



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT
Coordinación de la Maestría en Salud Pública
Generación 2014-2015

Asociación de los polimorfismos del gen *IL28B* rs8099917 y rs12979860 con la respuesta al tratamiento con Interferón pegilado y Ribavirina en pacientes con Hepatitis C del Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramírez" del ISSSTE en Tepic

TESIS
Que para obtener el grado de
MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA
Área: Salud Comunitaria

PRESENTA:

Miriam Gabriela Vázquez Herrera

Director de TRT: Dr. Norberto Vibanco Pérez
Co-Directora: Dra. Ma. de Jesús Durán Avelar
Asesor: Dr. Pedro Castro Melchor
Asesor: Dr. José Francisco Zambrano Zaragoza

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT



SISTEMA DE BIBLIOTECA

Índice	página
<i>Tabla de abreviaturas</i>	<i>III</i>
1. Introducción	1
2. Marco teórico	2
2.1 El virus de la hepatitis C.....	2
2.2 Epidemiología de la hepatitis C.....	4
2.3 Transmisión y factores de riesgo.....	7
2.4 Hepatitis viral aguda.....	10
2.5 Factores que influyen en la progresión de la infección.....	11
2.6 Hepatitis crónica C.....	12
2.7 Diagnóstico de hepatitis C.....	14
2.8 Tratamiento.....	15
2.9 Carga global de la enfermedad.....	20
2.10 Estudios genéticos relacionados con la hepatitis C.....	21
3. Antecedentes	24
4. Planteamiento del problema	28
5. Pregunta de investigación	30
6. Justificación	30
7. Objetivos	32
7.1 Objetivo general.....	32
7.2 Objetivos específicos.....	32
8. Hipótesis	32
9. Material y métodos	33
9.1 Tipo de estudio y diseño general.....	33
9.2 Definición operacional de las variables.....	33
9.3 Universo de estudio.....	33
9.4 Selección y tamaño de muestra.....	34
9.5 Unidad de análisis y observación.....	35
9.6 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	35

9.7 Control de calidad de procedimientos de laboratorio para garantizar validez de los resultados.....	36
9.8 Análisis estadístico	36
9.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos	37
10. <i>Logística</i>	39
11. <i>Resultados</i>	40
11.1 rs8099917	41
11.2 rs12979860.....	43
12. <i>Discusión</i>	45
13. <i>Sesgos y limitaciones</i>	48
14. <i>Conclusiones</i>	48
15. <i>Referencias bibliográficas</i>	49
16. <i>Anexos</i>	60
Anexo 1. Incidencia de hepatitis C en Nayarit por grupo de edad, 2003-2014.....	60
Anexo 2. Incidencia de hepatitis C en Nayarit por grupo de edad, del 2003 a 2014	61
Anexo 3. Variables y escala de medición	62
Anexo 4. Carta de consentimiento informado	63
Anexo 5. Formato de recolección de datos.....	64
Anexo 6. Respuesta del Comité de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramírez" del ISSSTE.....	65

Tabla de abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Ag-VHC	Antígeno del Virus de la Hepatitis C
ALT	Alanina Aminotransferasa
Anti-VHC	Anticuerpos frente al Virus de la Hepatitis C
AAD	Agentes Antivirales Directos
ARN	Ácido Ribonucleico
AST	Aspartato Aminotransferasa
BOC	Boceprevir
C	Citosina
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
CEFERESO	Centro Federal de Readaptación Social
CHC	Carcinoma Hepatocelular
EEUU	Estados Unidos de América
EHC	Enfermedad Hepática Crónica
ELISA	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
FA	Fosfatasa Alcalina
G	Guanina
GGT	Gamma Glutamil Transferasa
GWAS	Estudio de Asociación del Genoma Completo
Ig	Inmunoglobulina
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IL28B	Interleucina 28 B
IMC	Índice de Masa Corporal
INF	Interferón
kg	Kilogramos
LGS	Ley General de Salud

<i>µg</i>	Microgramos
<i>mg</i>	Miligramos
<i>nm</i>	Nanómetros
<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>OR</i>	Odds Ratios
<i>Peg-IFN</i>	Interferón Pegilado
<i>PPA</i>	Paridad del Poder Adquisitivo
<i>RBV</i>	Ribavirina
<i>PCR</i>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<i>RVR</i>	Respuesta Viral Rápida
<i>RVS</i>	Respuesta Viral Sostenida
<i>SNP</i>	Polimorfismo de un Solo Nucleótido
<i>T</i>	Timina
<i>TVR</i>	Telaprevir
<i>UDI</i>	Usuarios de Drogas Inyectables
<i>UI</i>	Unidades Internacionales
<i>VHB</i>	Virus de la Hepatitis B
<i>VHC</i>	Virus de la Hepatitis C
<i>VIH</i>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<i>VPP</i>	Valor Predictivo Positivo

1. Introducción

Según la OMS más de 185 millones de personas en todo el mundo han sido infectadas con el virus de la hepatitis C (VHC), de los cuales 350,000 mueren cada año. Un tercio de las personas que se infectan crónicamente se prevé que desarrollarán cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. A pesar de la alta prevalencia de la enfermedad, la mayoría de las personas infectadas con el virus no son conscientes de su infección ⁽¹⁾.

