., Cordero M., Portu J., Soriano V., *Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C*. AIDS, 2008. **22**: p. 15-21.
42. Sherman M., Y.E., Deschenes M., Krajden M., Bain V., Peltekian K., Anderson F., Kaita K., Simonyi S., Lee S., *Peginterferon alfa-2a (40 KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy*. Gut, 2006. **55**: p. 1631-1638.
43. Rodríguez-Torres M., S.M., Chung R., Hamzeh F., Jensen D., *Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population*. Journal of Viral Hepatitis, 2010. **17**.
44. Poynard T., M.P., Lee SS., Niederau C., Minuk GS., Ideo G., Bain V., Heathcote J., Zeuzem S., Trepo C., Albrecht J., *Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo por 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. Lancet, 1998. **352**: p. 1426-1432.
45. Jensen DM., M.T., Marcellin P. et al., *Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40kd)/ribavirin therapy*. Hepatology, 2006. **43**: p. 954-960.
46. Hernández A., D.F., León A., Lorente R., López B., De la Santa E., Cabanillas M., Patón R., Olmedo J., Galván M., Rodríguez E., *Viral kinetics during the first month of treatment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C*. Rev Esp Enferm Dig, 2009. **101**(10): p. 671-679.
47. O'Brien T., E.J., Morgan T., Lok A., Chung R., Shao Y., Shiffman M., Dotrang M., Sninsky J., Bondovsky H., Pfeiffer R., HALT-C group., *An IL28B Genotype-Based Clinical Prediction Model for Treatment of Chronic Hepatitis C*. PLoS ONE, 2011. **6**(7): p. 1-9.
48. Venegas M., V.R., Gonzalez K., Brahm J., *IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients*. World Journal of Gastroenterology, 2011. **17**(31): p. 3636-3639.

ANEXO. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS GENERALES EN LA MUESTRA

VARIABLE DEPENDIENTE:

Respuesta viral sostenida (RVS):

La RVS se define como ARN-VHC (carga viral) indetectable en sangre periférica, determinada por PCR cualitativa o cuantitativa 6 meses después de que se ha concluido el tratamiento para hepatitis C crónica. Esta variable se incorporó al modelo de forma dicotómica, presentar o no respuesta viral sostenida.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Carga Viral Basal (CVB)

La carga viral basal (CVB) corresponde al ARN-VHC, cuantificado por PCR en Unidades Internacionales (UI) de acuerdo a lineamientos de la OMS, medido previo al inicio del tratamiento antiviral a base de PEG IFN alfa 2a y ribavirina. Esta variable está medida de forma continua, con un límite de detección menor a 50 UI/ml, pero para efecto del análisis de su valor predictor de RVS se tomó en forma dicotómica, CVB alta (mayor a 400, 000 UI/ml) y CVB baja (menor a 400, 000 UI/ml).

Genotipo

El genotipo es una variable de gran importancia por su influencia en la duración del tratamiento, los pacientes con genotipo 1 y 4 reciben 48 semanas de tratamiento, mientras que los genotipos 2 y 3 lo reciben por 24 semanas. Asimismo, se ha descrito que la respuesta terapéutica de los pacientes genotipo 1 y 4, es diferente de la que presentan los pacientes genotipo 2 y 3. En función de estos datos, la variable cualitativa genotipo se re-agrupó en dos categorías, el **genotipo 1**, que incluyó solamente al genotipo 1, y **genotipo no 1**, en que se incluyeron pacientes con genotipo 2 y 3. Dentro de la muestra no existieron pacientes genotipo 4.

Edad

La edad de los pacientes es el número de años cumplidos al momento del inicio del tratamiento para hepatitis C.

Sexo

El sexo es variable dicotómica: hombre o mujer.

Índice de Masa Corporal (IMC)

El IMC fue calculado a partir del peso (kilogramos) dividido entre la estatura (metros), elevado al cuadrado, previo al inicio del tratamiento. Posteriormente se consideraron tres grupos:

- Peso normal: IMC menor a 25.0
- Sobrepeso: IMC de 25.0 a 29.9.
- Obesidad: IMC mayor o igual a 30.0

Cirrosis hepática

Esta variable dicotómica (tener o no cirrosis) fue determinada a través de cuatro criterios diagnósticos. En el primero, los pacientes se consideraron cirróticos si contaban con reporte de ultrasonido o biopsia que especificara este diagnóstico; encontrándose datos para 60 pacientes, de los cuales 26.67% (n=16) tenían cirrosis y 73.33% (n=44) hígado sano, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.404$).

