

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No. 3 DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

NEUTROPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERON PEGILADO ALFA 2A MAS RIBAVIRINA EN HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ANA TERESA ABREU Y ABREU



ASESOR: DR. ALBERTO JUÁREZ NAVARRO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación 3 Suroeste Unidad de adscripción: Hospital Especialidades CMN Siglo XXI

Autor: Dr. Alberto Juárez Navarro 8131642
Apellido: _____
Paterno: ABREU Y Materno: ABREU Nombre: ANA TERESA 202

Matrícula 11787376 Especialidad: Gastroenterología Fecha Grad: 28 / 02 / 2005

Título de la tesis:

NEUTROPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERON PEGILADO ALFA-2^o MAS RIBAVIRINA EN HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

Resumen:

Se evaluó la incidencia de infección y gravedad de las mismas de acuerdo al desarrollo de neutropenia asociada al tratamiento combinado con interferón pegilado alfa 2 a mas ribavirina en pacientes con hepatitis crónica por virus C. Se analizaron retrospectivamente 209 pacientes que recibieron el tratamiento combinado entre febrero del 2003 y agosto del 2004. La dosis de interferón pegilado alfa 2 a fue de 180 mcg/sem y ribavirina 800mg/día por 24 semanas (genotipo NO 1) ó 1000 a 1200mg/día (según peso > 75 kgs) con genotipo 1 por 48 semanas. Todos presentaban elevación de transaminasas, anti VHC positivo (ELISA de tercera generación) RNA-VHC (RT-PCR) > 600UI/ml y evidencia de hepatitis crónica por biopsia. Se excluyeron a aquellos pacientes con neutropenia preexistente por cualquier causa y cirrosis. Se realizó seguimiento con citas periódicas en la consulta externa con determinación de biometría hemática a las 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, y posteriormente a intervalos de 8 semanas. Se definió como neutropenia una cuenta de neutrófilos <1500 cel/ul. Durante el tratamiento se clasificó la neutropenia en tres niveles: <1500-750, <750-500, <500 cel/ul para su evaluación y análisis. Se definió como episodio de infección la correlación de sintomatología y cultivos positivos o estudios de imagenología, o sospecha clínica que requirió administración de antibiótico oral o parenteral durante la terapia o dentro de las primeras 4 semanas tras la suspensión del tratamiento. Se determinó infección grave cuando el paciente requirió manejo intrahospitalario v/o uso de antibióticos por vía parenteral. Se estableció análisis de correlación uni y multivariado empleando la correlación de Pearson y chi cuadrada. El análisis multivariado mediante T de Student y prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis. De los 209 pacientes (114 mujeres y 95 hombres) 114(54.5%) no desarrollaron neutropenia (2100cel/ul promedio), 95 (45.5%) tuvieron una cuenta <1500 cel/ul (promedio 1100). De acuerdo al nivel de neutropenia el 96.8% se encontraron en el nivel 1, el 3.2% en el nivel 2, y en ningún paciente se documentó neutropenia < 500 cel/ul. En los pacientes que presentaron neutropenia, el descenso se observó de manera brusca en las primeras 4 semanas de tratamiento con estabilización posterior con un promedio de 1038 cel/ul. En relación a los niveles de neutropenia, la incidencia de infección fue de 17%, 33.3% y 0%. 176 pacientes cursaron sin infección, de los restantes 33 se consideraron con infección leve y solo 16 de ellos presentaron neutropenia < 1500 cel/ul. El promedio basal de neutrófilos fue de 3200 y 3000 cel/ul. No se encontró diferencia significativa entre el promedio y la disminución durante el tratamiento. Tampoco hubo diferencia estadística en el grado de neutropenia con respecto al peso y masa corporal. No se demostró mayor incidencia de infecciones en pacientes que desarrollan neutropenia durante el tratamiento de hepatitis crónica por virus C, con terapia combinada ni en la gravedad de las mismas. Aunque existe un riesgo mayor de aparición en pacientes con cuentas de neutrófilos < de 750cel/ul.

Palabras Clave:

1) Hepatitis C 2) Neutropenia 3) Interferón α -2a
4) Ribavirina 5) Infección Pags. 22 Ilus. 8

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)
(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: C I
Tipo de Diseño: C I 1
Tipo de Estudio: TE 2

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional

NOMBRE: Ana Teresa Abreu y Abreu

FECHA: 27. Sept. 04

FIRMA: _____



DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE DIVISIÓN DE
EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE
PROFESORA DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. ALBERTO JUÁREZ NAVARRO
ASESOR DE TESIS
MEDICO DE BASE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



“Si no sois capaz de percibir lo que os rodea
ni de sentir las cosas que os pasan,
si no disfrutáis de la belleza
porque no podéis ni siquiera descubrirla
y si sabéis menos que los niños pequeños,
no pretendáis estar en posesión de la verdad,
ni os permitáis recelar
de quién os ha acogido con afecto”

Matilde Asensi

A mi pequeñita, Ana Paula del Carmen,
quien desde siempre ha sido mi razón
y proyecto de vida.

