



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**POLIMORFISMO DEL IL28B ASOCIADO A RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN
PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA**

**PRESENTADA POR
CLAUDIA CECILIA MORI TORRES**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2014



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada

CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**POLIMORFISMO DEL IL28B ASOCIADO A RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON PEGINTERFERÓN Y RIBAVIRINA EN
PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA**

TESIS

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA**

CLAUDIA CECILIA MORI TORRES

LIMA, PERÚ

2014

ASESOR:

Dr. César García Delgado

Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

MIEMBROS DEL JURADO:

PRESIDENTE:

Dr. Pablo César Muñoz Garay

Jefe del Servicio de Gastroenterología Centro Médico Naval

JURADOS:

Dra. Milagros Dávalos Moscol

Jefe del Departamento de Aparato Digestivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Dr. Nilton Zegarra Neira

Médico Asistente del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN:

Planteamiento del problema

Justificación del tipo de estudio y diseño

Objetivos

General

Específicos

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Antecedentes de investigación 01

Bases teóricas 03

Definiciones conceptuales 04

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño utilizado 06

Sujetos, universo y muestra 06

Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de los datos 08

Aspectos éticos 09

CAPÍTULO III. RESULTADOS 10

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Discusión 18

Conclusiones 20

Recomendaciones 21

BIBLIOGRAFÍA 22

ANEXOS 28

RESUMEN

OBJETIVO:

Estudiar en una población peruana de pacientes con infección por virus de hepatitis C (VHC) los efectos del polimorfismo IL28B rs12979860 CC, CT y TT en la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina

MÉTODOS:

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C tratados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Alberto Sabogal, entre los años 2010 al 2013, que recibieron peginterferón alfa-2a (pegasys de Roche) 180 mcg, por vía subcutánea 1 vez por semana, más ribavirina (copegus de Roche) 1000 gr/día si el peso era menor de 75 Kg y 1200 mg/día si el peso era mayor igual de 75 Kg por 24 a 48 semanas.

RESULTADOS:

Las frecuencias de los genotipos del polimorfismo IL-28B rs12979860 fueron: CC: 18.8%; CT: 65.6%, y TT: 15.6%; de los pacientes con polimorfismo IL-28B rs12979860 CC, 66.7 % alcanzaron una respuesta virológica sostenida (SVR), en comparación con 38.5 % con los genotipos rs12979860 CT y TT. En un modelo de regresión logística multivariable, el polimorfismo IL-28B rs12979860 predijo RVS y tuvo un OR = 0.34 (IC_{95%} de 0.35 – 3.37).

CONCLUSIONES:

El polimorfismo IL-28B rs12979860 CC se asoció a una mayor probabilidad de respuesta viral sostenida en pacientes infectados con VHC genotipo 1 tratados con peginterferon-alfa más ribavirina.



ABSTRACT

OBJECTIVE:

Study in a Peruvian population effects of polymorphism rs12979860 IL28B CC , CT and TT in response to treatment with pegylated interferon and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus (HCV) .

METHODS:

The clinical records of patients diagnosed with chronic analyzed infection hepatitis C treated at the Department of Gastroenterology Alberto Sabogal Hospital, between 2010 and 2013 , who received pegylated-interferon alpha-2a (PEGASYS Roche) 180 mcg subcutaneously once a week plus ribavirin (COPEGUS Roche) 1000 g / day if weight less than 75 kg and 1200 mg / day if weight was 75 kg for 24 to 48 weeks

RESULTS:

The rate of the genotypes of IL -28B rs12979860 polymorphism was CC: 18.8 %; CT: 65.6 % and TT: 15.6 %; of patients with IL -28B polymorphism rs12979860 CC, 66.7 % achieved a sustained virological response (SVR) compared with 38.5 % with CT and TT genotypes rs12979860. In a multivariable logistic regression model, IL -28B rs12979860 polymorphism CC predicted SVR and it had an OR = 0.34 (IC_{95%} 0.35 - 3.37).

CONCLUSIONS:

IL -28B rs12979860 polymorphism CC was associated with a greater likelihood of sustained virological response in patients infected with VCH genotype 1 treated with pegylated-interferon alpha plus ribavirin.



INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema:

Se estima que aproximadamente los 180 millones de personas; es decir el 3% de la población mundial está infectada con el virus de la hepatitis C (VHC).^{1,2} Estudios epidemiológicos en Latinoamérica muestran que la prevalencia en nuestra región varía de 1,4 a 2,5% en la población adulta.^{3,4} Existen hasta 7 genotipos del VHC, el genotipo 1 es el más prevalente a nivel mundial, el 1b más frecuente en Europa y 1a en Estados Unidos.^{1,2} En Latinoamérica, revisiones sistemáticas indican que el genotipo predominante es el 1, dentro del cual el 1b es más frecuente en Argentina, México y Venezuela, y 1a en Puerto Rico y Perú. En nuestro país, Ferrandiz *et al.* mostraron que la prevalencia de VHC se estima entre 1 y 1,9% para todas las edades; y 2,0 a 2,9% en la población adulta, con una distribución de: G1 (86 %), G2 (2 %) y G3 (10 %), el genotipo 1a es responsable del 74% de todos los casos.^{3,4,5}

El 85% de las personas infectadas progresan a hepatitis crónica, 40% a cirrosis hepática y 5% a carcinoma hepatocelular, lo que es un problema de salud pública a nivel mundial y constituye la primera causa de trasplante hepático en el mundo occidental.

