

“Perfil epidemiológico de los pacientes con hepatitis crónica por virus C y su respuesta virológica temprana al tratamiento con Interferón Pegilado más Ribavirina. Servicio de Gastroenterología, HNCASE ESSALUD Arequipa 2004 - 2006”

Luis Fernando Chirinos de Rivero*, Juan Campos Nizama**, Raúl Castro Valdivia***, Jesús Valdez Herrera****

RESUMEN

Se realizó el presente estudio descriptivo retrospectivo y longitudinal para determinar el perfil epidemiológico de los pacientes infectados por virus de hepatitis C con hepatitis crónica, así como la evaluación de sus criterios de elegibilidad para recibir tratamiento con Interferón Pegilado más Ribavirina y su respuesta virológica temprana al tratamiento. Se estudiaron 20 pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Carlos Seguí Escobedo de EsSalud entre los años 2004 y 2006. El diagnóstico de infección por HVC se confirmó mediante la detección de DNA viral mediante PCR, y de la carga viral mediante el conteo de número de copias. Se determinaron los criterios de elegibilidad para tratamiento antiviral; se empleó además el score METAVIR para determinar la presencia de fibrosis hepática. Luego de 12 semanas de tratamiento se evaluó a los pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad y que accedieron al tratamiento y se evaluó su efectividad mediante una nueva determinación de la carga viral. Hubo más pacientes mujeres (15; 75%) que varones (5; 25%), con edades entre 50 y 59 años. El antecedente de riesgo más frecuente fue transfusión sanguínea (45%), cirugía (35%), y accidentes de trabajo (10%). Los valores de parámetros hematológicos, renal y hormonal estuvieron dentro de límites normales, los parámetros de función hepática (bilirrubinas, aminotransferasas, fosfatasa alcalina y gamaglutamil transpeptidasa) estuvieron por encima de lo normal; la carga viral al momento del diagnóstico fue en promedio de 580 mil copias (entre 4100 a 2 millones de copias). Los genotipos virales más frecuentes fueron 1a y 1b. Hasta 40% de pacientes no tuvieron criterios de elegibilidad para recibir tratamiento antiviral. Sólo 9 de 12 pacientes que tuvieron criterios de tratamiento lo recibieron (75%), en 6 de ellos se evaluó la respuesta virológica temprana y de ellos en 100,0% (6/6) se obtuvo una respuesta viral temprana con disminución de la carga viral postratamiento en todos los casos hasta nivel no detectable. En conclusión nuestra investigación ha descrito el perfil de los pacientes infectados por el HCV con hepatitis crónica en el servicio de gastroenterología de nuestro hospital, y se ha determinado que es sugestivo de que el tratamiento es altamente efectivo en pacientes que cumplen criterios de elegibilidad de tratamiento, en cuanto a la respuesta virológica temprana.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis crónica, virus de hepatitis C, respuesta virológica temprana, interferón pegilado, ribavirina, carga viral.

- * Médico Gastroenterólogo Ex Residente de Gastroenterología del HNCASE – ESSALUD Arequipa.
- ** Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología HNCASE –ESSALUD Arequipa. Profesor Principal de Medicina UCSM Arequipa.
- *** Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología HNCASE–ESSALUD Arequipa. Docente de Gastroenterología de la UCSM Arequipa.
- **** Jefe de Servicio de Gastroenterología HNCASE – ESSALUD Profesor Principal de Medicina UNSA.

ABSTRACT

The present descriptive, retrospective and longitudinal study was designed to determine the epidemic profile of patients infected by hepatitis C virus and chronic hepatitis, as well as to describe the eligibility criteria for treatment with pegylated interferon plus ribavirin and its early virological answer to the treatment.

We studied 20 patients treated at Gastroenterology Service of Carlos Seguí Escobedo Hospital of EsSalud between 2004 and 2006. The diagnosis of HCV infection was confirmed by detection of viral RNA with PCR, and the viral load by counting number of RNA copies. The eligibility criteria for antiviral treatment were determined, and also the METAVIR score to determine hepatic fibrosis. After 12 weeks of treatment the patients with eligibility criteria and received treatment were evaluated, and the effectivity of treatment was evaluated with a new determination of viral load.

There were more female (15; 75%) than male patients (5; 25%), with ages between 50 and 59 years. The more frequent risk antecedent was blood transfusion (45%), surgery (35%), and traffic accident (10%). The hematological, hepatic, renal and hormonal parameters were in normal range; and the viral load at the moment of diagnosis was of 580 thousand copies mean (between 4100 to 2 millions copies). The most frequent viral genotypes were 1a and 1b. Up to 40% of patients did not fulfilled eligibility criteria for treatment. Nine of 12 patients with eligibility criteria received treatment (75%), 6 of them were evaluated for early virologic response and of them 100,0% had an early virologic response with decrease of post-therapeutic viral load in all but one cases until non-detectable levels.