A mi esposo Raúl, mi compañero en todo.

A mis Padres, de quienes por su infinito amor,
incondicional apoyo y maravilloso ejemplo,
soy.

A mi hermano Juan Carlos,
por estar siempre unido a mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Margarita Dehesa cuyo apoyo fue decisivo para la cristalización de mis más grandes proyectos de vida, por sus enseñanzas y su amistad.

Al Dr. Alberto Juárez, quien gracias a su apoyo, ayuda incondicional, y buena voluntad se llevó a cabo la realización de ésta tesis.

Al Dr. Jorge Cervera Solórzano mi respeto, cariño y eterna gratitud, por su ejemplo de intachable vocación docente, calidez asistencial y extraordinaria calidad humana.

A todos mis maestros, médicos del servicio de Gastroenterología, quienes han sido parte de éste proceso de formación, y a quienes el individualizar sus cualidades y mis motivos de gratitud harían de éste listado un apartado independiente: Dr. José María Blasco, Dr. Víctor Manuel Paz, Dra. Beatriz Castañeda, Dra. Rosalba Moreno, Dr. Ernesto Torres Durazo, Dr. Rafael Trejo, Dra. Marina González, Dr. Juan Manuel Blancas.

A mis extraordinarios compañeros y siempre incondicionales amigos, de quienes siempre recibí afecto, apoyo, confianza y solidaridad, Doctores: Lizeth Vera, Marcelino Díaz, Francisco Cubías, Blanca Ramírez, Oscar Hernández, María Luisa Hernández, Esteban de Icaza, Arturo Mayoral, Luis Meneses, Roberto Piccini, María de Jesús Intriago.

INDICE

Registro Nacional de Tesis	ii
Recolección de firmas	iii
Dedicatoria	v
Agradecimientos	vi
Resumen	1
Introducción	2
Material y Métodos	4
Análisis Estadístico	6
Resultados	7
Conclusiones	15
Bibliografía	19
Indice de Tablas y Figuras	22

RESUMEN

NEUTROPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERÓN PEGILADO ALFA 2a MÁS RIBAVIRINA EN HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C.

Introducción: La evolución del tratamiento de la infección crónica por virus C ha conseguido una mayor eficacia, sin embargo, uno de los grandes problemas es la presencia de efectos colaterales que en 15-20% de los casos obliga a modificarlo o suspenderlo; hecho que probablemente influya en la ausencia de respuesta virológica sostenida en 50% de los casos. Los efectos secundarios aún con interferones pegilados son comunes, uno de estos es la supresión de la médula ósea y particularmente una reducción de la cuenta de neutrófilos y linfocitos, los cuales tienden a disminuir en un 30% a 50%. En estudios prospectivos se ha estimado que la supresión de la médula ósea es causa de ajuste o suspensión del tratamiento en el 14% a 18% de los pacientes. Los niveles de neutrófilos pueden descender a niveles que se asocien con riesgo de infecciones o sepsis, pero no parece existir evidencia de implicaciones clínicas de importancia (infecciones) asociadas con el desarrollo de neutropenia en pacientes con hepatitis crónica en tratamiento con terapia combinada.

Objetivo: Evaluar la incidencia de infecciones y gravedad de las mismas de acuerdo con el desarrollo de neutropenia asociada al tratamiento combinado con Interferón Pegilado α 2a más Ribavirina en hepatitis crónica por virus C.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente 209 pacientes que recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado α 2a más ribavirina entre febrero del 2003 y agosto del 2004. La dosis de interferón pegilado α 2a fue de 180 mcg/semana y Ribavirina 800mg/día por 24 semanas (genotipo no 1), o 1000 a 1200 mg/día (según peso > 75kg) con genotipo 1 por 48 semanas. Todos presentaban elevación de transaminasas, anti VHC positivo (ELISA de tercera generación), RNA-VHC (RT-PCR) mayor de 600 UI/ml y evidencia de hepatitis crónica por biopsia. Se excluyeron a aquellos pacientes con neutropenia pre existente por cualquier causa y cirrosis. Se realizó seguimiento con citas y biometría hemática completa a las semanas 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 y posteriormente a intervalos de 8 semanas. Se definió como neutropenia una cuenta de neutrófilos menor de 1500 células/ μ L. Durante el tratamiento se clasificó la neutropenia en 3 niveles: < 1500 a 750 (nivel 1), <750-500 (nivel 2) y < 500 cel/ μ L (nivel 3) para su evaluación y análisis. Un episodio de infección se definió cuando se confirmó por cultivo o imagenología, o sospecha clínica que requirió administración de antibiótico oral o parenteral durante la terapia o bien dentro de las primeras 4 semanas de suspender el tratamiento. La infección grave fue determinada cuando el paciente requirió manejo intrahospitalario y/o uso de antibióticos por vía parenteral. Se estableció análisis de correlación uni y multivariado empleando la correlación de Pearson y X^2 ; el análisis univariado se hizo empleando la T de Student y se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Resultados: De los 209 pacientes (114 mujeres y 95 hombres), 114 (54.5%) no desarrollaron neutropenia (promedio de 2100 cel/ μ L) 95 (45.5%) tuvieron una cuenta < 1500 cel/ μ L (promedio de 1100 cel/ μ L). De acuerdo al nivel de neutropenia: 92 (96.8%) pacientes se encontraron en el nivel 1, 3 (3.2%) en el nivel 2 y en ningún paciente se documentó neutropenia menor de 500 cel/ μ L (nivel 3). En los pacientes que presentaron neutropenia se observó un descenso brusco durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y durante el resto del periodo de tratamiento se estabilizó en valores promedio 1038 cel/ μ L. En relación con los niveles neutropenia la incidencia de infección fue de 17, 33.3 y 0% respectivamente. Posteriormente se dividieron en dos grupos: Uno con 176 pacientes sin infección y el grupo 2 con 33 pacientes que presentaron infección durante el tratamiento. Los 33 episodios de infección fueron considerados leves y de ellos solo 16 pacientes presentaban neutropenia <1500 cel/ μ L. El promedio basal de neutrófilos de ambos grupos (3200 y 3000 cel/ μ L) y su promedio o disminución durante el tratamiento no mostraron diferencias significativas ($p = NS$). No se encontró diferencia estadística en el grado de neutropenia con respecto al peso e índice de masa corporal.