Una de las razones por las que la hepatitis C ha tardado tanto en salir a la luz, es su frecuente infección silenciosa. La mayoría de los pacientes con infección aguda no padecen síntomas clínicos aparentes. La hepatitis C aguda puede llegar a ser grave y prolongada, pero raramente es fulminante. No obstante el 85% de los pacientes infectados suelen desarrollar hepatitis crónica. De un 20% a 40% de los enfermos crónicos llegan a padecer cirrosis y 5% evolucionarán a carcinoma hepatocelular ⁽²⁾.

Debido a que la cirrosis puede tardar varios años en desarrollarse, la infección por el VHC puede permanecer silenciosa durante décadas. Además el daño hepático producido se ha convertido en una de las principales indicaciones para el trasplante de hígado.

Recientemente se ha demostrado que la presencia de polimorfismos del nucleótido único (SNP) rs12979860 y rs8099917 ligados al gen de la Interleucina 28B (*IL28B*) se asocia a un aumento en las posibilidades de curación espontánea y una mejor tasa de respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con infección por VHC ⁽³⁾.

Los datos relacionados con este polimorfismo en la población mexicana son escasos. En este estudio se pretende determinar la asociación de los polimorfismos del gen *IL28B* con la respuesta al tratamiento en la población infectada por Hepatitis C del Hospital del ISSSTE "Dr. Aquiles Calles Ramírez".

2. Marco teórico

2.1 El virus de la hepatitis C

El VHC es el único representante del género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*. Tiene un diámetro de 30 a 60 nm, un genoma de ARN de sentido positivo y envoltura. El genoma del VHC tiene 9,100 nucleótidos y codifica 10 proteínas, incluidas dos glicoproteínas (E1, E2). La ARN polimerasa vírica dependiente de ARN suele cometer errores y genera mutaciones en la glicoproteína y en otros genes, lo que da lugar a variabilidad antigénica. Esta variabilidad dificulta en gran medida el desarrollo de una vacuna. Existen seis grupos principales de variantes que difieren en su distribución mundial. El VHC solamente infecta al ser humano y al chimpancé^(4, 5).

El VHC, reconocido inicialmente como no A no B, fue descubierto en 1989 y tiene una gran heterogeneidad genómica debido a la elevada replicación viral y la baja fidelidad de la enzima. La heterogeneidad genética puede ser clasificada en cuatro niveles, dando lugar a tipos, subtipos, aislados y cuasiespecies. El grado de homología intergenómica da lugar al genotipo, en el cual, si existe homología del genoma entre 66-69 %, se le llama tipo y se designa con número arábigo (se han descrito del 1 al 6, principalmente); dentro de un mismo tipo, si la homología es de 77-80 %, se clasifica en subtipo designándose con una letra minúscula después del número del genotipo (a, b, c, d, e, f, g y h, principalmente); si dentro de un mismo subtipo existe una homología de 81-90 % se denominan aislados. En cambio el grado de homología intragenómica de 91-99 % da lugar a cuasiespecies que es el resultante de la acumulación de las mutaciones durante la replicación viral en un individuo^(6, 7).

A nivel mundial, se estima que el genotipo 1 es responsable de la mayoría de los casos de VHC que cualquier otro genotipo con 83.4 millones (46.2%), más de un tercio de los casos de genotipo 1 están ubicados en el este de Asia. El genotipo 3 es la siguiente más común y se estiman 54.3 millones (30.1%) casos a nivel mundial, aproximadamente tres cuartas partes ocurren en el sur de Asia. Los

genotipos 2, 4, y 6 son responsables de la mayoría de los casos restantes de VHC en todo el mundo, con un estimado de 16.5 millones (9.1%), 15.0 millones (8.3%) y 9.8 millones (5.4%) de los casos, respectivamente. Asia Oriental representa el mayor número de casos de genotipos 2 y 6 de VHC, mientras que el Norte de África y el Medio Oriente tiene el mayor número de casos de genotipos 4. Se estima que el genotipo 5 es responsable de la menor cantidad de casos de VHC a nivel mundial (1.4 millones, <1% de todos los casos de VHC), de los cuales la gran mayoría se encuentran en África Subsahariana Sur y Este^(8, 9).