In conclusion our study described the profile of patients infected by HCV with chronic hepatitis in gastroenterology ward of our hospital, and it has been determined that is suggestive that antiviral treatment is highly effective in patients with eligibility criteria for treatment, related to early virologic response.

KEYWORDS: Chronic hepatitis, hepatitis C virus, early virological response, pegylated interferon, ribavirin, viral load.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) es un problema de salud mayor (1). La prevalencia global se estima que es del 3% (variando de 0.5% a 5% en diferentes países). Hay cerca de 175 millones de portadores crónicos de HCV en el mundo, de los cuales 2 millones están en los Estados Unidos y 5 millones en Europa Occidental.

El HCV cuenta para 20% de casos de hepatitis aguda, 70% de casos de hepatitis crónica, 40% de casos de cirrosis hepática terminal, 60% de casos de carcinoma hepatocelular y 30% de trasplantes hepáticos. Es la indicación más frecuente de trasplante hepático. (2)

La incidencia de nuevas infecciones sintomáticas es de 1 a 3 por 100000 personas por año. La incidencia real es mucho más alta debido a que la mayoría de casos son asintomáticos. (2)

El manejo de pacientes con infección por HCV consiste primariamente de tratamiento antiviral, actualmente interferón pegilado y ribavirin. Desafortunadamente, las recomendaciones de tratamiento derivan en gran medida de estudios que se han enfocado en pacientes altamente seleccionados. Como consecuencia de los estrictos criterios de inclusión y exclusión empleados en estos estudios, más de la mitad de los pacientes infectados con HCV serían inelegibles para enrolamiento.

El costo y los efectos adversos de la terapia son un impedimento para el tratamiento. Claramente se requieren nuevos esfuerzos para expandir la elegibilidad para terapia antiviral de HCV y hacer más disponible el tratamiento para poblaciones poco estudiadas con esta enfermedad. (3)

Se ha considerado importante la realización del presente trabajo de investigación dada la trascendencia de esta enfermedad en términos de incidencia y prevalencia, los nuevos avances en la terapéutica, los bajos niveles de elegibilidad reportados en la literatura (4,5) y que en nuestro medio no se hayan realizado estudios que determinen la elegibilidad para el tratamiento de la infección por HCV.

Con el presente trabajo se tendrá un conocimiento inicial de las características epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con HCV. Además describiremos la frecuencia de pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad para tratamiento antiviral, así como la tasa de respuesta virológica temprana a la terapia antiviral en nuestro medio. Así mismo, servirá de base para la realización de futuros trabajos de investigación en relación a este tema aun no estudiado en nuestro entorno.

Los objetivos del presente trabajo de investigación son determinar los antecedentes epidemiológicos de importancia en los pacientes con infección por HCV atendidos en el Servicio de Gastroenterología del HNCASE Arequipa entre enero 2004 y marzo 2006, determinar las características laboratoriales de los pacientes con hepatitis crónica C atendidos en el Servicio de Gastroenterología del HNCASE Arequipa

entre enero 2004 y marzo 2006, determinar la proporción de pacientes con infección por HCV atendidos en el Servicio de Gastroenterología del HNCASE Arequipa entre enero 2004 y marzo 2006 que son elegibles para tratamiento con interferón pegilado y ribavirina según protocolo y determinar la respuesta virológica temprana en pacientes que fueron elegibles para recibir tratamiento antiviral.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. *Ambito de estudio*

El presente estudio se realizó en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo (HNCASE) Essalud de Arequipa.

B. *Temporalidad*

De enero de 2004 a marzo de 2006.

C. *Materiales*

Ficha de datos: Diseñada especialmente para el estudio
Historias clínicas

D. *Unidades de estudio*

Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de infección por HCV.

E. *Método:*

Revisión documentaria

F. *Universo y muestra*

El universo está conformado por la totalidad de Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de infección por HCV en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguín Escobedo (HNCASE) Essalud de Arequipa durante el periodo de estudio.

No se consideró un tamaño muestral al estudiar a toda la población.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico definitivo de hepatitis crónica C, confirmado por prueba de PCR para genoma viral de HCV, atendidos en el servicio de gastroenterología del HNCASE de Arequipa de enero 2004 a marzo 2006.
- Dichos pacientes deben contar al ingreso, con exámenes laboratoriales hematológicos (Hemoglobina, Hematocrito, Conteo de leucocitos, Conteo de neutrófilos, Conteo de plaquetas), perfil hepático (INR, TGO, TGP, Bilirrubinas totales, Bilirrubinas directas, Bilirrubinas indirectas, Fosfatasa alcalina, Gama glutamil transpeptidasa, Proteínas séricas totales, Albúmina sérica, Globulina sérica), perfil renal (Creatinina sérica, Proteinuria en orina de 24 horas, Depuración de creatinina), hormonal (T3, T4, TSH), Carga viral del HCV.
- Pacientes que recibieron tratamiento y que cuenten con carga viral a las 12 semanas de terapia antiviral.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hepatitis C aguda.
- Pacientes con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODOLÓGÍA

A. *Tipo de investigación*

El presente estudio es de tipo observacional analítico, retrospectivo y longitudinal según Douglas Altman.