Conclusiones: No se demostró mayor incidencia de infecciones en pacientes que desarrollan neutropenia durante el tratamiento de hepatitis crónica por virus C con terapia combinada a base de interferón pegilado alfa 2a más ribavirina, ni en la gravedad de las mismas. Sin embargo, existe un riesgo mayor de su aparición en pacientes con cuentas de neutrófilos <750 cel/ μ L.

NEUTROPENIA DURANTE EL TRATAMIENTO COMBINADO CON INTERFERON PEGILADO ALFA 2a MAS RIBAVIRINA EN HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por virus C es un serio problema de salud que constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En la actualidad se estima que aproximadamente 170 millones de personas se encuentran infectadas por el virus de la hepatitis C, lo que equivale según la Organización Mundial de la Salud al 3% de la población.^(1,2,3) La evolución del tratamiento de la infección crónica por virus C desde principios de los noventa hasta la fecha ha conseguido una mayor eficacia, sin embargo, uno de los grandes problemas de cada una de ellas es la presencia de efectos colaterales que en 15-20% de los pacientes obliga a modificarlo o suspenderlo; hecho que probablemente influya en la ausencia de respuesta virológica sostenida en un 50% de los casos, ya que estudios recientes muestran que el apego al tratamiento es un factor muy importante para alcanzar mejores porcentajes de respuesta virológica sostenida.^(3,4,5,6,21)

Actualmente el tratamiento de elección a base de interferón pegilado en combinación con ribavirina por 24 ó 48 semanas según el genotipo, alcanza una respuesta viral sostenida en promedio de 54-56%.^(7,9,11,12) No obstante, los efectos secundarios a pesar de contar con interferones que requieren de una sola aplicación a la semana son comunes, uno de éstos es la supresión de la médula ósea, particularmente una reducción de la cuenta de neutrófilos y linfocitos, los cuales tienden a disminuir en un 30% a 50%.^(14,15,16,17,18)

En estudios prospectivos se ha estimado que la supresión de la médula osea es causa de ajuste o suspensión del tratamiento en el 14% a 18% de los pacientes. ^(7, 9,17)

Los niveles de neutrófilos pueden descender a cifras que se asocian con riesgo de infecciones o sepsis, sin embargo, durante el desarrollo de los grandes estudios de tratamiento con interferón pegilado más ribavirina publicados hasta la fecha no parece existir evidencia de implicaciones clínicas de importancia asociadas con la neutropenia. ^(8,16,17,18) Por este motivo, es intención de la presente tesis analizar retrospectivamente a los pacientes que recibieron tratamiento combinado (interferón α 2a pegilado más ribavirina), con el fin de valorar la incidencia de infecciones y gravedad de las mismas de acuerdo con el desarrollo de neutropenia durante el curso de tratamiento, ya que una tolerancia mayor en el nivel de neutrófilos (750 cel/ml) para modificar la dosis de interferón podría beneficiar a un número considerable de pacientes, al mejorar el apego y con ello, la eficacia terapéutica.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado α 2a más ribavirina en el Servicio de Gastroenterología de Centro Médico Nacional Siglo XXI entre febrero de 2003 y agosto de 2004. Se incluyeron doscientos nueve pacientes. Todos fueron tratados con interferón pegilado α 2a (180 μ g/semana) más ribavirina (800 mg/día en el caso de genotipo no 1, o bien 1000 a 1200 mg /día en aquellos de menos o más de 75 kg respectivamente) por 24 ó 48 semanas dependiendo del genotipo y la respuesta virológica temprana, ya que se suspendió el tratamiento a aquellos con genotipo 1, que no mostraron en la semana 12 un descenso del RNA-VHC mayor de 2 logaritmos.