Mediante el segundo criterio se recuperaron datos para 18 pacientes más. Se utilizó información de reportes de endoscopias con fecha previa al tratamiento para hepatitis C, determinando la existencia de cirrosis hepática si se describían varices esofágicas o la realización de alguna sesión de ligamiento de varices. Esto bajo el sustento de que las varices son una consecuencia de hipertensión portal, y esta a su vez, una complicación de la cirrosis hepática avanzada. Con esta información y la encontrada a través del primer criterio, se completaron datos de estado hepático para 78 pacientes en total, 56 (65.12%) con hígado sano y 22 (25.58%) con cirrosis, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos de respuesta al tratamiento ($p=0.313$).

En el tercer criterio se consideró el diagnóstico del médico tratante. Es decir, se determinó que el paciente era cirrótico si su médico tratante había descrito en la base de datos, que además de tener hepatitis C, era portador de cirrosis o, que tenía datos de hipertensión portal o, si tenía estadificación Child-Pugh, pese a que no contara con el reporte de ultrasonido, biopsia o endoscopia.

De manera que, el paciente se diagnosticó con cirrosis si esto era afirmado por ultrasonido; biopsia; presencia de varices esofágicas o sesión de ligaduras esofágicas o diagnóstico de cirrosis, hipertensión portal o estadificación Child-Pugh por parte de su médico tratante. De esta forma se determinó el estado hepático de los 86 pacientes que conforman la cohorte, 35 (40.70%) tenían cirrosis y 51 (59.30%) hígado sano, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.548$). En base a esta información fue posible evaluar como cirrótico a todo aquél paciente que tuvo diagnóstico de cirrosis en al menos 1 de las 3 mediciones. Bajo estas condiciones, había 37 pacientes con cirrosis y 49 pacientes con hígado sano ($p=0.505$), cifras que se asemejan a las encontradas en la tercera revisión. Sin embargo, considerando con cirrosis solo a aquellos pacientes que contaron con este diagnóstico en las tres mediciones, se definieron 11 pacientes con cirrosis y 75 pacientes con hígado sano, sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.692$) entre los grupos de estudio.

Considerando que, en general, la determinación de cirrosis en la cohorte se realizó con los siguientes criterios:

- 66 pacientes contaron con reporte de ultrasonido (11 tuvieron cirrosis y 55 hígado sano).
- 13 pacientes tenían reporte de biopsia (5 con diagnóstico de cirrosis y 8 sanos).

- 58 pacientes tuvieron reporte de endoscopia (29 tenían varices esofágicas y por lo tanto cirrosis y 29 hígado sano).
- Por diagnóstico clínico 1, 43 pacientes tenían cirrosis y 43 hígado sano.
- Por diagnóstico clínico 2, 42 tenían cirrosis y 4 hígado sano.
- Por estadificación child_pugh 26 pacientes tenían datos de cirrosis.

Finalmente, se definió como paciente con cirrosis a aquél que tuviera diagnóstico de cirrosis en cualquiera de los seis criterios diagnósticos. De esta manera se determinó cirrosis para 54 pacientes (62.79%) e hígado sano para 32 pacientes (37.21%), diferencia que fue estadísticamente significativa ($p=0.047$). Ver Tabla 1.

Alanino aminotransferasa (ALT)

La enzima alanino transferasa, variable continua medida en UI/L, se analizó utilizando como punto de corte el valor normal de referencia que marca el laboratorio institucional del IMSS, 13-40 UI/L. De manera que se integraron dos grupos de pacientes de acuerdo al nivel de ALT: ALT normal (menor o igual a 40 UI/L) o ALT anormal (mayor a 40 UI/L).

Aspartato aminotransferasa (AST)

Esta enzima también es una variable continua medida en UI/L, el punto de corte que se utilizó para analizar su influencia sobre la respuesta terapéutica es el valor de referencia del laboratorio institucional del IMSS, 15-48 UI/L. Se integró un grupo de pacientes con valores de AST de 48 UI/L o menos y, otro con los pacientes cuyo nivel de AST en sangre fuera mayor a 48 UI/L.

Anemia

Se determinó la presencia de anemia a partir de los valores institucionales de referencia para hemoglobina, medidos de forma continua en g/dL. Se diagnosticó anemia cuando los valores de hemoglobina fueron menores a 12.2, independientemente del sexo.

Neutropenia

Se diagnosticó neutropenia si el recuento de neutrófilos en sangre era menor a 2000/ μ l.

ABREVIATURAS

RVS: Respuesta viral sostenida
 CVB: Carga Viral Basal
 IMC: Índice de Masa Corporal
 AST: Aspartato aminotransferasa
 ALT: Alanino aminotransferasa
 VHC: Virus de la Hepatitis C
 PEG-IFN α 2^a: Interferón Pegilado α 2a
 RVB: Ribavirina
 IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
 Gn 1: genotipo 1
 Gn no 1: genotipos 2 y 3