B. *Técnicas de recolección de datos y procedimiento*

Se empleó la revisión documentaria.

C. *Definición operacional de variables*

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD/CATEGORIA	ESCALA
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO			
EDAD	Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento	De razón
SEXO	Características sexuales secundarias	Femenino/ Masculino	Nominal
ANTECEDENTE DE RIESGO	Conducta o evento asociado a infección por HCV	Transfusión sanguínea/ Intervención quirúrgica/ Conducta sexual de riesgo/ Accidente laboral	Nominal
PERFIL LABORATORIAL			
Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en sangre	g/dL	De razón
Leucocitos	Conteo de leucocitos en hemograma de Schilling	células/uL	De razón

Neutrófilos	Conteo de neutrófilos en hemograma de Schilling	células/uL	De razón
Hematocrito	Proporción de eritrocitos por volumen de sangre	%	De razón
Plaquetas	Conteo de plaquetas en sangre periférica	células/uL	De razón
Anticuerpos anti HCV	Positividad a prueba de Elisa	+/-	Nominal
Carga viral de HCV	Número de copias de fragmentos de RNA de HCV	copias/ml	De razón
Bilirrubina	Concentración sérica de bilirrubina total y fraccionada	mg/dL	De razón
Transaminasas	Concentración sérica de TGP, TGO	UI/dL	De razón
INR	Valor de tiempo de protrombina estandarizado	Normal (< 2) / prolongado (\geq a 2)	Nominal
Fosfatasa alcalina	Concentración sérica de fosfatasa alcalina	mg/dL	De razón
Proteínas séricas	Concentración sérica de proteínas totales, albúmina, globulina	g/dL	De razón
Depuración de creatinina	Excreción de creatinina por minuto	ml/min	De razón
Proteinuria de 24 horas	Contenido de proteínas en orina de 24 horas	g/24 horas	De razón
Hormonas tiroideas	Concentración de TSH, T3, T4	T3 T4 TSH ng/dL, ng/dl, uUI/ml	De razón
Escala de METAVIR	Grado de fibrosis en la biopsia hepática	0-4	Ordinal
Criterios de elegibilidad	Valoración de parámetros bioquímicos, hematológicos, anatomopatológicos	elegible/no elegible	Nominal
Respuesta virológica temprana	Disminución de carga viral de al menos 2 log del basal	adecuada/inadecuada	Nominal

D. Técnicas de análisis de resultados

Se empleó estadística descriptiva con determinación de frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central (promedio, mediana) y medidas de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se muestran como proporciones.

Para la comparación de variables categóricas entre grupos se empleó la prueba chi cuadrado; para la determinación de la variación de la carga viral con el tratamiento, se empleó estadística inferencial con la prueba de T de Student para grupos pareados. Se consideró significativa una diferencia de p menor a 0.05.

Para el análisis de datos se empleó la hoja electrónica de Excel 2003 con su complemento analítico y el programa SPSS v. 13.0 para Windows.

E. Instrumentos

Ficha de recolección de datos

F. Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica C atendidos en el servicio de gastroenterología del HNCASE de Arequipa de enero 2004 a marzo 2006 para determinar los antecedentes epidemiológicos relacionados al HCV. Así mismo, se evaluaron las juntas médicas donde se determinó si el paciente es o no elegible para tratamiento de hepatitis crónica C, según protocolo y los criterios empleados con tal fin.

Se recabaron los resultados de laboratorio arriba mencionados, incluyendo la carga viral para HCV. Se revisaron las láminas de biopsia hepática de los pacientes incluidos en el estudio para la determinación del grado de fibrosis.

De los pacientes que recibieron tratamiento antiviral, se evaluó la respuesta temprana (a las 12 semanas de terapia) con la medición de la carga viral.