Todos los pacientes estudiados eran mayores de 18 años, tenían elevación de transaminasas 2 veces sobre el valor normal, anticuerpo VHC positivo determinado por la técnica de ELISA de tercera generación, RNA-VHC (RT-PCR) mayor de 600 UI/ml y evidencia de hepatitis crónica por biopsia. Durante la selección de los pacientes se excluyeron aquellos con neutropenia pre-existente por cualquier causa y cirrosis.

Todos los pacientes tuvieron un seguimiento similar con citas periódicas en la consulta externa durante las semanas 2, 4, 8, 16, 20, 24 y posteriormente a intervalos de 8 semanas, hasta 4 semanas posteriores al término del tratamiento, en cada visita se llevó a cabo un interrogatorio amplio sobre la sintomatología, así como los posibles efectos colaterales relacionados con la terapia. Se les realizaron exámenes de rutina, los cuales incluían biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina y pruebas de funcionamiento hepático completo.

En los 209 pacientes se analizó el desarrollo de neutropenia asociada con el tratamiento combinado (interferón pegilado + ribavirina), la cual se definió como una cuenta de neutrófilos menor de 1500 células / μ L. Durante el tratamiento se clasificó la neutropenia en 3 niveles (<1500 - 750, <750 - 500 y <500 cel/ μ L) para su evaluación y análisis.

Un episodio de infección se definió cuando el cuadro clínico se correlacionó de manera positiva por cultivo o imagenología, o bien cuando había sospecha clínica de la misma y requirió administración de antibióticos por vía oral o parenteral durante la terapia con interferón o bien dentro de las primeras 4 semanas de suspendido el tratamiento.

La gravedad de la infección se clasificó en leve, cuando sólo fue necesaria la administración de antibióticos o antimicóticos por vía oral en ciclos cortos no mayores de 7 días, no fue necesaria la hospitalización o el uso de antibióticos por vía parenteral. La infección grave se determinó cuando el paciente requirió manejo intrahospitalario y/o uso de antibióticos por vía parenteral.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se efectuaron análisis de correlación univariado y multivariado utilizando la correlación de Pearson y la X^2 . El Análisis univariado se efectuó utilizando la prueba t de Student y se realizó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. Una p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativa. Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas.

Se utilizaron los análisis de regresión múltiple lineal y logística para variables continuas y nominales, respectivamente. Para el análisis multivariado, las variables nominales se transformaron en variables de categorías múltiples.

Se utilizó el Programa SPSS versión 10.0 para el análisis de los datos.

RESULTADOS:

Las características básicas de los 209 pacientes (114 mujeres y 95 hombres), tratados con interferón pegilado α 2a más ribavirina en el Centro Médico Nacional Siglo XXI se muestran en la tabla 1.

N	209
Edad (promedio)	46 (21-65)
Sexo Masculino (N, %)	106 (50.7%)
Peso (promedio)	72.18
Índice de masa corporal (promedio)	27.2
Duración del diagnóstico (años)	4.8
Duración de la infección (años)	21
Causa de la infección (N, %)	
Transfusión	128 (61.2%)
ADPV	4 (1.91%)
Esporádica	33 (15.7%)
Otra	4 (1.91%)
Cirugía	44 (21.05%)
Genotipo 1 (N, %)	169 (76.8%)
Carga Viral > 800,000 UI (N, %)	87 (41.62%)
HB (promedio, gr/dl)	15.97
Leucocitos (promedio)	6,610
Plaquetas (promedio)	194,400
Neutrófilos (promedio)	3,100

Tabla 1. Características básicas de los 209 Pacientes portadores de hepatitis crónica por virus C

Ciento catorce pacientes (54.5%) no desarrollaron neutropenia durante el curso de tratamiento (promedio 2100 cel/ μ L) mientras que 95 pacientes (45.5%) tuvieron una cuenta de neutrófilos menor de 1500 cel/ μ L. (promedio 1100 cel/ μ L). La distribución de los pacientes de acuerdo al nivel de neutropenia fue de 92 (96.8%) en los rangos de neutrófilos entre <1500 a 750 cel/ μ L. 3 pacientes (3.2%) en 750 a 500 cel./ μ L. y en ningún paciente se documentó neutropenia menor de 500 cel/ μ L. En relación con los tres niveles de neutropenia, la incidencia de infección por nivel fue de 17%, 33.3% y 0% respectivamente (Tabla 2). Para determinar si existía un factor que correlacionara con la cuenta basal o inicial de neutrófilos se efectuó un análisis multivariado que mostró correlación con la hemoglobina, leucocitos, plaquetas, AST y actividad en la biopsia hepática (Tabla 3), las variables que fueron asociadas con neutropenia (< 1500 cel/ μ L) durante el curso de tratamiento se muestran en la Tabla 4.