El objetivo fundamental de la terapia es eliminar el VHC circulante. La terapia dual: interferón pegilado y ribavirina, logra este objetivo solo en 40% a 50% de los pacientes infectados con el VHC genotipo 1, por lo que en la actualidad el tratamiento estándar aprobado por la FDA, según la guía de la Asociaci

Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), consiste en la terapia triple con peginterferon, ribavirina y un inhibidor de proteasa de primera generación (boceprevir o telaprevir); sin embargo, este tratamiento es costoso, tiene gran cantidad de efectos adversos y no está disponible para la mayoría de nuestra población.⁷

Se ha alcanzado un gran progreso a través del Estudio De Asociación Del Genoma Completo (en inglés: Genome wide association study - GWAS), con el reciente descubrimiento que una mutación puntual, un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) cerca del gen que produce la interleukina 28 (IL28B) puede predecir la respuesta al tratamiento de la infección por el VHC con peginterferón y ribavirina.⁸⁻¹⁰

El efecto de los SNPs de IL28B se ha observado principalmente en los pacientes infectados por VHC con genotipo 1 y 4, conocidos como malos respondedores. Así, aquellos que poseían el alelo C en estado homocigoto (haplotipo CC) del rs12979860, presentaron una tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) dos veces superior a los pacientes con haplotipo CT y casi tres veces superior a los TT.¹¹ Por otro lado, en la mayoría de estudios existe una clara relación entre el genotipo IL28B favorable y una mayor reducción en los niveles de ARN del VHC durante las primeras semanas de tratamiento en los genotipos 1 y 4.¹² Hay cada vez evidencias más sólidas sobre la relación entre la pre-activación (posiblemente inadecuada) de este sistema de proteínas o genes estimuladores de interferón (ISG) y la falta de respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y

ribavirina. La ausencia de activación de este sistema endógeno, en cambio, parece asociarse a una buena respuesta al tratamiento antiviral.

Existe la posibilidad de que los polimorfismos del gen IL28B modulen, al menos en parte, esta respuesta endógena de los genes estimuladores de interferón. Se ha observado que la expresión de los ISG esta aumentada de forma significativa en el tejido hepático de individuos que son portadores del polimorfismo IL28B desfavorable pero disminuida en sus macrófagos (células presentadoras de antígeno), por lo tanto la ausencia de ISG en macrófagos tiene un VPN del 90%.

En el Perú, no existen estudios publicados sobre el comportamiento del polimorfismo IL28B y su relación con la respuesta al tratamiento por lo que conocer esta asociación en nuestra realidad contribuiría a optimizar recursos y en disminuir el riesgo de los efectos adversos.

Formulación del problema:

¿Cuál es el polimorfismo del IL28B asociado a respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica?

Justificación del tipo de estudio y diseño:

El tratamiento estándar con terapia triple de pacientes con VHC genotipo 1 es costoso, presenta múltiples efectos adversos que limitan su tolerancia y condicionan la adherencia al mismo y no está actualmente disponible para la

mayoría; por tal motivo, la posibilidad de disponer de marcadores predictivos de respuesta al tratamiento, como el polimorfismo del gen IL28B en sujetos nunca antes tratados, permite tanto a pacientes como a médicos, tomar decisiones mejor fundamentadas sobre si utilizar terapia dual o triple, con lo cual se optimiza recursos y se disminuye el riesgo de los efectos adversos. La etnicidad no deja de ser un factor ajeno debido a la relación con la distribución de los genes IL28B, y respecto a este punto, no contamos con estudios en la población peruana.

Objetivos:

Objetivo general:

Estudiar el polimorfismo del IL28B asociado a respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica.

Objetivos específicos:

1. Precisar la frecuencia del genotipo T/T del gen IL28B en respondedores y no respondedores.
2. Precisar la frecuencia del genotipo T/C del gen IL28B en respondedores y no respondedores.
3. Establecer la frecuencia del genotipo C/C del gen IL28B en respondedores y no respondedores

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la investigación:

En América: Thompson *et al.* y McCarthy *et al.* (Estados Unidos) hallaron una fuerte asociación entre la RVS y polimorfismo IL28B rs12979860 CC en pacientes caucásicos, afroamericanos e hispanos con VHC genotipo 1, 2 y 3 y tratamiento dual, independientemente de la raza.^{14,15} Calcavante *et al.* y Grandi *et al.* (Brasil), encontraron que el polimorfismo IL28B rs12979860 CC en pacientes con hepatitis crónica por VHC genotipo 1, 2 y 3 con tratamiento dual fue predictor de RVS.^{16,17} Venegas *et al.* (Chile), encontraron asociación entre RVS y los polimorfismos IL28B rs12979860 CC, rs12980275 AA y rs8099917 TT en pacientes infectados con VHC genotipo 1 con terapia dual.¹⁸ Ridruejo *et al.* (Argentina) reportaron que en los pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1 que recibieron tratamiento dual, los polimorfismos IL28B rs8099917 TT y rs12979860 CC tuvieron mayor RVS.¹⁹ Martínez-Gómez *et al.* (México) evidenciaron que los pacientes infectados con VHC genotipo 1 tratados con terapia dual, tuvieron una tasa baja de RVS asociada con el polimorfismo de un solo nucleótido (CT o TT).²⁰ En Europa: Mangia *et al.* (Italia), evaluaron los polimorfismos IL28B rs12979860 de pacientes infectados con VHC genotipo 2 y 3 y tratamiento dual. Los pacientes con IL-28B CC alcanzaron mayores tasas de RVS.²¹ Scherzer *et al.* y Stättermayer *et al.* (Austria), también observaron que en pacientes infectados con VHC genotipo 1 y 4 que recibieron terapia dual las recaídas fueron más altas en los pacientes con