RESULTADOS

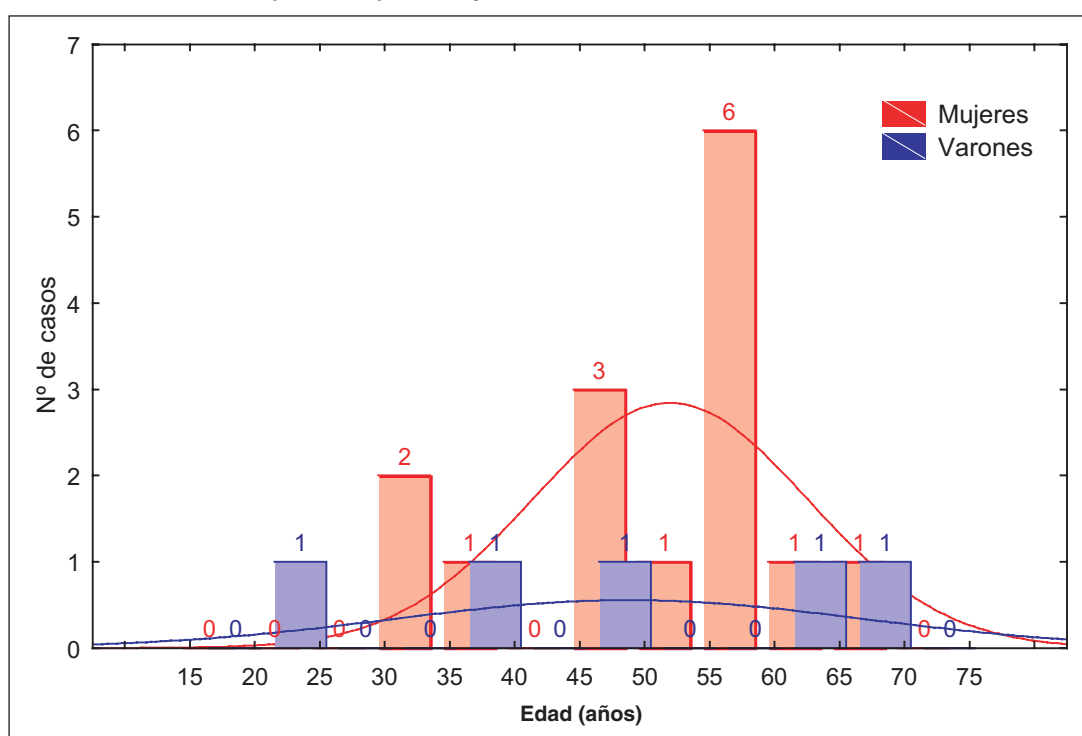
Tabla 1: Distribución de pacientes por edad y sexo

Edad (años)	Mujeres		Varones		TOTAL	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20-29	0	0,0	1	20,0	1	5,0
30-39	3	20,0	1	20,0	4	20,0
40-49	2	13,3	1	20,0	3	15,0
50-59	8	53,3	0	0,0	8	40,0
60-69	2	13,3	2	40,0	4	20,0
TOTAL	15	100,0	5	100,0	20	100,0

TOTAL: Mujeres: 15 (75,0%) Varones: 5 (25,0%)

Chi² = 2,6111 G. libertad = 4 p = 0,6249

Gráfico 1: Distribución de pacientes por edad y sexo



	n	Promedio	DS	Min	Máx.
Mujeres	15	51,7	10,5	33	67
Varones	5	48,6	18,0	24	69

Prueba t = 0,3326 G. libertad = 18 p = 0,7433

Tabla 2: Distribución por antecedentes de riesgo en pacientes con HVC

	Nº	%
Transfusión	9	45,0
Cirugía	7	35,0
Acc. Trabajo	2	10,0
No refieren	2	10,0
TOTAL	20	100,0

Gráfico 2: Distribución de pacientes con HCV según antecedente de riesgo

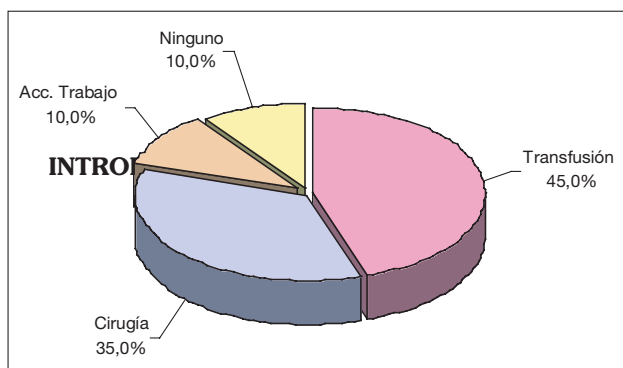


Tabla 3-A: Distribución de valores de laboratorio en pacientes con HCV

	Promedio \pm DE	Mínimo	Máximo
Perfil Hematológico			
Hemoglobina (g/dL)	13,9 \pm 1,8	9,4	16,5
Hematocrito (%)	41,2 \pm 5,1	29	49
Leucocitos (mm ³)	5,3 \pm 1,8 \times 10 ³	2,8 \times 10 ³	9,1 \times 10 ³
Neutrófilos (%)	55,4 \pm 10,49	39	83
Plaquetas (mm ³)	213,7 \pm 95,7 \times 10 ³	50 \times 10 ³	406 \times 10 ³
Perfil hepático			
Bilirrubina total (mg/dL)	1,4 \pm 0,7	0,4	2,7
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,9 \pm 0,4	0,3	1,7
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,5 \pm 0,3	0,1	1,2
TGO (UI/L)	73,3 \pm 49,3	14	179
TGP (UI/L)	76,9 \pm 43,1	15	168
Fosfatasa alcalina (mg/dL)	137,0 \pm 74,9	57	343
GGTP (UI/dL)	90,2 \pm 101,7	11	458
INR	1,1 \pm 0,1	1	1,5
Proteínas totales (g/dL)	7,3 \pm 0,9	4,9	9,3
Albúmina (g/dL)	3,9 \pm 0,7	2,2	5
Globulina (g/dL)	3,4 \pm 0,9	1,8	5,8