Una posible hipótesis para la distribución mundial actual del genotipo 1 es la asociación de subtipos 1a y 1b con la difusión internacional de la sangre y hemoderivados contaminados durante del siglo XX, antes del descubrimiento del VHC en 1989. La difusión mundial del genotipo 3 probablemente se deba a la asociación del subtipo 3a con drogas inyectables y migración de la población de países en los que el subtipo 3a es dominante, como la India y Pakistán. El genotipo 2 es más frecuente en África occidental y en partes de sur América que probablemente refleja los últimos movimientos de población como resultado de la trata de esclavos. Esto sugiere que en las circunstancias adecuadas, los genotipos del VHC tienen potencial epidémico. También sugieren que factores sociales, conductuales y demográficas incluyendo la migración internacional son más importantes que la variación genética viral en la determinación de la prevalencia mundial de diferentes genotipos^(7, 8, 10).

El genotipo del VHC más frecuente en México en un estudio realizado en 2008 fue el genotipo 1b. Respecto a la ubicación geográfica, el genotipo 1b fue más frecuente en la zona norte y el genotipo 1a/1b en la zona centro y sur en comparación con las demás zonas⁽¹¹⁻¹³⁾.

En el 2010 se estudió nuevamente la distribución geográfica (n=8,802) donde el genotipo 1 fue el más frecuente con 70.3%, el genotipo 2 el 21.8%, el genotipo 3 el 7.2 %, el genotipo 4 de 0.3%, y para el genotipo 5 fue 0.1% de todos los casos; la coinfección estaba presente en el 0.3%. A nivel regional, el genotipo 1 fue más frecuente en el noreste, norte y centro-este de México; el genotipo 2 fue más

prevalente en el sur, este; y el genotipo 3 fue más prevalente en las regiones norte y noroeste^(12, 14, 15).

Los tres genotipos con mayor frecuencia en México corresponden al 99.3% de todos los pacientes estudiados. Por lo tanto, esta distribución muestra una diversidad reducida de subtipos, lo que sugiere que se han introducido hace relativamente poco tiempo a México y que su distribución geográfica está relacionada con el patrón de introducción⁽¹²⁾.

Una característica importante del VHC es su tendencia a producir una infección crónica. La historia natural de la infección por VHC en inmunocompetentes presenta una viremia persistente en más de un 80% de los individuos con una progresión a cirrosis entre un 20 a 40 % de estos pacientes a los 20 años de la infección. Aunque los mecanismos por los cuales el VHC persiste en el organismo son desconocidos, se sabe que la variabilidad genética y la respuesta inmunológica deficiente son dos mecanismos muy importantes de persistencia del VHC^(2, 5, 16).

A la fecha no existe vacuna para prevenir la infección, y el tratamiento más adecuado para combatirla es costoso, presenta efectos secundarios adversos, no es adecuado para todos los sujetos infectados y sólo es efectivo en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Peg-IFN y RBV^(1, 17).

2.2 Epidemiología de la hepatitis C.

Se calcula que 185 millones de personas tienen infección crónica por el VHC a nivel mundial (cuadro 1). La asociación entre el VHC con el uso de drogas intravenosas ha aumentado la incidencia del VHC, mientras que los avances en la seguridad de las transfusiones de sangre y la prevención de la infección nosocomial han disminuido la incidencia⁽¹⁸⁾.

La prevalencia varía según la región. Es más alta en el norte de África y Oriente Medio, principalmente Egipto, donde se ha reportado una prevalencia de 15 a

20%. La alta prevalencia y el predominio del subtipo 4a en Egipto es el resultado de su propagación durante las campañas masivas de vacunación contra la Esquistosomiasis, representando la transmisión iatrogénica más grande del mundo de los patógenos transmitidos por sangre. En cuanto a prevalencia le sigue el resto de África, China y otros países asiáticos, Europa oriental y Estados Unidos (5).

Tabla 1. Panorama mundial de la Hepatitis C

REGIÓN	PREVALENCIA	NÚMERO ESTIMADO DE PERSONAS INFECTADAS
ASIA	2.8	116.9 millones
AFRICA	2.5	36.1 millones
EUROPA	2.5	19.1 millones
AMERICA	1.5	12 millones
CARIBE	2.1	0.7 millones
OCEANÍA	2.6	0.2 millones

Fuente: Guidelines for the screening care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014. OMS⁽¹⁹⁾

El VHC sigue siendo la infección crónica transmitida por la sangre que aparece con más frecuencia en Estados Unidos, y supone hasta dos tercios de los nuevos casos diagnosticados de hepatopatía crónica. Se estima que 4.1 millones de personas en los Estados Unidos (1.6 % de la población) tienen anticuerpos contra virus de la hepatitis C (anti-VHC) y que aproximadamente 3.2 millones (1.3 %) tienen hepatitis crónica C. La prevalencia máxima observada fue entre las personas de 40-49 años. La prevalencia de la infección por el VHC en la población UDI (usuarios de drogas inyectables) en España es 65-99 % y es mayor entre las personas que también son coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana⁽²⁰⁾.

