

Hepatitis "C" Crónica: una visión de su entorno y distribución de genotipos en un grupo de la Ciudad de México, Distrito Federal

Coria Lorenzo José de Jesús¹

Coordinador de Enseñanza e Investigación del Hospital General del ISSSTE de Toluca e Infectólogo Pediatra del Depto. de Infectología del HIM "Dr. Federico Gómez"

Resumen

Introducción

El virus de la Hepatitis C es un virus que afecta a más de 180 millones de individuos a nivel mundial, sobre todo en etapas tempranas de la vida, con una alta propensión a infección crónica.

Objetivo

Conocer la frecuencia de los genotipos (GT) presentes en la infección en una parte de la población del distrito federal, en México.

Material y Métodos

Se estudiaron 30 pacientes, todos adultos; 17 provenientes del IMSS, ocho de la CFE (Comisión Federal de Electricidad) y cinco pacientes del Hospital Médica Sur. El estudio se llevo a cabo del 29 de Junio del 2012 al 06 de Noviembre del 2013. Se realizó un análisis descriptivo, con mediciones de frecuencias, proporciones y porcentajes.

Resultados

Se captaron 15 masculinos y 15 femeninos, su rango de edad fue 33 a 68 años; siendo el grupo que más predominó el de >40 - 50 años. El 100% tuvo algún grado de fibrosis y solo 16 desarrollaron cirrosis. En todos se determinó tanto su genotipo y polimorfismo de la IL28-B (Interleucina 28-B). Predominó el GT1B (20 pacientes). Al determinar su polimorfismo, observamos que 22 correspondieron a CT y 8 al TT, ningún caso de CC.

Conclusiones

En esta revisión contrario a lo que dice la literatura, de presentarse en etapas tempranas, observamos que 26 casos fueron en los grupos de mayor edad, sin embargo podemos considerar que muchos de ellos cursaron asintomáticos (como se reporta) y se detectaron tardíamente como lo vemos en estos pocos casos analizados. Por lo cual es importante ante algún parámetro de riesgo realizar una determinación serológica a tiempo para enfrentar los retos de su tratamiento.

Palabras Clave: *Hepatitis crónica por virus C, HCV, Genotipo, Polimorfismo IL-28B*

Abstract

Introduction

The Hepatitis C virus is a virus that affects more than 180 million individuals worldwide, especially in early stages of life, with a high propensity to chronic infection.

Objective

Knowing the frequency of the genotypes (GT) present in the infection in one part of the population in the federal district, of Mexico.

Material and Methods

We studied 30 patients, all adults; 17 from the IMSS, eight of the CFE (Federal Electricity Commission) and five patients in the Medical Hospital South. The study was carried out from 29 June 2012 to November 06 of 2013. A descriptive analysis was performed, with frequency measurements, proportions and percents.



Results

Was captured 15 male and 15 female, your age range was 33 to 68 years; being the most predominant group of >40 - 50 years. The 100% had some degree of fibrosis and only 16 developed cirrhosis. In all was determined both its genotype and polymorphism of the IL28-B (Interleukin 28-B). Predominated the GT1B (20 patients). When determining its polymorphism, we note that 22 corresponded to CT and 8 to the TT, no case of CC.

Conclusions

In this review contrary to what it says in the literature, to be submitted in early stages, we note that 26 cases were in the older age groups, however we can consider that many of them had finished asymptomatic (as reported) were detected and late as we see in these few cases analyzed. It is important before any risk parameter perform a serological determination in time to deal with the challenges of their treatment.

Key words: Chronic Hepatitis C virus, HCV, Genotype, Polymorphism Interleukin 28B.

Introducción

La definición de hepatitis crónica se aplica a una enfermedad del hígado necro inflamatoria, independientemente de su etiología. Aunado a esto la hepatitis crónica puede ser consecuencia de una variedad de estímulos nocivos, entre los cuales la participación de virus (virus propios de la hepatitis) son los más comunes. Una característica que distingue a la enfermedad hepática crónica es que puede evolucionar conllevando al riesgo potencial de culminar en cirrosis, y eventualmente en un carcinoma hepatocelular. Dado que la cirrosis hepática es un proceso silente en la gran mayoría de los casos, un caso sospechoso de hepatitis crónica estará por muchos años representando la principal razón para realizar una biopsia de hígado. Al respecto el primero en realizar un procedimiento de aspiración hepática fue Paul Herlich hace más de 100 años.¹⁻²