polimorfismo T/T o CT, y la RVS fue mayor en C/C.^{22,23,24} Lindh *et al.* (Suecia), reportaron que en pacientes con terapia dual con VHC genotipo 1 la RVS fue influenciada por el polimorfismo CC comparada con CT o TT independiente de la carga viral basal, edad o grado de fibrosis.²⁵ Halfon *et al.* (Francia), hallaron que el polimorfismo rs8099917 y rs12979860 del IL28B era suficiente para predecir la respuesta a la terapia dual en pacientes con VHC genotipo 1, 2 y 3.²⁶ Sarrazin *et al.* (Alemania), también encontraron que los genotipos 2 y 3 de VHC y el polimorfismo IL28B rs12979860 CC se asociaron a RVS.²⁷ Domagalski *et al.* (Polonia) evidenciaron que el polimorfismo IL28B rs12979860 CC, fue un fuerte predictor de respuesta al tratamiento con peginterferon y rivabirina en pacientes con infección crónica por VHC genotipos 1 y 4.²⁸ En Asia: Saito *et al.* (Japón), investigaron los factores responsables para la discrepancia entre la predicción del polimorfismo IL28B y la respuesta virológica, en pacientes infectados con VHC genotipo 1 y encontraron que los pacientes con respuesta nula al tratamiento estuvieron asociados con edad avanzada, lo que sugiere que los pacientes deberían ser tratados en forma temprana.²⁹ Kobayashi *et al.* (Japón), reportaron que en pacientes con VHC genotipo 1 y tratamiento dual o monoterapia con interferón, el polimorfismo IL28B rs12979860 CC tuvo mayor tasa de RVS.³⁰ Guo *et al.* (China), observaron que los pacientes con terapia dual y VHC con polimorfismo IL-28B rs8099917 TG y GG tenían un mayor riesgo de ser no respondedores. La RVS fue mayor con polimorfismo IL-28B rs8099917 TT, y con el VHC no genotipo 1.³¹ En Africa: Rabheb *et al.* y Derbala *et al.* (Egipto), también observaron que en pacientes con VHC genotipo 4 con tratamiento dual, los alelos

homocigotos "C" del polimorfismo rs12979860, los alelos homocigotos "A" del polimorfismo rs11881222, y los alelos homocigotos "T" del polimorfismo rs8099917, tuvieron mejor RVS.^{32,33}

Bases teóricas:

La evolución de la infección por el virus de la hepatitis C está influenciada por factores del virus y del huésped. Entre los que corresponden al virus, el genotipo es el principal factor predictivo basal de la respuesta virológica sostenida. En cuanto al huésped, cuatro grupos independientes han identificado, mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS), una correlación entre el polimorfismo rs12979860 cercano al locus de la interleuquina 28B del cromosoma 19 y la respuesta virológica sostenida.⁷⁻⁹ Esta contribución es sustancial en pacientes infectados por virus de la hepatitis C genotipo 1 y 4; mientras que en infecciones con virus de la hepatitis C genotipo 2 y 3, la ventaja conferida por el polimorfismo es exigua. La determinación del polimorfismo de IL28B conjuntamente con el genotipo de virus de la hepatitis C podría ser de utilidad en la práctica aplicada a fin de lograr la ansiada personalización del tratamiento, debido a que este es costoso y asociado con un amplio espectro de efectos adversos.

Definiciones conceptuales:

1. Respuesta viral sostenida (RVS): RNA de VHC indetectable luego de 24 semanas de finalizado el tratamiento.
2. Respuesta al final del tratamiento (RFT): RNA de VHC indetectable al finalizar el tratamiento.
3. No respuesta al tratamiento: Hay 2 tipos: No respondedor parcial y no respondedor nulo.
4. No respondedor parcial: Disminución de más de 2 log UI/ml de la carga viral basal a la semana 12 de tratamiento, pero detectable a la semana 24.
5. No respondedor nulo: Ausencia de disminución de la carga viral en al menos de 2 logaritmos con respecto a la carga viral basal a la semana 12 de tratamiento.
6. IL28B: Es el gen de la interleuquina-28B, también llamado Interferon lambda 3. Existen tres subtipos del IL28B (denominados genotipos): CC, CT y TT.
7. Genotipo del virus de la hepatitis c: Es el tipo de VHC, hasta el momento se han identificado 7 genotipos nombrados en números arábigos del 1 al 7 y numerosos subtipos nombrados con letras minúsculas.
8. Carga viral del virus de la hepatitis c: Mide la cantidad de RNA del VHC circulante, se realiza mediante un análisis de PCR en tiempo real y según indicación de la OMS se debe expresar en UI/ml. Una carga viral positiva se considera $>$ de 25 UI/ml y negativa $<$ de 25 UI/ml. Se define carga viral alta, como más de 4000.000 UI /ml y baja menos de 4000.000 UI/ ml.

9. Puntaje metavir: Es el sistema de clasificación para evaluar los hallazgos histológicos en la infección crónica por el VHC más utilizado. Evalúa necroinflamación = grado y fibrosis = estadio. Para clasificar la fibrosis, se utiliza una escala de 0-4. 0 = No hay fibrosis, 1 = Ensanchamiento portal sin formación de septos o puentes, 2 = Ensanchamiento portal con formación de ocasionales septos, 3 = Numerosos septos sin cirrosis, 4 = cirrosis.

Formulación de hipótesis:

No tiene hipótesis.



CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

Tipo de estudio y diseño utilizado:

Estudio comparativo, longitudinal y retrospectivo.

El estudio es comparativo porque se confrontan el polimorfismo IL28B de los pacientes, según la respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina.

Es longitudinal porque se realiza el seguimiento del paciente mediante la base de datos por un periodo de 24 y 48 semanas.

Es retrospectivo porque el estudio inicia el 2013 y se buscan a los pacientes con 48 semanas de tratamiento previos.

Sujetos, universo y muestra:

Población

Los pacientes con diagnóstico de infección crónica por el virus de la hepatitis C tratados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Alberto Sabogal, durante los años 2010 al 2013, que recibieron peginterferón alfa-2a, pegasys de Roche, ampollas de 1 ml con 180 mcg, por vía subcutánea una vez por semana, más ribavirina, copegus de Roche, tabletas de 200 mg, 1000 mg/día si pesaban menos de 75 Kg y 1200 mg/día si el peso era mayor de 75 Kg por 24 a 48 semanas.