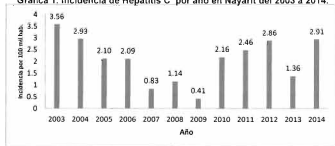
En México la infección por el VHC mostró una tendencia ascendente durante el año 2000 a 2008 con una tasa promedio anual de crecimiento de 10% en el número de casos, lo que equivale de 100 a 200 casos adicionales por año⁽¹⁷⁾.

En México la incidencia de hepatitis C en el 2013 fue de 1.86 por 100 mil habitantes, con la incidencia más baja en Michoacán 0.22, en cuanto a la incidencia más alta en el mismo año fue en Baja California con 12.51 y para Nayarit de 1.36. en este año la incidencia más alta se presentó en el grupo de edad de 65 y más⁽²¹⁾.

En el año 2014 la incidencia nacional de hepatitis C fue de 1.72 por 100 mil habitantes, nuevamente con la incidencia más alta en Baja California con 11.33, por otra parte Nayarit quedó en 6° lugar al presentar una incidencia de 2.91 siendo el grupo de edad de 50-59 años el más afectado en este año⁽²¹⁾.

La incidencia en Nayarit se muestra en la siguiente gráfica:

Gráfica 1. Incidencia de Hepatitis C por año en Nayarit del 2003 a 2014.



FUENTE: SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos. 2003-2013. Incidencia por 100,000 habitantes.⁽¹⁷⁾

En Nayarit se reportaron 4 casos nuevos en el año 2009, 21 casos en 2010, 24 casos en 2011, 33 casos en 2012 y 16 casos en 2013, siendo el IMSS la institución que ha detectado aproximadamente el 60% de los pacientes; así mismo se encontró que existen 72 pacientes en tratamiento por Hepatitis C en el CEFERESO No. 4 El Rincón⁽²¹⁾.

La hepatitis C tiene algunas semejanzas en sus mecanismos de transmisión y diseminación con la hepatitis B, como el hecho de que ambas se transmiten por sangre contaminada, utilización de instrumentos de corte, compartir cepillos de dientes, pero tiene grandes diferencias que vale la pena precisar. La hepatitis B se considera una infección de transmisión sexual, mientras que la hepatitis C raramente se contagia por relaciones sexuales^(9, 19, 22), si bien se insiste en la práctica del sexo seguro.

Es excepcional también la transmisión de la madre al hijo durante el parto o la alimentación al seno materno. La diferencia más importante, que convierte a la hepatitis C en un problema de salud pública, es la alta frecuencia de cronicidad^(6, 10, 18).

En México comenzó la detección de anticuerpos contra VHC en 1993 y se alcanzaron coberturas mayores de 80 % a partir de 1996; la hepatitis C es un problema de salud pública emergente en México. Los factores de riesgo de infección indican que la transmisión más frecuente de los infectados ocurre en receptores de sangre y hemoderivados (antes de 1996) y, de manera secundaria, por drogadicción intravenosa. La seroprevalencia de los anticuerpos VHC en México fue de 1.4 % en 2007 (n=21,271)⁽²³⁾.

En el caso de los niños se encontró en México que la hepatitis viral más prevalente es hepatitis A (81%)^(18, 24). Por otra parte, el VHB se encontró en 3.1% de los casos y VHC en el 2%, es importante comentar que el cincuenta por ciento de los niños positivos anti-VHC tenía antecedentes de hospitalización, cirugía y tatuajes⁽²⁴⁾.

2.3 Transmisión y factores de riesgo

La exposición parenteral es la forma más frecuente de transmisión, incluyendo inoculación por uso de drogas inyectables, usar "piercings" y uso de agujas de acupuntura. También se ha reportado como riesgo el haber estado en prisión y secundario a una infección relacionada al cuidado de la salud, como en las

personas sometidas a hemodiálisis, transfusiones y trasplantes de órganos y tejidos. La transmisión por vía sexual es baja, sobre todo en parejas monógamas estables. Sin embargo, se han documentado brotes por esta enfermedad en hombres que tienen sexo con hombres, y éste riesgo aumenta si están bajo influencia de drogas, si emplearon juguetes sexuales y presentan enfermedades donde se presenten soluciones de continuidad. En caso de accidente punzocortante, el porcentaje de seroconversión es de 1.8 % ⁽¹⁹⁻²⁵⁾.