Hasta que las pruebas serológicas y los avances en la detección de partículas genómicas de los virus hepatotópicos para detectar infección por los virus propios de la hepatitis fueron desarrolladas, la biopsia hepática era realizada principalmente tanto para fines diagnósticos, como para distinguir un proceso de hepatitis crónica de algún otro desorden agudo e incluso de fibrosis, y así ofrecer alternativas de tratamiento. El pronóstico de la hepatitis crónica recaía sobre una simple clasificación morfológica, la cual se basaba en distinguir:³

1. **Hepatitis Crónica Activa:** caracterizada por la presencia de un proceso de hepatitis de interface o formalmente llamada necrosis no bien definida o establecida.
2. **Hepatitis Crónica Persistente o Hepatitis Crónica Lobular:** (sin hepatitis de interface).

Pero solo la hepatitis crónica activa se considero de riesgo para evolucionar a un proceso de cirrosis. Con el advenimiento de la identificación del virus de la hepatitis "C" (VHC), y los avances en nuestro entender de los mecanismos de inicio y progresión a fibrosis, esta clasificación fue subsecuentemente cambiada por dos principales razones. I.- Se aclaro que la progresión a fibrosis está influenciada no solo por una hepatitis de interface, sino también, por la severidad global del cuadro necroinflamatorio, así que una

hepatitis crónica activa y una hepatitis crónica persistente en el momento actual no deben ser consideradas como entidades distintas, sino más bien y apropiadamente como estadios diferentes de una misma enfermedad, una posibilidad que envuelve una dentro de la otra. II.- La etiología específica se reconoció como el principal factor que influencia la probabilidad y porcentaje de desarrollar cirrosis, así como las probabilidades de respuesta al tratamiento. En relación a los grados de fibrosis y de acuerdo a la clasificación de METAVIR, los pacientes se clasifican en cinco estadios, tales como: F0, F1 y F2 a aquellos con bajo grado de fibrosis; y como: F3 y F4 a los que se consideran con avanzado grado de fibrosis. De tal manera que un nuevo abordaje diagnóstico fue alcanzado, al integrar la etiología con los hallazgos morfológicos para establecer pronóstico e indicaciones de tratamiento.⁴⁻⁵

Historia de la Enfermedad y Variación Genética

El virus de la Hepatitis C es un RNA virus que afecta a más de 180 millones de individuos a nivel mundial, con una alta propensión a infección crónica.

La dinámica de la infección temprana de la hepatitis C comprende 4 estadios:

1. Infección y aclaramiento viral (en niños ello puede verse incluso hasta 7 años de la infección) o no.
2. Transmisión o transmisibilidad del virus (Periodo de ventana serológica / hasta poco más de 30 días).
3. Patogénesis (cuadro agudo o subclínico); cuando ocurre, las manifestaciones clínicas son iguales a cualquier hepatitis aguda, y aparecen alrededor de 6 - 8 e incluso entre 2 y hasta 26 semanas.
4. persistencia viral (Cronicidad / Complicaciones: [carcinoma hepatocelular]).

Lamentablemente y aunque el tiempo de infección es muy corto (eclipse de 10 días), si no se tienen factores de riesgo conocidos, difícilmente se hace una evaluación o screening clínico y serológico de un paciente. La infección aguda se manifiesta sintomáticamente en un 20-30% de los pacientes



Muchos de los que evolucionan a cronicidad cursaron asintomáticos o pudieron haber exhibido solo síntomas leves. Los posibles síntomas incluyen: dolor abdominal, fiebre, fatiga, pérdida del apetito, náusea y vómito, lo cual no es característico de nada, y ello puede enmascarar un proceso de infección por VHC, a menos que se tengan factores de riesgo conocidos para implementar un seguimiento y detección temprana y oportuna que permita iniciar un manejo adecuado. El intervalo de tiempo entre la infección y la aparición de Ac-VHC es de 50 días, sin embargo la detección del RNA-VHC puede ser entre la 1-2 semana de la exposición al virus.⁶⁻⁷