Muestra

Se tomó una muestra consecutiva no aleatoria de pacientes según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Los pacientes con VHC crónica genotipo 1 que cuenten con estudio de polimorfismo del gen IL28B rs12979860.
2. Pacientes que cumplieron el tiempo de tratamiento.
3. Los pacientes mayores de 18 años y menores de 80 años.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes coinfectados con otra enfermedad viral como infección por VIH o infección por virus de hepatitis B.
2. Pacientes que abandonaron el tratamiento.
3. Pacientes que suspendieron el tratamiento por presentar un efecto adverso a uno de los fármacos recibidos.
4. Pacientes con datos faltantes o pérdida de historia clínica.
5. Pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis.

Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de los datos:

Previa autorización de la Oficina de Investigación, Capacitación y Docencia y del Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, se procedió a la búsqueda de la población de estudio en la base de datos de los pacientes con hepatitis C crónica que recibieron tratamiento dual con interferón pegilado y ribavirina durante el periodo que comprende el estudio.

Para el procesamiento de los datos se utilizó en la estadística descriptiva análisis de frecuencias para variables categóricas y medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rango intercuartílico (RIQ) para variables continuas. Para detectar diferencias entre variables categóricas se usó la prueba Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, para detectar diferencias entre los valores de las variables continuas se usó la T de dos muestras y la suma de los rangos de Wilcoxon según fuese lo apropiado o media y desviación estándar para variables continuas. La estadística inferencial incluye regresión logística binaria para determinar la relación entre la variable categórica dependiente y las independientes. Se considerará un valor de $p < 0,05$ para una diferencia o asociación significativa. Los datos obtenidos fueron procesados a través del programa estadístico MedCalc for Windows³⁴ statistics for Reserch, software manual versión 9 (www.medcalc.be), 1993-2007, y del programa estadístico SPSS 15 para Windows³⁵ (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Aspectos éticos:

El equipo de investigación priorizará el mantenimiento de la privacidad, confidencialidad y anonimato de las historias clínicas de los pacientes en estudio, todo ello según la declaración de Helsinki que se basa en lo siguiente:

El médico tiene como misión natural la protección de la salud del hombre. La finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad.



CAPÍTULO III. RESULTADOS

De los 36 pacientes seleccionados para el estudio, nueve se excluyeron por datos faltantes. En la tabla 1 se presentan 32 pacientes infectados con VHC, la mediana de la edad fue 59 años (RIQ 45,75 - 65,75). Hubieron 17 mujeres (53,1 %), 17 tuvieron enfermedades concomitantes: cirrosis (9), cirrosis y diabetes (1), lupus eritematoso sistémico (2), portador de prótesis valvular cardiaca con anticoagulación (1), diabetes mellitus (1), enfermedad de Von Willebrand (1), hipofibrinogenemia congénita (1). La carga viral basal fue menos de 400,000 UI/ml en 7 (21,9 %) y mayor a 400,000 UI/ml en 25 (78,1 %). El genotipo viral más frecuente fue el 1a (81,2 %, n = 26). La mediana de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT) fueron 93,5 UI/l (RIQ 45,75 -65,75), 97 UI/l (RIQ 45,75 - 65,75) y 120 UI/l (RIQ 45,75 -65,75) respectivamente. La mediana de los niveles de glicemia en ayunas, hemoglobina y plaquetas fueron 97 mg % (91-102), 13,35 g% (1,15-14,07) y 202,000/mm³ (131,000–259,500).

El puntaje metavir fue F0 en 2 (6,3 %), F1 en 7 (21,9 %), F2 en 6 (18,8 %), F3 en 6 (18,8 %) y F4 en 11 (34,4 %). Se realizó biopsia hepática en 20 pacientes, hallamos esteatosis hepática en 7 (21,9 %). El polimorfismo del IL28B rs12979860 más frecuentemente encontrado fue el CT en 21 (65,6 %), seguido del CC en 6 (18,8 %). Se encontró respuesta viral sostenida en 14 (43,8 %) y no respuesta viral sostenida en 18 (56,2 %).

Tabla 1
Características basales de la población de estudio

N= 32

Edad (años)	59	(45,75 – 65,75)
Sexo femenino	17	(53,1 %)
Enfermedades concomitantes		
Cirrosis	9	(28,1 %)
Cirrosis y diabetes mellitus	1	(3,1 %)
Prótesis valvular con anticoagulación	2	(6,3 %)
Enfermedad de Von Willebrand	1	(3,1 %)
LES	2	(6,3 %)
Diabetes mellitus	1	(3,1 %)
Hipofibrinogenemia congénita	1	(3,1 %)
Ninguno	15	(46,9 %)
Nivel de HVC-RNA (UI/ml)		
<400000	7	(21,9 %)
≥ 400000	25	(78,1 %)
Genotipo HVC		
1a	26	(81,2 %)
1b	6	(18,8 %)
Nivel de ALT (UI/l)	93.5	(56,25 - 151,75)
Nivel de AST (UI/l)	97	(60,50 – 128,75)
Nivel de GGTP (UI/l)	120	(48 – 217,5)

Los datos son presentados como mediana y percentil 25 – 75, o como número y su porcentaje

Fuente: Elaboración propia

Tabla 1**Características basales de la población de estudio (continuación)**

Glucosa en ayunas (mg %)	97	(91 - 102)
Hemoglobina (g %)	13,35	(11,5 - 14.07)
Plaquetas/ mm ³	202,000	(131,000 – 259,500)
Puntaje metavir		
F0	2	(6,3 %)
F1	7	(21,9 %)
F2	6	(18,8 %)
F3	6	(18,8 %)
F4	11	(34,4 %)
Presencia de esteatosis		
Sí	7	(21,9 %)
No	11	(34,4 %)
Datos faltantes	14	(43,8 %)
Polimorfismo IL28B		
CC	6	(18,8 %)
CT	21	(65,6 %)
TT	5	(15,6 %)
Respuesta al tratamiento		
No respondedor (nulo)	11	(34,4 %)
No respondedor (parcial)	7	(21,9 %)
Respuesta viral sostenida	14	(43,8 %)

Los datos son presentados como mediana y percentil 25 – 75, o como número y su porcentaje.