Una consideración adicional es que algunas de las poblaciones que presentan la mayor prevalencia del VHC como las personas que utilizan drogas por vía intravenosa, los reclusos o los indigentes podrían no tener acceso al sistema sanitario o no estar incluidas en los programas de vigilancia poblacional, por lo que la verdadera prevalencia del VHC podría estar subvalorada ⁽²⁶⁾.

En México, la principal vía de transmisión de VHC es la horizontal, a través del contacto con fluidos biológicos contaminados y/o material quirúrgico contaminado. Teniendo en cuenta las vías de transmisión, se ha sugerido que existen grupos entre la población general con mayor susceptibilidad para infectarse con Hepatitis C, entre ellos ^(17, 27):

- I. Pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida (VIH), pacientes inmunodeprimidos o con hemodiálisis.
- II. Neonatos de madres portadoras del VHB y VHC.
- III. Parejas sexuales de personas infectadas.
- IV. Personas que padecen de Hemofilia.
- V. Personas adictas a drogas por vía parenteral y que comparten jeringuillas.
- VI. Personas que utilizan material médico o de odontología sin esterilizar.
- VII. Pacientes que se realizan tratamiento de acupuntura o tatuajes.
- VIII. Parejas homosexuales o con múltiples parejas sexuales.
- IX. Poblaciones cautivas (cárceles, internados).
- X. Viajeros a zonas de alta endemia, en especial si la estadía será mayor de 6 meses.
- XI. Personal de salud.

Transfusión sanguínea. En los países con prevalencia elevada, la mayoría de las infecciones se adquieren por no contar aún con medidas seguras de transfusión sanguínea, por la administración de inyecciones con jeringas no desechables y el uso inadecuado de material de curación cortante en consultorios médicos y dentales. Parece ser la forma más comúnmente reconocida de hepatitis C; su frecuencia es de aproximadamente 7 a 10% en los pacientes multitransfundidos, de esta manera 75 a 95% de estos casos alrededor del mundo se pueden clasificar como hepatitis C ⁽²⁸⁾.

Transmisión nosocomial y ocupacional. La hepatitis C clínicamente presente se ha observado en trabajadores sanos expuestos a los pacientes y a su sangre, sobre todo después de picaduras accidentales con aguja. De manera similar, en un informe de Dinamarca, los casos de adquisición ocupacional se han incluido en los informes de hepatitis C esporádica, en las unidades de hemodiálisis. Se había encontrado que la frecuencia de hepatitis C después de la cirugía sin transfusión tenía un rango de entre 0.2 y 2.1% ⁽²⁹⁾.

Transmisión sexual. Aunque aún no se conoce el papel que juega la actividad sexual en la diseminación de la hepatitis C, su transmisión es factible. Entre las parejas monógamas heterosexuales, el riesgo de transmisión del VHC es muy bajo (0-0.6%). En individuos con múltiples parejas, incluyendo mujeres trabajadoras sexuales y hombres que tienen sexo con hombres, el riesgo de transmisión aumenta a 0.4-1.8 %. Pero todavía la transmisión homosexual de la hepatitis C parece ser menos frecuente que la transmisión homosexual en la infección del VHB y del VIH, si se toman todas estas observaciones en su conjunto, sugiriendo que la transmisión sexual de la hepatitis C es poco común e ineficiente ^(9, 17).

Transmisión perinatal. Se ha detectado la transmisión perinatal de madre a hijo en los niños que nacieron de madres que padecieron hepatitis C aguda durante el tercer trimestre del embarazo, pero no si lo padecieron en el segundo trimestre. La

transmisión a recién nacidos de madres infectadas varía de 4 a 5%. A su vez, la tasa de transmisión también aumenta en la coinfección con VIH. (7, 9, 30).

2.4 Hepatitis viral aguda

La hepatitis viral aguda es un síndrome clínico diferenciado que puede ser causado por cinco virus distintos, no relacionados entre sí. Clínicamente, se caracteriza por síntomas de malestar, náuseas, falta de apetito, dolor abdominal e ictericia. Desde el punto de vista bioquímico, sus rasgos más significativos son aumentos en los niveles séricos de bilirrubina y aminotransferasas. Serológicamente, está marcada por la aparición de un genoma de hepatitis viral en el hígado, con desarrollo de anticuerpos contra los antígenos víricos, e histológicamente lo está por grados variables de necrosis e inflamación hepatocelular. La hepatitis viral aguda es autolimitante y remite por completo sin lesión hepática residual ni replicación vírica. No obstante, una parte de algunas de las formas de hepatitis puede dar lugar a infección persistente, con lesión hepática crónica. Las manifestaciones clínicas de las cinco formas de hepatitis viral son semejantes, y las enfermedades solo pueden diferenciarse mediante pruebas serológicas (7, 22).