En México un trabajo presentado en septiembre del 2014 en el congreso de la ALEH (Asociación Latinoamericana para el estudio del Hígado) por la Dra. Linda Elsa Muñoz Espinoza y cols, encontró entre los pacientes de dos ciudades (Monterrey Nuevo León y Guadalajara, Jalisco) estudiados de 1930 - 1975 como factores de riesgo, principalmente a aquellos que tuvieron el antecedente de transfusión sanguínea (previa a 1992), seguidos de los que fueron sometidos a algún procedimiento quirúrgico, colocación de tatuajes y empleo de drogas intravenosas. En menor porcentaje aquellos con promiscuidad sexual, haber sido sometido a un procedimiento dental, empleo de acupuntura y finalmente aquellos que requirieron de hemodiálisis. No olvidar que existe un porcentaje marcado en la literatura internacional de un 10% en que se desconoce la causa de infección por el virus.⁸

Sabemos que hay seis diferentes y principales genotipos (GT) y más de 80 subtipos para VHC; los genotipos denotan la variación nucleotídica, así como su localización y representatividad geográfica. Se clasifican como genotipos del 1 - 6 con sus subtipos a, b, y c respectivamente. El genotipo 1 (subtipos 1a y 1b) es más común en la Unión Americana, seguida de los genotipos 2 y 3. El genotipo 4 es representativo del Medio Este, incluyendo Egipto y África, mientras el genotipo 5 se ha localizado en Sur-África y el genotipo 6 en el sureste de Asia. En el mismo trabajo de la Dra. Muñoz Espinoza, se reportó que el GT1a fue el más frecuente, seguido del GT1b, GT2, GT3 y muy pocos casos del GT4. La variación genotípica ayuda a identificar aquellos pacientes que responderán al tratamiento, y guiarán la duración de la terapia. Su importancia radica en que los efectos metabólicos y la susceptibilidad a drogas antivirales varía entre cada genotipo. La estrategia de escanear la elipse del genoma se empleó para la identificación de 2 genes, DDX5 y CPT1A, los cuales se ha visto están asociados con un aumento en la susceptibilidad para desarrollar fibrosis hepática en los pacientes adultos con hepatitis crónica por virus C, de igual manera otros estudios sugieren la participación de diversos genes relacionados con el aclaramiento (eliminación) o persistencia del virus C. Se ha visto que el genotipo CC Rs12979860 que codifica para la IL-28B (interleucina 28B) es más común que favorezca la resolución espontánea de la infección por VHC sobre todo de transmisión vertical. De hecho la IL-28B también conocida como interferon- muestra dos nucleótidos o alelos conocidos como: C y T, cuyo polimorfismo pueden mostrarse como CC, CT, y TT, los homocigotos CC de hecho son respondedores hasta dos veces más al tratamiento que los homocigotos CT y TT que se consideran individuos no respondedores.⁸⁻¹⁰

Epidemiología

La prevalencia global de anticuerpos positivos para el 2002 se estimó entre 1% - 1.5% en Norte América, correspondiendo el 0.39% al grupo de 12 - 19 años y mayores. En Canadá no hay estudio de vigilancia que identifiquen la exacta prevalencia de la infección, pero para el 2007 se calculó que 245 000 individuos fueron infectados; correspondiendo al 0.08% del global de la población. En México por igual no hay un seguimiento al respecto, sin embargo la prevalencia parece ser baja, reportándose desde 0.36% hasta 1-1.9% en el global de la población. En general comúnmente la prevalencia de infección crónica por virus hepatitis "C" es mayor en personas entre los 40 - 49 años de edad. Como tal en América Latina entre el 2002 - 2007 se estimaba una prevalencia de adultos infectados entre 6.8 - 8.9 millones, pero en el estudio del Dr. Kershenovich y cols. del 2011; en 6 países incluyendo México la prevalencia varió de 10 - 15.4%. Así mismo se ha considerado que en México los genotipos y subtipos más frecuentes son: 1b, 1a 2, 2b, 3, y 3a; de acuerdo a la publicación de Kershenovich. (Ver Gráfica 1)¹¹⁻¹⁴