VARIABLE	NUMERO DE PACIENTES (%)	NO. PACIENTES CON INFECCION (%)
> 1.5 CEL/mL	114 (54.5%)	17 (15%) (p .25)
< 1.5 CEL/mL	95 (46%)	16 (16.8%)
1500 - 750 CEL/mL	92 (96.8)	15 (17%)
< 750 - 500 CEL/mL	3 (3.2%)	1 (33.3%)
<500 CEL/mL	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de neutropenia y frecuencia de infecciones de acuerdo a la misma.

Variable	Coefficiente de Correlación (r)	P valor
Peso	.065	.348
Edad	-.113	.108
Genero	.194	.005
Talla	.030	.668
Indice de Masa Corporal	.064	.355
Hemoglobina	.284	.000
Leucocitos	.829	.000
Plaquetas	.213	.002
Creatinina	.175	.012
Proteínas Totales	.009	.901
Albúmina	.133	.054
Colesterol	.046	.515
Ac. Úrico	.056	.469
AST	-.221	.001
ALT	-.102	.140
GGT	-.068	.333
Glucosa	.057	.420
Urea	.004	.959
Bilirrubina Total	-.086	.216
Bilirrubina Indirecta	-.050	.477
Triglicéridos	.117	.125
TSH	-.006	.947
Fosfatasa Alcalina	-.012	.861
Alfafetoproteína	-.198	.010
TP	-.190	.006
Hierro Sérico	.025	.730
Carga Viral	.068	.332
Genotipo 1	-.042	.548
Genotipo no 1	.005	.948
Grado de Fibrosis	-.166	.031
Actividad	-.230	.003
Factor de riesgo ADPV	-.062	.376
Factor de riesgo esporádica	.060	.392
Factor de riesgo Cirugía	.051	.460
Presencia de Esteatosis	.043	.533
Presencia de Hepatopatía crónica	-.044	.529

**Tabla 3. Análisis multivariado.
Factores asociados con la cuenta basal de neutrófilos**

CONSTANTE	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS		COEFICIENTES ESTANDARIZADOS	t	Sig	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	
	B	Error Std				Beta	Límite inferior
Sexo	-.285	.166	-.283	-1.718	.094	-.621	.051
Respuesta al tratamiento	.290	.187	.247	1.552	.129	-0.89	.669
Grado de fibrosis	5.979E-02	.058	.168	1.037	.306	-.057	.177
Infección Absceso	.695	.523	.203	1.330	.192	-.364	1.754
Infección Cándida	.480	-.526	.140	.912	.368	-.586	1.546
Infección Faringitis	-1.165	.522	.048	-.315	.754	-1.222	.893
Infección IVU	1.173E-02	.309	.006	.038	.970	.614	.638
AST	-1.386E-03	.003	-.132	-.451	.661	-.008	.005
ALT	4.940E-04	.003	.050	.178	.862	-.006	.007
Peso (Kg.)	2.674E-03	.008	.053	.335	.744	-.015	.020
Hemoglobina	.102	.037	.343	2.741	.019	.020	.183
Leucocitos	.365	.098	.527	3.737	.003	.150	.579
Plaquetas	1.043E-03	.001	.161	1.112	.290	-.001	.003
GGT	1.084E-03	.001	.291	1.662	.125	.000	.003
Glucosa	-6.609E-03	.003	-.247	-2.252	.046	-.013	.000
Urea	9.424E-03	.009	.169	1.080	.303	-.010	.029
Creatinina	-1.019	.439	-.320	-2.321	.041	-1.986	-.053
Ácido úrico	-5.451E-02	.040	-.218	-1.371	.198	-.142	.033
Proteínas totales	-7.241E-03	.163	.006	-.044	.965	-.367	.352
Albúmina	-.106	.213	-.074	-.498	.628	-.575	.362
Fosfatasa alcalina	-3.993E-03	.002	-.345	-1.911	.082	-.009	.001
Bilirrubina total	.797	.536	.678	1.488	.165	-.382	1.975
Bilirrubina indirecta	-.981	.754	-.599	-1.285	.225	-2.663	.700
Colesterol	-4.257E-03	.002	-.324	-2.430	.033	.008	.000
Triglicéridos	-8.340E-04	.000	-.331	-2.758	.019	-.001	.000
TSH	.106	.030	.467	3.546	.005	.040	.172
T4libre	.511	.258	.256	2.979	.073	-.057	1.080
TP	-1.939E-02	.092	-.030	-.210	.837	-.222	.184

Tabla 4. Factores asociados con el desarrollo de neutropenia (<1500 cel/μL.)