La patogenia de la lesión hepática en la hepatitis viral aguda no se conoce con precisión. Ninguno de los cinco agentes víricos parece ser directamente citopático, al menos en los niveles de replicación registrados en las formas típicas de hepatitis aguda o crónica. La evolución clínica de la hepatitis viral aguda se inicia con un periodo de incubación que oscila entre 15 y 120 días (media de 50 días). Durante la incubación, con frecuencia con una exposición de 1 o 2 semanas, el ARN del VHC puede detectarse mediante pruebas sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa inversa (7, 9).

El ARN del VHC persiste hasta muy avanzada la evolución de la enfermedad. Los anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) aumentan ya en una fase tardía de la hepatitis C y puede no estar presente en el momento del inicio de los síntomas y la

elevación de las aminotransferasas. Si la hepatitis es autolimitante, el ARN del VHC se hace pronto indetectable en suero ^(9, 22).

La principal complicación de la hepatitis viral aguda es el desarrollo de hepatitis crónica; la hepatitis viral aguda no remite en un porcentaje de casos comprendido hasta en 85% de los casos, que evolucionan a infección crónica. En esta situación, el ARN del VHC permanece detectable, y los niveles de aminotransferasas se mantienen en general elevados, aunque a veces siguen un patrón fluctuante ⁽⁴⁾.

2.5 Factores que influyen en la progresión de la infección

Existe una clara relación entre la edad al momento de la infección y la historia de la enfermedad. Los pacientes más jóvenes al momento de la infección tienen las tasas más bajas de progresión. Existen datos que apoyan que la infección adquirida antes de los 40 años de edad progresa lentamente; sin embargo, de las personas que se infectan después de los 40 años, el 20% de ellas habrán alcanzado la cirrosis en 20 años ^(2, 27, 28).

Sexo. Se ha reportado una moderada evidencia que indica que la tasa de progresión de la enfermedad hepática es más baja entre las mujeres al compararla con la de los hombres ⁽²⁵⁾.

Factores étnicos. La tasa de progresión a fibrosis es más baja entre afroamericanos infectados que entre los caucásicos ^(19, 31).

Coinfección con otros virus. Un factor importante en la progresión de la enfermedad es la coinfección con otros virus que comparten los mismos factores de riesgo para adquirir la infección. Se ha demostrado que la asociación del VHC con el VIH y VHB provoca una rápida progresión de la hepatitis C ⁽³²⁾.

Enfermedades asociadas. El aumento de los depósitos hepáticos de hierro se ha asociado con una rápida progresión de la cirrosis. La esteatohepatitis no alcohólica, la diabetes mellitus tipo II y la obesidad, definida como aumento del

Índice de Masa Corporal (IMC) superior a 30 han sido asociados con grados más avanzados de fibrosis ⁽³³⁾.

Influencia genética. Se ha planteado que la influencia genética puede desempeñar un papel en la progresión de la hepatitis crónica C, así ocurre en personas con algunos tipos de antígenos clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad ^(34, 35).

Otros factores. El alcoholismo tiene un papel importante en el incremento de la progresión de la infección crónica por el VHC tanto a cirrosis como a carcinoma hepatocelular. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de inflamación y fibrosis en pacientes con infección crónica por hepatitis C ⁽³⁶⁾.

2.6 Hepatitis crónica C

La hepatitis crónica por virus C es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado causado por una infección vírica persistente. Su sustrato morfológico se caracteriza por la asociación de fenómenos inflamatorios, necrosis celular y, en muchos casos, fibrosis. Incide en ambos sexos y en todos los grupos de edad, pero existen diferencias que dependen del virus responsable. La hepatitis crónica suele seguir un curso silente y puede autolimitarse o permanecer estable durante largo tiempo, pero también puede progresar hacia la cirrosis y, menos frecuentemente, acompañarse del desarrollo de un carcinoma hepatocelular, especialmente en presencia de cirrosis ^(36, 37).

Aproximadamente el 85% de las personas que padecen la infección inicial progresan a una enfermedad crónica, y entre el 60% y el 70% de las que padecen la infección crónica sufren una hepatopatía crónica; 20 a 40% desarrollarán cirrosis. En un 25% de los enfermos de cáncer del hígado la causa fundamental es la hepatitis C. No hay vacunas para prevenir la infección por el virus de la hepatitis C ^(2, 35, 38).

La evolución de la hepatitis crónica por virus C es variable. Cursa también con escasas manifestaciones clínicas, pero las transaminasas se mantienen elevadas durante largo tiempo y, en algunos pacientes, presentan valores fluctuantes e incluso períodos de normalidad. La hepatitis crónica C aparentan ser benignas porque los pacientes se mantienen asintomáticos o con síntomas poco específicos durante mucho tiempo. Sin embargo, en un número de enfermos no bien determinado, aunque probablemente no inferior a un tercio de los casos, se comprueba el desarrollo de cirrosis hepática al cabo de muchos años, probablemente más de 20 ^(34, 35).