Diagnóstico y tratamiento

Desde su descubrimiento del virus de la hepatitis C la lista de pruebas diagnósticas ha evolucionado, desde una prueba relativamente insensible, como el ensayo -inmunoensayo (EIA) en los 90's hasta un EIA de mayor sensibilidad y especificidad, así como la detección del ácido nucleico (RNA-viral) mediante la reacción de polimerasa en cadena de transcriptasa reversa (RT-PCR) y/o la detección cuantitativa y cualitativa del RNA viral (VHC-RNA). Un resultado positivo es indicativo de una infección reciente y activa. El diagnóstico de hepatitis crónica por virus C se establece cuando los anti-VHC están presentes y en suero los niveles de aminotransferasas permanecen elevados por varios meses, la biopsia hepática que nos indica el grado o severidad de la enfermedad.^{6,8} En relación al tratamiento la meta de la terapia es prevenir complicaciones y la muerte del paciente, así como reducir eventos adversos y mantener la calidad de vida. En la actualidad se cuenta con dos alternativas de tratamiento, que hasta el 2007 eran considerados como la terapia estándar: El empleo de interferones pegilados (peginterferon alfa-2a y peginterferon alfa-2b [ambos aprobados por la FDA]), más la administración de ribavirina. La diferencia entre los INF es que el primero la dosis a emplear es fija y en el segundo la dosis es acorde al peso corporal. Actualmente el empleo de antivirales con actividad dirigida (DAAs [Direct-acting Antiviral Agents]), algunos de ellos son el aditivo a estos esquemas de tratamiento. La terapia se tiene que individualizar acorde a su clasificación diagnóstica, ya que la duración de la terapia es acorde al genotipo: Tratamiento por 24 semanas para los genotipos 2 y 3 y para los genotipos 1 y 4 debe ser por 48 semanas. En el momento actual en América latina los tratamientos disponibles son: Interferon (IFN) + Ribavirina (RBV), Peginterferon (PFN) + RBV, Telaprevir (TVR) + PFN-RBV y Boceprevir (BOC) + PFN-RBV. En Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Japón se están empleando nuevos AAD tales como: Sofosbuvir (SOF) + RBV; SOF + PFN-RBV y Simeprevir (SMV) + PFN-RBV; vs el empleo solo de SOF + SMV. Recientemente la Food and Drug Administration en Estados Unidos autorizó Harvoni (ledipasvir y sofosbuvir) para tratar la infección



crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) específicamente causada por el genotipo 1. Como tal es el primer compuesto combinado y también el primer esquema autorizado que no precisa administración con interferón o ribavirina, dos fármacos aprobados por la FDA que también se emplean para tratar la infección por HCV. Estas nuevas alternativas de tratamiento triple de combinar PFN + RBV + 1 DAA han demostrado que significativamente mejoran los promedios de RVS (Respuesta Viral Sostenida) sobre todo en pacientes con genotipos 1 y 4. Nuevos DAA de segunda generación (Daclatasvir, Ledipasvir, Paritaprevir) están en protocolos de estudio, evaluando su utilidad con o sin PFN ni RBV que seguramente más caros, pero con mejor perfil de seguridad y tolerabilidad así como mayor RVS y menor régimen de tratamiento.^{6, 8,15-17}

Objetivos

En un intento por tratar de conocer la frecuencia de los genotipos presentes en la infección en una parte de la población del distrito federal, se analizaron 30 pacientes con diagnóstico ya conocido de hepatitis "C". Y comparar con los reportes previos de nuestra literatura.

Material y métodos

Se estudiaron 30 pacientes, los cuales todos adultos y de ellos 17 provenientes del IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social), ocho de la CFE (Comisión Federal de Electricidad) y cinco pacientes del Hospital Médica Sur. El estudio se llevo a cabo del 29 de Junio del 2012 al 06 de Noviembre del 2013. Se incluyeron todo aquel paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad activa o crónica por virus de la hepatitis "C". Se obtuvieron los datos demográficos de edad y sexo, se analizó su variación genotípica en cada uno de los pacientes, para tener una mejor dirección en identificar a los pacientes que en su momento pudiesen ser mejores respondedores a un determinado tratamiento. Así mismo se identificó el polimorfismo de la IL28B (Interleucina 28B) que también tiene relación directa con una mejor respuesta al tratamiento. A todos los pacientes se les realizó biopsia de hígado para determinar el daño hepático en base al grado de fibrosis hepática al momento de su captura, y si cursaba o no con cirrosis hepática.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, con mediciones de frecuencias, proporciones y porcentajes empleando el paquete estadístico STATA para conocer las características y distribución de los pacientes ingresados en los diferentes hospitales señalados con anterioridad y que ingresaron con un cuadro de hepatitis crónica por virus tipo C.