Tabla 3-B: Distribución de valores de laboratorio en pacientes con HCV

	Promedio \pm DE	Mínimo	Máximo
Perfil renal			
Creatinina (mg/dL)	1,0 \pm 0,9	0,6	4,7
Proteinuria (g/24h)	0,2 \pm 0,4	0,02	1,6
Dep. creatinina (ml/min)	92,3 \pm 37,0	32	191
Perfil hormonal			
T3 (ng/dL)	0,8 \pm 0,5	0,301	1,74
T4 (ng/dL)	1,3 \pm 0,4	0,391	2,234
TSH (μ U/mL)	2,4 \pm 1,17	0,41	4,78
Perfil virológico			
Carga viral (N° copias)	5,8 \pm 6,6 \times 10 ⁵	4,1 \times 10 ³	2,0 \times 10 ⁶
Genotipos			
	n	%	
1a	2	10,0	
1b	2	10,0	
1b	2	10,0	
No determinado	16	80,0	
TOTAL	20	100,0	

Tabla 4: Distribución de pacientes según puntaje en escala METAVIR

METAVIR	Nº	%
0	1	5,0
1	5	25,0
2	9	45,0
3	1	5,0
4	2	10,0
No consignado	2	10,0
TOTAL	20	100,0

Gráfico 3: Distribución de puntaje METAVIR en los pacientes con HCV

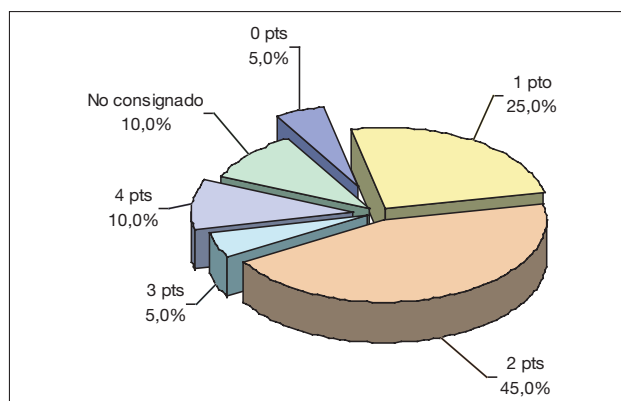


Tabla 5: Criterios de elegibilidad según escala METAVIR

Criterios	Puntos Escala METAVIR	Nº	%
Sin criterios n = 8 (40,0%)	0	1	12,5
	1	5	62,5
	2	1	12,5
	No consignado	1	12,5
Con criterios n = 12 (60,0%)	2	8	66,7
	3	1	8,3
	4	2	16,7
	No realizado	1	8,3

Tabla 6: Tratamiento según criterios de elegibilidad y respuesta virológica temprana

Con criterios:12	Trata- miento	Nº	%	Evaluación de EVR	EVR	Nº	%	
	Sí	9	75,0	Sí	6	Sí	6	100,00
				No	3	No	0	0,0
No	3	25,0						

Gráfico 4: Tratamiento según criterios de elegibilidad y respuesta virológica temprana

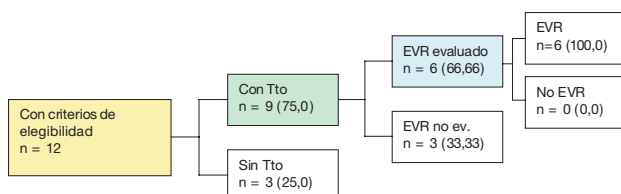


Tabla 7: Motivos de no indicación de tratamiento en los pacientes

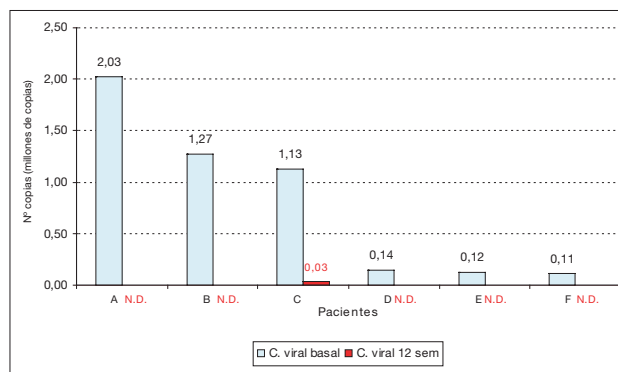
Criterios	Motivo	Nº	%
Sin criterios n = 8 (40,0%)	Depresión	1	12,5
	Histología	6	75,0
	Enf. Hepática	1	12,5
Con criterios n = 3 (15,0%)	No desea	3	100,00

Tabla 8: Variación de la carga viral en pacientes con respuesta virológica temprana (EVR)

Paciente	C.VIRAL	C.VIRAL 12 SEM
A	2,03 × 10 ⁶	N.D.
B	1,27 × 10 ⁶	N.D.
C	1,13 × 10 ⁶	28,7 × 10 ³
D	0,14 × 10 ⁶	N.D.
E	0,12 × 10 ⁶	N.D.
F	0,11 × 10 ⁶	N.D.