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 2 se muestra 18 pacientes con respuesta viral no sostenida, con una mediana de edad de 63 años (RIQ de 55,25 – 66,5), 8 fueron mujeres (44,5 %), la carga viral de VHC-RNA fue en 2 (11,1 %) menos de 400,000 UI/ml y en 16 (88,9%) mayor igual a 400,000 UI/ml. El genotipo viral más frecuentemente encontrado fue el 1a en 14 (77,8 %). La mediana de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) fue 84 UI/l (RIQ de 55,75 – 129,75), de aspartato aminotransferasa (AST) 97 (RIQ de 25 – 135,75) y de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 128,5 UI/l (RIQ de 48 – 371,5). El nivel de puntaje METAVIR fue F0, F1 y F2 en 4 (22,2 %), F3 y F4 en 14 (77,8 %). El polimorfismo IL28B rs12979860 CC se encontró en 2 (11,1 %), del tipo CT en 13 (72,2 %) y del tipo TT en 3 (16,7 %).

Encontramos 14 pacientes con respuesta viral sostenida, con una mediana de edad de 51.5 años (RIQ de 45,75 – 65,75), nueve de ellos fueron mujeres (64,3%), la carga viral de VHC fue en 5 (35,7 %) menos de 400,000 UI/ml y en 9 (65,3 %) mayor igual a 400,000 UI/ml. El genotipo viral más frecuentemente encontrado fue el 1a en 12 (85,7 %). La mediana de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) fue 104 UI/l (RIQ de 55,5 – 209), de aspartato aminotransferasa (AST) 85,5 (RIQ de 48 – 116,2) y de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 120,5 UI/l (RIQ de 46 – 146). El nivel de puntaje metavir fue F0, F1 y F2 en 11 (78,6 %), F3 y F4 en 3 (21,4 %). El polimorfismo IL28B rs12979860 del tipo CC se encontró en 4 (28,6%), del tipo CT se encontró en 8 (57,1 %) y del tipo TT en 2 (14,3 %).

Tabla 2

Comparación entre los pacientes con respuesta viral no sostenida y respuesta viral sostenida

	Respuesta viral no sostenida n = 18	Respuesta viral sostenida n = 14
Edad (años)	63 (55,25 – 66,5)	51,5 (45,75 – 65,75)
Sexo, n (%)		
Femenino	8 (44,5 %)	9 (64,3 %)
Masculino	10 (55,6 %)	5 (35,7 %)
Carga basal HVC-RNA (UI/ml)		
<400000	2 (11,1 %)	5 (35,7 %)
≥ 400000	16 (88,9 %)	9 (65,3 %)
Genotipo HVC		
1a	14 (77,8 %)	12 (85,7 %)
1b	4 (22,2 %)	2 (14,3 %)
Nivel de ALT (UI/l)	84 (55,75 – 129,75)	104 (55,5 – 209)
Nivel de AST (UI/l)	97 (64,25 – 135,75)	85,5 (48 – 116,2)
Nivel de GGTP (UI/l)	128,5 (48 – 371,5)	120 (46 – 146)
Puntaje metavir		
F0 – F2	4 (22,2 %)	11 (78,6 %)
F3 – F4	14 (77,8 %)	3 (21,4 %)
Polimorfismo IL28B rs12979860		
CC	2 (11,1 %)	4 (28,6 %)
CT + TT	16 (88,9 %)	10 (71,4 %)

Los datos son presentados como mediana y percentil 25 – 75.

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 3 de análisis de regresión logística binaria para el desarrollo de respuesta viral sostenida considerando tres variables clínicamente significativas, se encontró para la variable polimorfismo IL28B rs12979860 CC un OR de 0.34 con un intervalo de confianza de 0.35 a 3.37 ($p = 0.35$), para el puntaje METAVIR se halló un OR de 0.09 con un intervalo de confianza de 0.01 a 0.56 ($p < 0.01$) y para la carga viral basal de VHC un OR de 0.28 con un intervalo de confianza del 95% de 0.03 a 2.55 ($p = 0.26$).

Tabla 3
Análisis de regresión logística para respuesta viral sostenida con puntaje metavir, polimorfismo il28b y carga viral basal

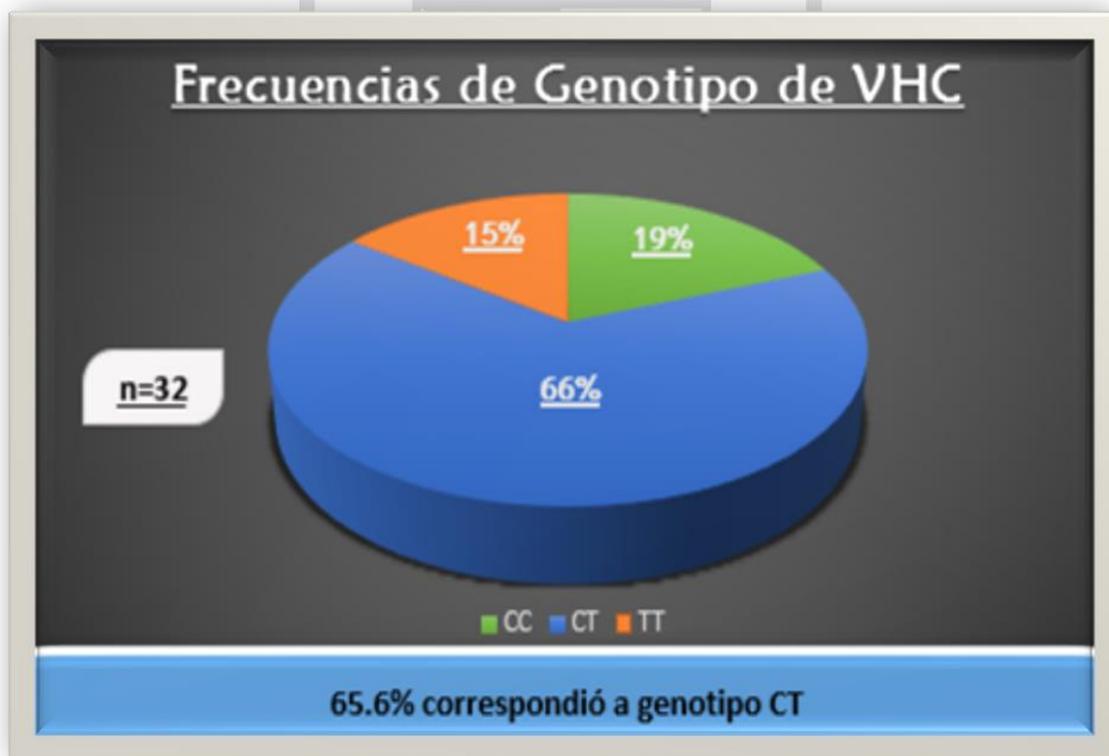
Variables	Odds Ratio	IC 95 %	P
Polimorfismo IL28B rs12979860 CC vs no CC	0.34	0.35 – 3.37	0.35
Puntaje METAVIR F0-F2 vs F3-4	0.09	0.01 – 0.56	< 0.01
Carga viral VHC < 400000 vs \geq 400000	0.28	0.03 – 2.55	0.26