Resultados

En este estudio en cuanto a las características demográficas encontramos que se ingresaron 30 pacientes en total; correspondiendo 15 al sexo femenino y 15 al sexo masculino, por lo que no hubo diferencia en cuanto a sexo, siendo su relación 1:1. En relación a la edad el rango fue de 33 a 68 años, con una media de 49.5 y mediana de 48 años. Siendo el grupo que más predominó el de >40 - 50 años. A todos

ellos se les determinó tanto su genotipo y su polimorfismo de la IL28-B (Interleucina 28-B). Encontramos que 20 fueron del GT-1b y 10 del GT-1a; correspondiendo para los primeros 10 masculinos y 10 femeninos y para el GT-1a fueron 5 masculinos y 5 femeninos. Al determinar su polimorfismo, observamos que 22 correspondieron a CT y 8 al TT, y ninguno presentó el polimorfismo CC, siendo 11 masculinos y 11 femeninos para el polimorfismo de IL28B / CT; y 4 masculinos vs 4 femeninos para el polimorfismo de IL28B / TT. De estos tanto las características demográficas como sus frecuencias y porcentajes en relación a su genotipo identificado y su polimorfismo de la IL28-B se muestran en los cuadros uno y dos.

Del total de pacientes el 100% cursó con un grado de fibrosis; correspondiendo a F1:4 pacientes, F2: 2 pacientes, y a F3 y F4: 16 y 8 pacientes respectivamente. De ellos los que cursaron con fibrosis grado 1 hubo 3 masculinos y 1 femenino; en el grado de fibrosis 2, hubo 2 masculinos y 0 femeninos; en el grupo de fibrosis grado 3, hubo 6 masculinos y 10 femeninos; y para el grupo de fibrosis grado 4, hubo 4 masculinos y 4 femeninos. Observando que en este rubro predominó el sexo femenino (16 casos - 53.3%) vs el masculino (14 casos - 46.6%). De todos ellos solo en 16 mediante la realización de biopsia hepática, se encontró que efectivamente presentaban cirrosis hepática, siendo el grupo de mayor representatividad para ella el que cursó con un grado de fibrosis 4. Llama la atención que de los 2 masculinos del grupo con fibrosis grado 2, fueron los que no presentaron cirrosis. De acuerdo al grupo etario el que cursó tanto con algún grado de fibrosis y además se acompañó de cirrosis fue el de >40 -50 años (7 casos- 23.3%). Los datos demográficos respecto al grado de fibrosis y su relación en cuanto a su estado de cirrosis o no, se muestran en el Cuadro 3.

Análisis

A diferencia de lo reportado en la literatura de que la mayoría de los pacientes que viven con hepatitis "C" crónica son relativamente jóvenes y a menudo asintomáticos, en nuestro estudio observamos que solo 4 casos estuvieron en el grupo de 30-40 años, no obstante que los 26 restantes fueron en los grupos de mayor edad, ciertamente podemos considerar que muchos de ellos cursaron asintomáticos y se detectaron tardíamente como lo vemos en estos pocos casos analizados. Si bien es cierto que tanto la hepatitis viral crónica B y C son las causas más comunes de la fibrosis hepática, y que en la hepatitis crónica, la fibrosis es una parte de la inflamación, y sabemos que en el estadio de fibrosis, no hay regeneración lobulillar lo cual la diferencia de cirrosis, y que cuando avanza causa separaciones fibróticas (o puentes) entre las áreas de la porta o entre la porta y la vena central, con formación de pseudolobulillos que es el estadio o etapa final de la fibrosis, que es como tal la cirrosis, es posible que respecto a los dos pacientes que no cursaron con cirrosis pero si tenían hepatitis crónica, pudo suceder que por sus condiciones de edad (43 y 47 años) y su estado de nutrición (no se midió en este estudio) no llegaron a desarrollar cirrosis. Por otra parte a diferencia de lo reportado previamente en México tanto por la Dra. Muñoz Espinoza así como por el Dr. D. Kershenovich; en nuestra poca casuística, observamos que predominó el



GT-1b seguido del GT-1a y no encontramos ningún otro genotipo. En cuanto al polimorfismo de la IL-28B para fines de mejor respuesta o respuesta considerada como la más favorable al tratamiento con AAD (antivirales con actividad dirigida), no hubo ninguno de la clase CC. Sabemos que los pacientes que presentan el polimorfismo TT tienen una tasa de respuesta adecuada al tratamiento del 40% y los que tienen el polimorfismo CT tienen tasas intermedias de poco más o menos el 50%.¹⁸⁻¹⁹

En este grupo de 30 pacientes, encontramos 22 (73.3%) casos con la variante CT, lo cual hace pensar que en el seguimiento al protocolo de tratamiento se deberá observar una mejor respuesta en estos pacientes en cuanto a lo que se refiere de menor carga virológica sostenida.