N.D.: No detectable

Gráfico 5: Variación de la carga viral en pacientes con EVR



Prueba t = -2,44 G. libertad = 5 p = 0,06

Tabla 9: Número de pacientes que recibieron tratamiento con interferón pegilado alfa 2a e interferón pegilado alfa 2b

Pacientes en tratamiento:	Con Interferón pegilado alfa 2a	Con Interferón pegilado alfa 2b
	9	3(33,3)

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En el presente estudio hemos realizado una evaluación descriptiva del perfil clínico y epidemiológico de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C con hepatitis crónica, así como la evaluación de sus criterios de elegibilidad para recibir tratamiento con Interferón Pegilado más Ribavirina y su respuesta virológica temprana al tratamiento.

Se estudió para tal fin a 20 pacientes que cumplieron los criterios de selección. El diagnóstico de infección por HVC se hizo mediante presuntiva serológica y se confirmó mediante la detección de DNA viral mediante PCR, y se evaluó la carga viral mediante el conteo de número de copias por PCR. En estos pacientes se realizaron evaluaciones clínicas y laboratoriales y se determinó los criterios de elegibilidad para tratamiento con interferón más ribavirina; se empleó además el score METAVIR para determinar el grado de fibrosis hepática. Luego de 12 semanas de tratamiento se evaluó a los pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad y que además accedieron al tratamiento y se evaluó en ellos la efectividad del tratamiento mediante una nueva determinación de la carga viral.

En la Tabla y Gráfico 1 se muestra la distribución de los pacientes estudiados por edad y sexo. Si bien la mayor parte de pacientes fueron mujeres (15; 75%) y menos varones (5; 25%), no hubo una diferencia significativa en sus grupos etáreos (p = 0,62), predominando la edad entre 50 y 59 años. Lo mismo se encuentra cuando se comparan las edades promedio, siendo estadísticamente similares entre mujeres (51,7 años) y varones (48,6 años; p = 0,74).

Sin embargo, el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos refiere que la enfermedad crónica

tiene su mayor prevalencia entre los 30 y 49 años y entre los varones⁽⁶⁾, datos que no se han corroborado en este estudio, por consignarse solamente a los pacientes vistos en nuestro servicio.

En relación a los antecedentes de riesgo entre los pacientes estudiados (Tabla y Gráfico 2), la mayor proporción de pacientes (45%) tuvo antecedente de transfusión sanguínea, seguida de intervención quirúrgica (35%), y con menos frecuencia accidentes de trabajo (10%); en 2 casos (10%) no se refirió un antecedente claro de riesgo de infección.

La mayoría de pacientes infectados con HCV en Europa y Estados Unidos adquirieron la enfermedad por uso de drogas endovenosas o transfusión de sangre, siendo esta última forma de transmisión muy rara luego de 1990 en que se comienza a hacer vigilancia para HCV en la sangre a transfundir (7). En el presente trabajo se ha observado que la transfusión sanguínea es el principal antecedente de riesgo en estos pacientes. De los 9 que tuvieron este antecedente, 3 (33,3%) recibieron transfusión sanguínea después de 1990 y 6 (66,6%) la recibieron antes de ese año. Esto implica realizar un seguimiento a los procedimientos empleados en banco de sangre para el despistaje de HCV en los componentes sanguíneos a transfundir. Las intervenciones quirúrgicas han demostrado ser una fuente a considerar en nuestro hospital, representado el segundo más frecuente antecedente de riesgo en estos pacientes. La probabilidad de que un cirujano con HCV transmita la enfermedad al paciente que opera es muy baja (0,02%) (304), por ello se hace meritorio buscar otra fuente de infección en sala de operaciones, sobretodo en el área de esterilización.

Los valores de los principales resultados de laboratorio se muestran en la Tabla 3. Los parámetros hematológicos estuvieron dentro de límites normales, al igual que los parámetros de función renal y el perfil hormonal. Las pruebas de función hepática mostraron una elevación de las aminotransferasas, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total. Los pacientes con hepatopatía crónica por virus C pueden tener valores normales de ALT, sin ser esta característica una contraindicación para el tratamiento, pues como se ha mencionado la respuesta a la terapia es similar en ambos grupos de pacientes.