IC: Intervalo de confianza al 95 %

Fuente: Elaboración propia.

En la Gráfica 1 se observa que de los 32 pacientes, 6 (18.8 %) tenían genotipo CC, 21 (65.6 %) eran CT y 5 (15.6 %) TT, lo que muestra claramente el predominio de la frecuencia de los polimorfismos no favorables en nuestra población.

Gráfica 1
Frecuencias de genotipo del virus de hepatitis c

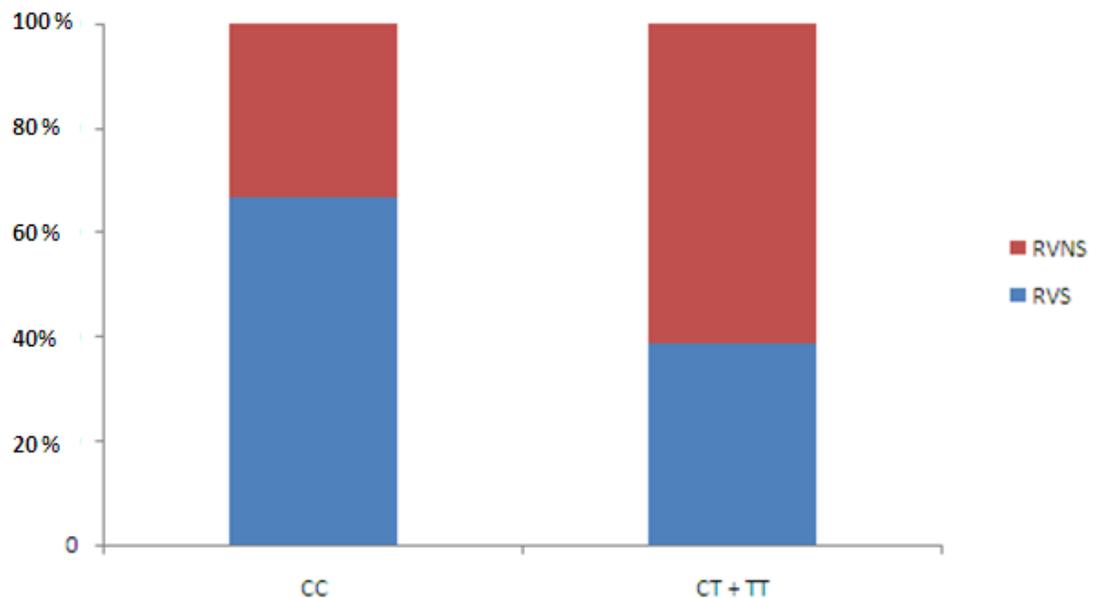


Fuente: Elaboración propia

En la Gráfica 2 se observa que de los 6 pacientes con polimorfismo IL28B rs12979860 CC, 4 (66.7 %) alcanzaron la respuesta viral sostenida mientras que de los 26 con polimorfismo IL28B rs12979860 CT más TT, solo 10 (38.5 %) la consiguieron.

Gráfica 2

Asociación del polimorfismo il28b con respuesta viral sostenida al tratamiento con peginterferon alfa 2a y ribavirina



RVS = Respuesta viral sostenida

RVNS = Respuesta viral no sostenida

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Discusión:

La infección crónica por virus de hepatitis C involucra una interacción compleja entre factores del virus y la inmunidad innata y adquirida del huésped. Cerca del 80 % de las infecciones agudas por virus C evolucionan a la fase crónica de la enfermedad. Factores genéticos del huésped, como ha sido previamente mencionado, juegan un rol importante en la eliminación inducida por el tratamiento así como la eliminación espontánea del virus. Recientemente numerosos estudios han demostrado la importancia que cumple la genética del huésped en la respuesta inmune inducida por el peginterferón y la ribavirina. Consistente con reportes previos, este trabajo establece un rol predictivo del polimorfismo IL28B en el tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis C con peginterferon y ribavirina en pacientes peruanos.

Existen numerosos predictores de respuesta al tratamiento de la infección por VHC como la carga viral basal, el estadio de fibrosis, la edad y otros. La raza parece ser un factor importante, así la población hispana/latina son consideradas difíciles de tratar. La respuesta viral sostenida en pacientes genotipo 1 varía entre 20 y 40 % ¹⁹ en este grupo étnico. En este estudio la RVS se obtuvo en 43,8 % de pacientes genotipo 1, estos resultados son similares a aquellos reportados en investigaciones europeas y norteamericanas.