Posteriormente, los pacientes fueron divididos en dos grupos. Grupo 1 constituido por 176 pacientes que no presentaron infección durante el periodo de tratamiento y el grupo 2 formado por 33 pacientes con datos de infección durante el tratamiento. La distribución de los pacientes sin desarrollo de infección de acuerdo al grado de neutropenia fue: 43% t con una cuenta de neutrófilos entre <1500 a 750 cel/ μ L; 1.1% entre <750 a 500 cel/ μ L y ningún paciente tuvo una cuenta de neutrófilos menor de 500 cel/ μ L. Y en el grupo con infección, 45%, 3% y 0% respectivamente para cada grado de neutropenia. (Tabla 5)

VARIABLE	SIN INFECCION	CON INFECCION
No. DE PACIENTES	176	33
< 1500 CEL/mL	77 (43%)	15 (45%)
< 750 CEL/mL	2 (1.1%)	1 (3%)
< 500 CEL/mL	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 5. Presencia o ausencia de infección de acuerdo a la cuenta de neutrófilos

Al analizar el promedio basal de neutrófilos de ambos grupos la cuenta fue de 3200 cel/ μ L para el grupo 1 y de 3000 cel/ μ L para el grupo 2 (p NS). En forma similar la disminución de la cuenta de neutrófilos, la cuenta promedio de neutrófilos durante el tratamiento y la disminución de la cuenta de neutrófilos durante el tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tabla 6.

VARIABLE	NO INFECCION	INFECCION	p
NUMERO	176	33	---
CUENTA BASAL NEUTROFILOS	3200	3000	.33
DISMINUCION CUENTA NEUTROFILOS (%)	30.1	32.2	.40
CUENTA PROMEDIO DE NEUTROFILOS DURANTE TTO.	1648	1577	.52
DISMINUCION DE CUENTA NEUTROFILOS DURANTE TTO.	1552	1423	.40

Tabla 6. Comparación de la cuenta de neutrófilos basales y durante el tratamiento en pacientes que desarrollaron infección vs. los que no la presentaron.

En los pacientes en quienes se evidenció desarrollo de neutropenia, se observó un descenso brusco de neutrófilos durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y durante el resto del período de tratamiento se estabilizaron las cifras en valores promedio de 1038 cel/ μ L. (Fig. 1).

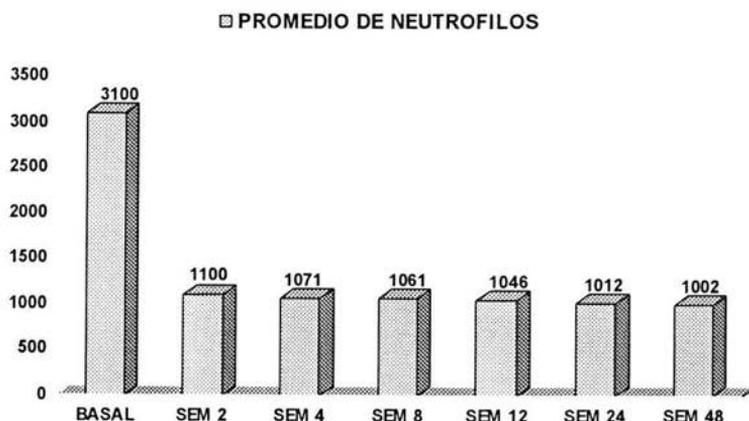


Fig. 1. Patrón de la cuenta promedio de neutrófilos en los 209 pacientes durante el tratamiento con interferón pegilado α 2a más ribavirina.

En vista de que el uso de interferón pegilado alfa 2a es con una dosis estándar se analizó el desarrollo de neutropenia en relación con peso corporal e índice de masa corporal. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo al peso e Índice de Masa Corporal (IMC). Por peso corporal: pacientes de menos de 65 Kg, entre 65 a 75 Kg, y por último con peso mayor de 75 Kg. De acuerdo al IMC los grupos fueron clasificados en: $<25 \text{ Kg/m}^2$, $25 \text{ a } 30 \text{ Kg/m}^2$ y $>30 \text{ Kg/m}^2$. En relación con el peso, la neutropenia se presentó en 37.8% de los pacientes que tenían un peso $<65 \text{ Kg}$, en 36.8% y 25% para los grupos de 65 a 75 Kg y $>75 \text{ Kg}$ respectivamente. En el análisis de IMC, la distribución de los porcentajes de pacientes en los diferentes grupos tuvo un comportamiento similar; 41%, 42% y 17% respectivamente para cada grupo de IMC. No obstante, a pesar de las diferencias en porcentaje entre los grupos de menor peso e IMC comparados con el grupo de $>75 \text{ Kg}$ y $>30 \text{ Kg/m}^2$ respectivamente; no se documentó diferencia estadísticamente significativa.

En 33 pacientes se documentó infección bacteriana durante el curso del tratamiento. Los 33 episodios de infección fueron clasificados como infección leve considerando que no ameritaron hospitalización, fueron resueltos con un ciclo corto de antibióticos o antimicóticos orales y no requirieron antibióticos por vía parenteral o presentaron alguna complicación. De ellos, 17 pacientes no desarrollaron neutropenia ($>1500 \text{ cel}/\mu\text{L}$) y 16 pacientes tuvieron una cuenta de neutrófilos durante el tratamiento $<1500 \text{ cel}/\mu\text{L}$. De manera que, no se demostró mayor incidencia de infecciones en los pacientes que desarrollaron neutropenia durante el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C con terapia combinada a base de interferón pegilado $\alpha 2a$ más ribavirina, ni en la gravedad de las mismas (Tabla 2 y 7). Sin embargo, existe un riesgo mayor de su aparición en pacientes con cuentas de neutrófilos $<750 \text{ cel}/\mu\text{L}$.