Conclusiones

Es sumamente importante tratar de identificar individuos con factores de riesgo para realizar algún tipo de búsqueda intencionada de la enfermedad (screening) que nos permita conocer cuál es la prevalencia real en nuestra población y así evitar las barreras para su erradicación, por lo que ello representa el gran desafío actual tanto para los gastroenterólogos como infectólogos; de cuantos casos no diagnosticados hay y por ende no tratados, pero sobre todo a cuantos se les puede brindar un tratamiento oportuno y adecuado si se diagnostican a tiempo. Por ello consideramos importante seguir los lineamientos recomendados por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), en cuanto a las guías prácticas sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento de la Hepatitis "C", las cuales representan el estándar de oro para el manejo integral de esta enfermedad. De hecho estas guías están aprobadas tanto por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y el American College of Gastroenterology.²⁰

Recordar que el tratamiento debe ser priorizado para pacientes con significativa fibrosis (Score METAVIR F3 - F4), justificado para pacientes con moderada fibrosis (Score METAVIR F2), y para pacientes sin enfermedad o enfermedad leve (Score METAVIR F0 - F1) se puede dar tratamiento en forma y tiempo individualizado. Los pacientes con cirrosis descompensada o en lista de espera para trasplante de hígado deben ser considerados para terapia libre de PGN o RBV.²¹

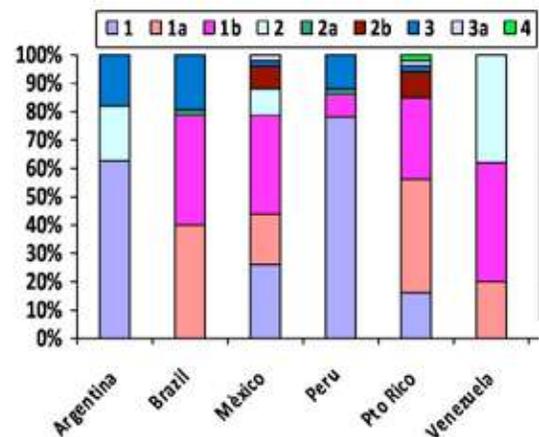
Sin lugar a dudas el impacto económico de su tratamiento tanto para el mismo paciente así como para el hospital donde se atiende, a consecuencia de las complicaciones asociadas (cirrosis, falla hepática y/o carcinoma hepatocelular), es realmente substancial, ya que no solo radica en cual es el tratamiento antiviral más específico sino en que etapa llega y que complicaciones agregadas presenta.

Referencias bibliográficas

- Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Digestive & Liver Disease*. 2011; 43S: S331-S343.
- Von Frerichs FT. *Über den Diabetes*. Berlin: Hirschwald; 1884.
- International group. Acute and chronic hepatitis revisited. *Lancet*. 1977; 29:914-9.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*. 1994; 19:1513-20.
- Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation

- in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*.1994;20:15-20.
- McKenzie C. Ferguson, Pharm.D. *Pharmacotherapy*. 2011;31(1):92-111.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005;192:1880-9.
- Muñoz ELE, Martínez RFM, Rivas AME, Trujillo MET, Torres RV, Silvera ALP, Cordero PP, Panduro A, Martínez EL, Román SMM. Differences in HCV genotype distribution and risk factors in two geographical regions of México. Poster presentado el 13-Septiembre 2014 en el 23º Congreso de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado.
- Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, and Schwarz KB. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents *JPGN* 2012;54: 838-855.
- Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011;53:1830-8.
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern. Med* 2006;144:705-14.
- Chiquete E, Panduro A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology* 2007;50:1-8.
- Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An Update on the management of chronic hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association from the Study of the Liver. *J Gastroenterol*. 2012;26(6):359-75.
- Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Goncales FL, Quiroz JF, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Inter*. 2011; 31, Supl.2: 18-29.
- Rosales REU, Coria JJI. Hepatitis Viral. En: Coria JJI, Gómez DB, Juárez ME (eds). *La Guía Blanca. Abordaje Práctico de la Infectología Pediátrica*. 1ª ed. M&M, México.2013; pp:69-75.
- U.S. Food and Drug Administration. Drugs@FDA, June 2010. Available from <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed June 05, 2014.
- Mc Hutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, et al (Study Team). Peginterferon Alfa-2b or Alfa-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
- Aguilar NO, Motola MK, Briones CT, Lizardi JC, Méndez NS, Uribe M. Distribución del genotipo de la IL-28B sr 12979860 en pacientes con hepatitis C crónica estudiados en la Fundación Clínica Médica Sur. *Rev Invest Med Sur*.2012; 19(3):156-59.
- What is Liver Fibrosis and How is It Different from Cirrhosis? www.sinomedresearch.org/hcv/.../c7_fibrosis.htm
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) practice guidelines. Hepatology*. 2009;49:1335-74.
- European Association for the Study of the Liver. http://www.easl.eu/assets/application/files/easl_recomendations_hvc_2014-summary.pdf

Gráfica 1 Prevalencia de VHC vs sus genotipos y subtipos en algunos países de América Latina.





PAIS	PREVALENCIA VHC (%)
Argentina	2-2.9
Brazil	2-2.9
México	1-1.9
Perú	2-2.9
Pto rico	2-2.9
Venezuela	1-1.9

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes en relación a su genotipo n= 30

Edad (Años)	Genotipo IA (n=15)		Genotipo IB (n=15)	
	Masculino (%)	Femenino (%)	Masculino (%)	Femenino (%)
30 - 40	2 (6.6)	1 (3.3)		1 (3.3)
> 40 - 50	3 (10)	1 (3.3)	7 (23.3)	1 (3.3)
> 50 - 60		1 (3.3)	2 (6.6)	5 (16.6)
> 60		2 (6.6)	1 (3.3)	3 (10)
Total	5 (16.6)	5 (16.6)	10 (33.3)	10 (33.3)

Cuadro 2. Características demográficas de los pacientes y su relación con su polimorfismo IL28B. n=30

Edad (Años)	Género		IL28B	
	Masculino (%)	Femenino (%)	CT (%)	TT (%)
30 - 40	2 (6.6)	2 (6.6)	3 (10)	1 (3.3)
> 40 - 50	10 (3)	2 (6.6)	9 (30)	3 (10)
>50 - 60	2 (6.6)	6 (20)	6 (20)	2 (6.6)
> 60	1 (3.3)	5 (16.6)	4 (13.3)	2 (6.6)
Total	15 (50)	15 (50)	22 (73.3)	8 (26.6)

Cuadro 3. Características demográficas de los pacientes en relación a su grado de fibrosis y si cursa o no con cirrosis hepática. n= 30 (FIBROSIS) n= 16 (CIRROSIS)

EDAD (Años)	GRADO DE FIBROSIS (F1 - F4)							
	F1		F2		F3		F4	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
30 - 40					2 (6.6)	1 (3.3)		1 (3.3)
> 40 - 50	2 (6.6)		2 (6.6) *		3 (10)	2 (6.6)	3 (10)	
> 50 - 60	1 (3.3)				1 (3.3)	5 (16.6)		1 (3.3)
> 60		1 (3.3)				2 (6.6)	1 (3.3)	2 (6.6)
TOTAL	3 (10)	1 (3.3)	2 (6.6)		6 (20)	10 (33)	4 (10)	4 (13.3)
n= 16	CIRROSIS	CIRROSIS	CIRROSIS	CIRROSIS				
30 - 40					1 (3.3)			1 (3.3)
> 40 - 50	2 (6.6)				1 (3.3)	1 (3.3)	3 (10)	
> 50 - 60	1 (3.3)					1 (3.3)		1 (3.3)
> 60		1 (3.3)					1 (3.3)	2 (6.6)
TOTAL	3 (10)	1 (3.3)			2 (6.6)	2 (6.6)	4 (13.3)	4 (13.3)

* 43 y 47 años respectivamente