El efecto del polimorfismo IL28B en la respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina en pacientes infectados con VHC genotipo 1 ha sido ampliamente demostrado de tal manera que aquellos pacientes con polimorfismo CC tienen tasas de RVS mayores a 80 % por lo tanto es considerado favorable, en contraste aquellos con genotipo TT tienen tasas de RVS menores del 40 % y son considerados desfavorables.²⁰ Es claro que el polimorfismo IL28B es un fuerte predictor de respuesta al tratamiento es por eso que el objetivo de este estudio fue determinar la asociación del IL28B con la RVS al tratamiento con peginterferon y ribavirina en pacientes peruanos con genotipo 1.

Los principales hallazgos de este estudio fueron que el IL28B más frecuente en nuestra población es el CT con 65,6 %, seguido por el CC 18,8 % similar a los resultados publicados en otros estudios latinoamericanos¹⁹⁻²⁰ y que la RVS en pacientes con genotipo CC fue del 66,7 % mientras que aquellos con genotipo CT y TT la alcanzaron sólo en 38,5 %, obteniendo en el análisis de regresión logística un OR de 0,34 con IC 95 % 0,35 a 3,37 ($p=0,35$) mostrando una clara tendencia protectora aunque es estadísticamente no significativo probablemente por el tamaño pequeño de la muestra.

Resultados similares han sido previamente reportados desde que Ge, *et al.* analizaron 1137 sujetos infectados con VHC genotipo 1 en Estados Unidos y encontraron que las tasas de RVS en aquellos con polimorfismo CC fue de 77 % en caucásicos y 53 % en afroamericanos;⁹ en Latinoamérica, Ridruejo, *et al.* reportaron que de 102 pacientes Argentinos, 64 % con genotipo CC vs 55 % de TT

alcanzaron RVS,²² similares resultados fueron reportados en estudios mexicanos y brasileros.^{17,21}

El presente estudio también analizó el efecto de la carga viral basal y el estadio de fibrosis en la RVS encontrando que, los pacientes con CV < 400,000UI/ml alcanzaron RVS en 35,7 % (OR 0,28, IC 0,03 – 2,55, p=0,26) y el grado de fibrosis basado en el puntaje METAVIR F0 a F2 obtuvo 78,6 % de RVS (OR de 0,09, IC 0,01 – 0,56 (p<0,01) siendo este último estadísticamente significativo a pesar del tamaño de la muestra con lo que se demuestra su importancia como predictor de respuesta al tratamiento con peginterferon y ribavirina coincidiendo con los hallazgos encontrados en diferentes investigaciones a nivel mundial por lo que el grado de fibrosis sigue siendo considerado un factor importante de respuesta al tratamiento.^{1,2,8}

Dado el alto porcentaje de pacientes no respondedores a la terapia dual y en la era de la terapia con antivirales de acción directa como los inhibidores de la proteasa que incrementan en forma significativa las tasas de respuesta viral sostenida aunque aumentan ostensiblemente el costo de tratamiento así como los efectos adversos a estas drogas, la aplicabilidad de estos hallazgos podrían ayudar a los clínicos a tomar mejores decisiones sobre el inicio de la terapia.

Conclusiones:

En esta investigación de una población peruana, la tipificación del polimorfismo del IL28B rs12979860 C/C se encuentra asociado a mayor probabilidad de respuesta

viral sostenida a la terapia con peginterferon y ribavirina en los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C genotipo 1.

A pesar de que no es el objetivo principal del presente trabajo, cabe señalar que el puntaje de METAVIR F0 a F2 se asoció a altas tasas de RVS independientemente del IL28B y la carga viral basal, con resultados estadísticamente significativos ($p < 0.01$) confirmando así la importancia de esta puntuación previo al inicio del tratamiento.

Recomendaciones:

En el Perú, ningún estudio ha sido publicado sobre la frecuencia del polimorfismo IL28B en nuestra población ni su relación con la respuesta a la terapia dual para la Hepatitis C crónica de ahí la importancia de estos hallazgos que requieren futuras investigaciones y ampliación de la población de estudio para poder validar correctamente estos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C. virus infection. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):245-64
2. World Health Organization. Hepatitis C. Global alert and response. <http://who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index.html>.
3. Mendez-Sanchez N, Gutierrez-Grobe Y, Kobashi-Margain RA. Epidemiology of HVC infection in Latin America. *Ann Hepatol.* 2010, 9 Suppl: 27 – 29.
4. Kershenobich D, Razavi H, Sánchez-Avila J, Bessone F, Coelho H, Dagher L, Gonzales F, Ferrandiz J. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin América. *Liver International* ISSN 1478-3223.
5. Sanchez JL, Sjogren MH, Callahan JD. Hepatitis C in Peru: risk factors for infection, potential iatrogenic transmission, and genotype distribution. *Am J Trop Med Hyg.* 2000; 63: 242-248.
6. Echevarría JM, León P. Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among populations from the Amazon Basin and related ecosystems. *Cad Saude Publica.* 2003 Nov-Dec; 6:1583-1591.
7. Dávalos M. Epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en el Perú y Latinoamérica. *Rev Gastroenterol Peru.* 2009; 4: 347 – 354.
8. Fried M, Hadziyannis S. Treatment of chronic hepatitis C infection with peginterferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis.* 2004; 24: 47–54
9. Ge D, Fellay J, Thompson AJ. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399–401.