Los enfermos con cirrosis ya establecida pueden permanecer asintomáticos durante mucho tiempo, pero también es posible que presenten manifestaciones de descompensación por el desarrollo de hipertensión portal. También es posible que en estos pacientes aparezca cáncer hepático, por lo que deben ser controlados periódicamente mediante ecografía. A lo largo de tan prolongada evolución se detecta habitualmente la presencia en el suero de ARN específico del virus C, como expresión de la replicación continuada del virus en el hígado, pero la concentración de ARN-VHC sérico no guarda relación con la gravedad de la enfermedad hepática ^(34, 35).

En la hepatitis crónica C, la actividad replicativa del virus se mantiene relativamente constante durante muchos años, sin presentar las grandes fluctuaciones que a menudo ocurren en la hepatitis B. No se conoce perfectamente por qué razón la evolución a largo plazo es más desfavorable en unos pacientes que en otros, pero se han identificado diversos factores que se asocian a una progresión más rápida de la fibrosis hepática ⁽³⁹⁾.

Como ya se comentó anteriormente, los factores que se asocian con la progresión de la enfermedad son el consumo de alcohol, incluso en cantidades no excesivas, la adquisición de la infección a una edad avanzada, la coinfección con el VIH, factores raciales, el exceso de peso y la resistencia a la insulina. Por el contrario, no se ha demostrado que el genotipo del virus condicione la evolución de la hepatitis crónica C pero si la respuesta al tratamiento ^(33, 38).

2.7 Diagnóstico de hepatitis C

El diagnóstico de hepatitis crónica habitualmente se hace en forma inesperada en pacientes asintomáticos con antecedentes de transfusión de sangre o sus derivados, en quienes se detecta la presencia de anticuerpos contra el VHC en suero. La evaluación inicial de un paciente con sospecha de infección por virus de hepatitis C debe incluir química sanguínea, biometría hemática completa, radiografía de tórax y ultrasonido abdominal ^(19, 25).

El anticuerpo anti-VHC se utiliza como prueba de escrutinio desde 1990. Se determina con Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA) y ha evolucionado de primera a tercera generación. Representa un estudio sencillo y factible de realizar con un costo de MX\$130.00. La prueba de ELISA de tercera generación (3.0) para VHC tiene una sensibilidad del 99 %. El punto de corte para el diagnóstico es de >3.8. Tiene un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 95% cuando se asocia a factores de riesgo y elevación de aminotransferasas (ALT) y un VPP de 50% cuando no hay factores de riesgo y ALT normal ^(5, 29).

Las pruebas de ácido nucleico (NAT) tienen sensibilidad suficiente para detectar 50 UI/ml de virus y la especificidad excede el 99%. Se emplean para detectar infección reciente, son invaluableles en el diagnóstico y proporcionan información pronóstica. La detección de ácido nucleico del VHC se puede realizar de forma temprana desde la primera y segunda semana de la infección, mientras que los anticuerpos, se pueden detectar entre las séptima y octava semanas posteriores a la infección⁽⁴⁰⁾.

En pacientes con una prueba anti-VHC positiva, se debe realizar prueba PCR para ARN-VHC (reacción en cadena de polimerasa para virus de hepatitis C). La prueba de genotipo debe realizarse en todas las personas infectadas por el VHC, para determinar el esquema de tratamiento ^(27, 29).

2.8 Tratamiento

El tratamiento de la hepatitis crónica C se basa actualmente en la administración de Interferón Pegilado (Peg-IFN) y Ribavirina (RBV). El Peg-IFN es una formulación farmacéutica que resulta de la unión del interferón a moléculas de polietilenglicol por medios fisicoquímicos. La pegilación determina un retraso de la eliminación del fármaco, lo que permite que el interferón administrado se mantenga a un nivel adecuado con una sola inyección subcutánea semanal ⁽³⁸⁾.

La RBV es un análogo de los nucleósidos con actividad frente a diversos virus, aunque en el caso de la hepatitis C se cree que su eficacia terapéutica está en relación más bien con sus propiedades inmunomoduladoras (estimula la respuesta Th1) que con su actividad directa frente al VHC. Se administra por vía oral, a dosis variables, entre 800 y 1400 miligramos (mg) al día, repartidos en el desayuno y la cena. La dosis de RBV depende del genotipo del virus y del peso del paciente (1.000 mg con peso <75 kg y 1.200 mg al pesar \geq 75 kg). La duración del tratamiento es, en general, de 48 semanas en los pacientes infectados con genotipos 1 y 4 y de 24 semanas para aquellos infectados por los genotipos 2 y 3. El tratamiento con Peg-IFN y RBV obtiene una respuesta virológica sostenida de la infección en aproximadamente el 40 a 50% de los pacientes ^(25, 34, 35).