INFECCION	< 1500 CEL/ μ L	>1500 CEL/ μ L
FARINGITIS	4	6
IVU	8	6
SINUSITIS	1	1
ABSCESO ESCROTAL	1	0
ABSCESO AXILAR	0	1
ABSCESO PERIDONTAL	1	0
CANDIDA OROFARINGEA	0	2
NEUMONIA	1	1
TOTAL	16	17

Tabla 7. Infecciones manifestadas en el grupo de 209 pacientes tratados con terapia combinada con interferón alfa 2b más ribavirina y su distribución de acuerdo al nivel de cuenta absoluta de neutrófilos.

CONCLUSIONES

La historia natural de la infección por virus de la hepatitis C ha puesto en evidencia que más del 80% de los pacientes evolucionan a la hepatitis crónica y en buen número de ellos, con el paso de los años evolucionan a cirrosis y eventualmente al carcinoma hepatocelular.⁽²⁾ De manera que, la infección crónica por virus de la hepatitis C es un serio problema de salud mundial, ya que representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad.^(1,2) Los primeros esquemas de tratamiento a principios de los noventa a base de interferón alfa ofrecían porcentajes de respuesta muy bajos (10%), además de una diversidad de efectos colaterales que en un número considerable de pacientes causaban el abandono del mismo.^(3,4,5,21) No obstante, era el único fármaco que había demostrado tener cierto efecto sobre la infección crónica del virus C. Ante los bajos porcentajes de respuesta virológica observados con la monoterapia con interferón los estudios fueron variando las estrategias de tratamiento en cuanto a dosis y tiempo de tratamiento logrando mejorar la respuesta, sin embargo, con porcentajes de éxito aún muy bajos. De modo que, se empezó la búsqueda de nuevos fármacos que por sí solos o combinados con el interferón alfa pudieran modificar la respuesta e influir en la historia natural de la enfermedad.

Durante el paso del tiempo se han probado diversos fármacos y hasta el momento actual no hay ninguno que por sí solo haya mostrado resultados superiores al interferón alfa, pero el adicionar otro antiviral como ribavirina, muestra superioridad, ya que alcanza porcentajes de respuesta virológica sostenida de un 40%. Recientemente con el desarrollo del interferón pegilado se logran respuestas de un 50 a 60%.^(3,7,9,11,12) A pesar de los logros en mejorar la eficacia del tratamiento; la base del mismo es el uso de interferón, que sin importar los cambios que ha sufrido (pegilación) continúa provocando

efectos colaterales que obligan a modificar la dosis o suspender en forma definitiva el mismo.^(7,9,11,14) En la actualidad se sabe que el apego al tratamiento es importante para alcanzar mejores porcentajes de éxito,⁽⁶⁾ pero en muchas ocasiones no es posible ante la diversidad de estos efectos colaterales.⁽¹⁵⁾

La Neutropenia es una limitante para la inclusión de pacientes y un evento adverso en pacientes que reciben tratamiento con interferón pegilado, el cual motiva la disminución o incluso la interrupción del mismo, en muchas ocasiones sacrificando la respuesta viral sostenida ante el riesgo de complicaciones como el desarrollo de infecciones. La acción mielosupresora desencadenante de neutropenia con el uso de interferón alfa y en especial en su forma pegilada puede ser causa de infecciones bacterianas.^(16,17,18,19) La asociación de neutropenia secundaria al uso de drogas que se utilizan en pacientes con problemas hematológicos y/o oncológicos con el desarrollo de infecciones está plenamente documentada, sin embargo, en pacientes que no cursan con enfermedades que por ende causen supresión inmune o algún otro factor asociado que predisponga a infección bacteriana no esta claramente demostrada.^(11,12,14,16,18)

Los estudios realizados en forma inicial con tratamiento combinado con Interferón α más Ribavirina por Poynard, McHutchison y Davis muestran la aparición de neutropenia en aproximadamente en 15-18% de los pacientes, pero sin asociación de la misma con un mayor número de episodios infecciosos o de mayor gravedad. En estudios recientes efectuados por Manns, Zeuzem, Fried y Hadziyannis que comparan la terapia combinada con Interferón alfa vs. Interferón pegilado han evidenciado una mayor incidencia en la disminución de la cuenta de células blancas en los grupos de interferón pegilado, pero a pesar de ello en forma similar a los primeros estudios con interferón alfa, no mostraron mayor gravedad asociada o incidencia de infecciones.^(7,8,9,10,11,12) En base a estos

hallazgos, nosotros efectuamos el análisis de 209 pacientes que tenían como criterio de inclusión no cursar con neutropenia previa al inicio del tratamiento combinado con interferón pegilado más ribavirina. Se documentó descenso en la cuenta de neutrófilos en el 45% de los pacientes, observando una disminución brusca en las primeras 3 semanas, para posteriormente estabilizarse en valores promedio de 1000 cel/ μ L.; a pesar de lo cual, en la mayoría de los casos no justificó la modificación o suspensión de la dosis de interferón pegilado. La asociación de infecciones y gravedad de las mismas con el desarrollo de neutropenia no fue diferente a la de los pacientes sin descenso de neutrófilos, de modo que, en nuestro grupo de pacientes, la cuenta basal de neutrófilos, su promedio y la disminución de los mismos durante el tratamiento fue similar en los pacientes con o sin infección.