En relación a la carga viral al momento del diagnóstico fue en promedio de 580 mil copias, variando entre 4 mil 100 a 2 millones de copias. Además se hizo una evaluación de los genotipos virales en 20% de los pacientes, de los cuales en la mitad se encontró genotipo 1a y en la otra mitad genotipo 1b. No se realizó la genotipificación en todos los pacientes debido a que el laboratorio de nuestro hospital no cuenta con los equipos para realizar dicho examen. Es importante esta determinación para definir la duración de la terapia como ya se ha mencionado. Sin embargo, a pesar de esta limitación se decidió dar a los pacientes que no contaron con la genotipificación, tratamiento por 1 año, considerando que el genotipo 1 es el más frecuente en esta área del mundo.

En la Tabla 4 y Gráfico 3 se aprecia los valores del score de METAVIR alcanzados por los pacientes; el 75% de

ellos tuvieron un score de METAVIR de 2, 15% entre 3 y 4 y en 10% no se consigna los valores del puntaje, lo que representa a 2 pacientes mujeres; una de ellas tuvo el diagnóstico de crioglobulinemia asociado a plaquetopenia de 64000 plaquetas/mm³ y la otra tuvo el diagnóstico de cirrosis hepática Child C con un conteo de plaquetas de 50000/mm³, siendo en ambas la plaquetopenia la que impidió la realización de la biopsia hepática. La distribución de este score según los criterios de elegibilidad se muestra en la Tabla 5. Hasta 40% de pacientes (8 casos) no tuvieron criterios de elegibilidad para recibir tratamiento antiviral, y en la mayoría el score de METAVIR fue de 1 (5/8; 62,5%), es decir tuvieron una fibrosis periportal sin puentes; de los 12 pacientes con criterios de elegibilidad (60%), el score de METAVIR predominante fue de 2 (8/12; 66,7%), es decir una fibrosis en puentes porta-portal. Esto se explica porque el score de METAVIR es un criterio importante en la selección de pacientes para tratamiento. Un score de METAVIR de 2 o más es un criterio de inclusión para terapia antiviral. Sólo 9 de 12 pacientes que tuvieron criterios de tratamiento lo recibieron (75%), y de ellos, 6 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 12 semanas, pudiendo evaluarse en ellos la respuesta virológica temprana; en 100,00% (6/6) se obtuvo una respuesta viral temprana (Tabla 6, Gráfico 4).

Los pacientes sin criterios de elegibilidad fueron excluidos del tratamiento principalmente por los hallazgos histológicos de la biopsia hepática (75%), es decir, por presentar un score de METAVIR menor de 2; en un caso por depresión y en uno por enfermedad hepática en estadio terminal (cirrosis hepática Child C). De los pacientes con criterios de elegibilidad, 3 no participaron del estudio, por no desear el tratamiento luego de darles un consentimiento informado (100,00%) (Tabla 7), debido a temor a los efectos adversos. Estos 3 pacientes representan el 25% de los pacientes que se consideraron elegibles para tratamiento. En un estudio realizado en Bélgica (en 299 pacientes), 17% de los elegibles para tratamiento, desistieron de recibirlo debido al temor a los efectos adversos (305); un porcentaje similar al encontrado por nosotros.

En los seis pacientes que presentaron una respuesta virológica temprana, se muestra en la Tabla 8 la variación en la carga viral. En todos los casos hubo una disminución que fue variable pero en la mayoría de casos (5/6) se hizo no detectable y en un caso disminuyó la carga viral de $1,13 \times 10^6$ copias a $28,7 \times 10^3$ copias, una disminución de más de 2 log, lo que también se define como respuesta virológica temprana. Como se ha mencionado, la respuesta virológica temprana es un buen predictor de la respuesta virológica sostenida. Si consideramos que el genotipo 1 es el más frecuente en nuestro medio y que la tasa de SVR para este genotipo es de 50% aproximadamente, la tasa de ERV obtenida en nuestro estudio (100%) es más alta que la reportada en la literatura (236); sin embargo, es necesario evaluar la SVR en estos pacientes para llegar a una conclusión al respecto.

Nuestro estudio ha aportado importante información sobre las características epidemiológicas, laboratoriales y virales de los pacientes con hepatitis crónica por HCV vistos en el servicio de gastroenterología del HNCASE Arequipa. En los

pacientes captados con criterios de elegibilidad en quienes se evaluó la ERV, el tratamiento antiviral fue bastante efectivo.

Una limitación del estudio es la pequeña cantidad de pacientes evaluados. Si bien estudiamos a todos los pacientes con infección confirmada por HCV vistos en nuestro servicio, no todos accedieron al tratamiento, lo que disminuyó más la cantidad de pacientes en los que se realizó seguimiento del tratamiento. Sería ideal ampliar el tamaño de la población, pero la frecuencia de casos confirmados de HCV es aún baja en nuestro medio, y por otro lado el estudio de la carga viral es bastante complejo y costoso.