10. Suppiah V, Moldovan M , Ahlenstiel G. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009; 41:1100–1104.
11. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009; 41: 1105–1109.
12. Pearlman BL. The IL-28 genotype: how it will affect the care of patients with hepatitis C virus infection. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13:78-86.
13. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2011; 55:692-701.
14. Hofmann WP, Zeuzem S. A new standard of care for the treatment of chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:257-64.
15. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139(1):120–129.
16. McCarthy JJ, Li JH, Thompson A. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(7):2307-14.
17. Cavalcante LN, Abe-Sandes K, Angelo ALD, Machado TMB, Lemaire DC, Mendes CMC, Pinho JR, Malta F, Lyra LGC, Lyra AC. IL28B polymorphisms are marked of the therapy response and are influenced by genetic ancestry in

- chronic hepatitis C patients from an admixed population. *Liver Int* 2012 32: 476-486.
18. Grandi T, da Silva CM, Amaral KM. Response to treatment in Brazilian patients with chronic hepatitis C is associated with a single-nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 Feb;108(1):48-53.
 19. Venegas M, Villanueva RA, González K. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol*. 2011 Aug 21;17(31):3636-9.
 20. Ridruejo E, Solano A, Marciano S. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin. *Ann Hepatol*. 2011 Oct-Dec;10(4):452-7.
 21. Martínez-Gómez LE, Chávez-Tapia NC, Burguete-García AI. IL28B. Polymorphisms predict the response to chronic hepatitis C virus infection treatment in a Mexican population. *Ann Hepatol*. 2012 Nov-Dec;11(6):876-81.
 22. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R. An *IL28B* polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139 (3) : 821-7.
 23. Scherzer TM, Stättermayer AF, Strasser M. Impact of IL28B on treatment outcome in hepatitis C virus G1/4 patients receiving response-guided therapy

- with peginterferon alpha-2a (40KD)/ribavirin. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1518-26.
24. Scherzer TM, Hofer H, Staettermayer AF. Early virologic response and IL28B polymorphisms in patients with chronic hepatitis C genotype 3 treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):866-71.
 25. Stättermayer AF, Stauber R, Hofer H. Impact of IL28B genotype on the early and hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;9(4):344-350.
 26. Lindh M, Lagging M, Arnholm B. IL28B polymorphisms determine early viral kinetics and treatment outcome in patients receiving peginterferon / ribavirin for chronic hepatitis C genotype 1. *J Viral Hepat*. 2011 Jul ; 18 (7) : 325-31
 27. Halfon P, Bourliere M, Ouzan D. A single IL28B genotype SNP rs12979860 determination predicts treatment response in patients with chronic hepatitis C Genotype 1 virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct; 23(10):931-5.
 28. Sarrazin C, Susser S, Doehring A. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol*. 2011 Mar;54(3):415-21.
 29. Domagalski K, Pawlowska M, Tretyn A. Association of IL28B Polymorphisms With the Response to Peginterferon Plus Ribavirin Combined Therapy in Polish Patients Infected With HCV Genotype 1 and 4. *Hepat Mon*. 2013 Nov 25;13(11):e13678.
 30. Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peg-

- interferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 2012 Oct; 42 (10):958-65.
31. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N. Association of two polymorphisms of the IL28B gene with viral factors and treatment response in 1,518 patients infected with hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2012 May;47(5):596-605
 32. Guo X, Zhao Z, Xie J. Prediction of response to pegylated-interferon- α and ribavirin therapy in Chinese patients infected with different hepatitis C virus genotype. *Virol J.* 2012 Jun 19; 9:123.
 33. Ragheb MM, Nemr NA, Kishk RM. Strong prediction of virological response to combination therapy by IL28B gene variants rs12979860 and rs8099917 in chronic hepatitis C genotype 4. *Liver Int.* 2013 Sep 16.
 34. Derbala M, Rizk NM, Al-Kaabi S. The predictive value of IL28B rs12979860, rs11881222 and rs8099917 polymorphisms and IP-10 in the therapeutic response of Egyptian genotype 4 patients. *Virology.* 2013 Sep; 444(1-2):292-300
 35. MedCalc - statistical software. <http://www.medcalc.org/>
 36. www.ibm.com/software/analytics/spss/.../statistics/
 37. Li S, Hu P, Zhang QQ, Liu YH. Single nucleotide polymorphisms of the IL28B and sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy: A meta-analysis: Meta-analysis of IL28B. *Hepat Mon.* 2011 Mar;11(3):163-72.

38. Shi KQ, Liu WY, Lin XF. Interleukin-28B polymorphisms on the SVR in the treatment of naïve chronic hepatitis C with pegylated interferon- α plus ribavirin: a meta-analysis. *Gene*. 2012 Oct 1;507(1):27-35.





MATRIZ DE CONSISTENCIA

Variable	Tipo	Definición Conceptual	Forma de medición	Definición Operacional	Indicador	Unidad de medición
Respuesta al tratamiento con peginterferón y rivabirina	Categórica	Respuesta al tratamiento de los pacientes con hepatitis C crónica	Directa	Se categoriza como: <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta al final del tratamiento • Respuesta Viral sostenida • No respuesta al tratamiento • No respondedor parcial • No respondedor nulo 	Carga viral del virus de la hepatitis C	UI/ml
Polimorfismo del IL28B	Categórica	determinación del polimorfismo rs12979860 IL28B a la	Directa	Existen tres subtipos (denominados genotipos): CC, CT y TT.	Frecuencia de subtipos	

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:		
EDAD:	SEXO:	
PESO:	TALLA:	IMC:
HISTORIA CLÍNICA:		MÉDICO TRATANTE:
ANTECEDENTES:		
RESULTADOS DE LABORATORIO BASALES:		
TGO:	TGP:	GGTP:
GLUCOSA:	HB:	PLAQUETAS:
CARGA VIRAL BASAL:		
IL28B:		
GENOTIPO:		
BIOPSIA HEPÁTICA:		
PUNTAJE DE METAVIR: F0: ____ F1: ____ F2: ____ F3: ____ F4: ____		
PRESENCIA DE ESTEATOSIS: SÍ ____ NO ____		
RESULTADO DEL TRATAMIENTO:		
RESPONDEDOR:		
RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO: ____		
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA (RVS): ____		
NO RESPONDEDOR:		
NO RESPONDEDOR NULO: ____		
NO RESPONDEDOR PARCIAL: ____		