Considerando estos hallazgos, además de los reportados en forma similar por Soza y colaboradores⁽²⁰⁾ en pacientes con tratamiento con interferón α , así como la baja incidencia de infecciones en pacientes con neutropenia en los grandes estudios con interferón pegilado, se concluye que los criterios de inclusión para iniciar tratamiento combinado con interferón pegilado deben de ser menos estrictos, así como los patrones recomendados en la actualidad para reducir la dosis de interferón en relación con la cuenta de neutrófilos, ya que la neutropenia relacionada con el uso de interferón parece no asociarse con una mayor incidencia de infecciones o con gravedad de las mismas, como está descrito en pacientes bajo tratamientos con fármacos causantes de neutropenia y/o con enfermedades de fondo asociadas, que comprometen o suprimen la respuesta inmune.

No obstante, es necesario efectuar estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, criterios de inclusión y parámetros de modificación de dosis de interferón

menos estrictos para poder establecer puntos de corte para modificarlas de acuerdo a las cuentas de neutrófilos y riesgo de infección.

En nuestro grupo aumentó el riesgo de infección en forma importante en los pacientes que presentaron cuentas de neutrófilos <750 cel/ μ L, todas las infecciones fueron clasificadas como leves y fueron manejadas en forma ambulatoria con ciclos cortos de antibióticos orales.

Si se ampliaran los márgenes de inclusión en la cuenta de neutrófilos se podría ofrecer tratamiento a un mayor número de pacientes sin requerir modificaciones de la dosis, con lo que se mejoraría de manera secundaria el apego al tratamiento, aumentando así la eficacia terapéutica.

En conclusión la neutropenia es frecuente en pacientes con hepatitis crónica C bajo tratamiento combinado con interferón pegilado más ribavirina, pero no se asocia con una mayor incidencia de infecciones o gravedad de las mismas. A partir de la semana 4 de tratamiento la cuenta de neutrófilos generalmente se estabiliza y permite continuarla sin contratiempos.

BIBLIOGRAFIA

1. Alter MJ, Mast EE, The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am 1994; 23: 437-455.
2. Afdhal NH. The Natural History of Hepatitis C. Semin Liver Dis 2004; 24, Suppl 2: 3-8
3. Graham R. Past, Present, and Future Hepatitis C Treatments. Semin Liver Dis 2004; 24, Suppl 2 : 97-104
4. Poynard T, Marcellin P, Lee S. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribavirina for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352: 1426-32
5. Davis GL, Esteban R, Rustgi V. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirina for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 339:1493-1499.
6. Manns MP. Adherence to combination therapy: influence on sustained virologic response and economic impact. Gastroenterol Clin North Am. 2004 Mar; 33(1 Suppl):S11-24.
7. Manns M, McHutchison J, Gordon S. Peginterferon alfa 2b plus ribavirina compared with interferon alfa 2b plus ribavirina for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358: 958-65.

8. Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000; 343:1666-72.
9. Fried MW, Shiffman M, Reddy R. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
10. Keating GM, Curran MP. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs*. 2003;63(7):701-30.
11. Fried MW, Hadziyannis S. Treatment of Chronic Hepatitis C Infection with Peginterferons Plus Ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004; 24, Suppl 2 :47-54
12. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
13. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68(5):556-67.
14. Fried MW Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S237-44
15. Gaeta GB, Precone DF, Felaco FM, Bruno R, Spadaro A, Stornaiuolo G. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a

- multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(9):1633-9.
16. Dieterich DT, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis.* 2003;15;37(4):533-41.
17. Mark W. Russo and Michael W. Fried. Side Effects of Therapy for Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124:1711–1719
18. Douglas T. Dieterich¹ and Jerry L. Spivak. Hematologic Disorders Associated with Hepatitis C Virus Infection and Their Management. *CID* 2003;37: 533-541
19. Willson RA. Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 38(8):717-22.
20. Soza A, Everhart J, Ghany M. Neutropenia During Combination Therapy of Interferon Alfa and Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1275-1279.
21. Poynard T. Treatment of Hepatitis C Virus: The First Decade. *Semin Liver Dis* 2004; 24, Suppl 2: 19-24.

22. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1	PAG 7
Tabla 2	8
Tabla 3	9
Tabla 4	10
Tabla 5	11
Tabla 6	12
Tabla 7	14
Figura 1	12