En conclusión, nuestra investigación ha descrito el perfil de los pacientes infectados por el HCV con hepatitis crónica en nuestro hospital, y ha confirmado que el tratamiento es altamente efectivo para lograr una respuesta virológica temprana (que es un buen predictor de respuesta virológica sostenida) en pacientes que cumplen criterios de elegibilidad de tratamiento.

CONCLUSIONES

Primera Los antecedentes epidemiológicos de importancia en los pacientes con infección por HCV atendidos en el Servicio de Gastroenterología del HNCASE fueron transfusión sanguínea, antecedente de cirugía previa o accidente de trabajo. La mayoría de pacientes afectados fueron mujeres con edades comprendida entre 50 y 59 años.

Segunda Los parámetros laboratoriales hematológicos, renal y hormonal estuvieron dentro de límites normales, y la carga viral inicial fue alta. Los parámetros de función hepática estuvieron alterados, como era de esperar en pacientes con diagnóstico de hepatopatía crónica por virus C.

Tercera El 60% de pacientes con infección por HCV son elegibles para tratamiento con interferón pegilado y ribavirina según protocolo.

Cuarta Se produjo respuesta virológica temprana en 100,00% de pacientes que fueron elegibles para recibir tratamiento antiviral, con una disminución significativa en el número de copias de ADN viral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONSENSUS PANEL. EASL consensus reference on hepatitis C. *J. Hepatol.* 1999; 30:956.
2. SHERLOCK S., DOOLEY J. CHAPTER 17 Chronic hepatitis. In: *Diseases of the Liver and Biliary System.* 11th ed. Blackwell Publishing 2004. pp. 305-319.
3. *HEPATOLOGY* 2002; 36: S266-S236.
4. MUIR A., et al. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among Veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 268-271.
5. ROWAN P., et al. Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in Veterans with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 530-534.
6. ALTER, MJ, MARGOLIS, HS. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(RR-19):1.
7. ALTER, MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:62S.
8. MCQUILLAN, G, ALTER, M, MOYER, L, et al. A population based serologic study of hepatitis C virus infection in the United States. *Proceedings of the IX International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Rome 1996; 8A.*
9. POL S., et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: Evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology* 108: 581, 1995.
10. MOSNIER J., et al. The intraportal lymphoid nodule and its environment in chronic hepatitis C: An immunohistochemical study. *Hepatology* 17: 366. 1993.
11. ALTER, MJ, Mast, EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:437.
12. VILLANO, SA, VLAHOV, D, NELSON, KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908.
13. HOOFNAGLE, JH, CARITHERS, RL, SHAPIRO, C, ASCHER, N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240.
14. CHU, CM, YEH, CT, LIAW, YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: Increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999; 45:613.
15. FARCI, P, ALTER, HJ, WONG, D, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325:98.
16. BARRERA, JM, BRUGUERA, M, ERCILLA, MG, et al. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:639.
17. GONZÁLEZ-PERALTA, RP, QIAN, K, SHE, YS, et al. Clinical implications of viral quasispecies in chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1996; 49:242.
18. FARCI, P, SHIMODA, A, COIANA, A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000; 288:339.
19. ALRIC, L, FORT, M, IZOPET, J, et al. Genes of the major histocompatibility complex class II influence the outcome of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1997; 113:1675.
20. THURSZ, M, YALLOP, R, GOLDIN, R, et al. Influence

- of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999; 354:2119.
21. ISHII, K, ROSA, D, WATANABE, Y, et al. High titers of antibodies inhibiting the binding of envelope to human cells correlate with natural resolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 28:1117.
 22. KAPLAN, M, GAWRIEH, S, COTLER, SJ, JENSEN, DM. Neutralizing antibodies in hepatitis C virus infection: a review of immunological and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 125:597.
 23. GERLACH, JT, DIEPOLDER, HM, JUNG, MC, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4 T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117:933.
 24. GRAKOU, A, SHOUKRY, NH, WOOLLARD, DJ, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science* 2003; 302:659.
 25. KENNY-WALSH, E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999; 340:1228.
 26. VOGT, M, LANG, T, FROSNER, G, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341:866.
 27. MERICAN, I, SHERLOCK, S, MCINTYRE, N, et al. Clinical, biochemical and histological features in 102 patients with chronic hepatitis C virus infection. *Q J Med* 1993; 86:119.
 28. JONES, EA. Relief from profound fatigue associated with chronic liver disease by long-term ondansetron therapy. *Lancet* 1999; 354:397.
 29. WILSON, WM, MAUGHAN, RJ. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: Administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. *Exp Physiol* 1992; 77:921.
 30. CACOUB, P, RATZIU, V, MYERS, RP, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 36:812.
 31. CONRY-CANTILENA, C, VAN RADEN, M, GIBBLE, J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334:1691.
 32. HABER, MM, WEST, AB, HABER, AD, et al. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1250.
 33. MCCORMICK, SE, GOODMAN, ZD, MAYDONOVITCH, CL, SJOGREN, MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1516.