El genotipo 5 del virus de la hepatitis C (VHC) es sumamente raro; además, existe poca literatura respecto a su tratamiento. Actualmente la conducta más aceptada es Peg-IFN y RBV por 48 semanas de duración del tratamiento ⁽⁴¹⁾.

La eliminación del virus por este tratamiento se conoce como Respuesta Viral Sostenida (RVS) que se define como la ausencia de ARN viral detectable en suero 24 semanas después de concluir el tratamiento⁽⁴⁰⁾.

Todos los pacientes con hepatitis crónica C son candidatos potenciales a recibir tratamiento. Sin embargo, por su eficacia limitada y por sus posibles efectos adversos, la indicación de tratamiento sólo debe establecerse tras una valoración de la posible eficacia del tratamiento y de la necesidad terapéutica en cada caso individual. La decisión de administrar tratamiento o no puede ser difícil en

determinados casos y debe tener en cuenta el deseo del paciente de recibir tratamiento. En los pacientes con hepatitis leve, con fibrosis hepática escasa o ausente, el riesgo de evolucionar la cirrosis a corto o medio plazo es escaso, por lo que su tratamiento podría diferirse. Por el contrario, en los pacientes con enfermedad hepática más avanzada y mayor riesgo de progresión el tratamiento debe iniciarse siempre que no existan contraindicaciones ^(29, 34, 42).

Contraindicaciones para tratamiento con Peg-IFN y RBV ⁽¹⁹⁾:

- I. Depresión o la psicosis no controlada
- II. Epilepsia no controlada
- III. Enfermedad autoinmune no controlada
- IV. Cirrosis descompensada
- V. Embarazo
- VI. Enfermedad médica concurrente severa incluyendo infecciones graves
- VII. Hipertensión mal controlada
- VIII. Insuficiencia cardíaca mal controlada
- IX. Diabetes Mellitus descontrolada
- X. Trasplante de órgano sólido (excepto los receptores de trasplante de hígado)
- XI. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa
- XII. Edad menor de 2 años
- XIII. Hipersensibilidad a los medicamentos utilizados para tratar el VHC

La respuesta al tratamiento es muy variable. Se evalúa mediante la determinación del ARN-VHC en el suero durante y después del tratamiento. Para ello es imprescindible utilizar un método de elevada sensibilidad, capaz de detectar al menos 50 UI/mL de ARN-VHC. La rapidez en la respuesta al tratamiento se relaciona directamente con la probabilidad de conseguir una respuesta virológica sostenida. Está bien establecido que, si a las 12 semanas de tratamiento la

concentración de ARN-VHC en el suero no ha descendido al menos 2 log₁₀ con respecto a los valores basales, está justificada la interrupción del tratamiento, dado que la posibilidad de alcanzar RVS tras un tratamiento más prolongado es virtualmente nula. Por el contrario, una negativización precoz de la viremia (semana 4) se asocia a altas probabilidades de curación ⁽³⁴⁾.

Los pacientes infectados por VHC con genotipo 3 y, más aún, con genotipo 2 alcanzan la curación de la infección mucho más frecuentemente que los pacientes con genotipo 4 y, a su vez, estos responden mejor que los pacientes infectados con genotipo 1 que, desafortunadamente constituyen la forma de hepatitis C más frecuente en nuestro país. Además del genotipo viral, la tasa de respuesta guarda una relación inversa con la concentración de ARN-VHC presente en el suero, particularmente en los pacientes infectados con genotipo 1 ^(2, 43).

Otros factores, como la edad avanzada, la duración muy prolongada de la infección, la presencia de cirrosis o de fibrosis hepática marcada, la elevación de la ferritina plasmática, el exceso de peso, la resistencia a la insulina, la raza afroamericana, la coinfección con VIH y algunos otros, se han relacionado con una mala respuesta al tratamiento, pero la asociación con estos factores es menos estrecha que con el genotipo del virus ⁽⁴⁴⁾.

La tasa de respuesta favorable también guarda relación con el buen cumplimiento terapéutico, que puede verse comprometido por la aparición de efectos secundarios desfavorables que obliguen a reducir las dosis de Peg-IFN o de RBV. Los polimorfismos genéticos de *IL28B* tienen un elevado valor para predecir la respuesta al tratamiento, especialmente bien documentado en pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC ^(29, 33).

Además de que su costo económico es elevado, el tratamiento con Peg-IFN y RBV adolece del inconveniente de que ocasiona numerosos efectos secundarios indeseables, que hacen que el tratamiento no sea bien tolerado por muchos pacientes. El Peg-IFN da lugar a manifestaciones seudogripales, cansancio, depresión, cefalea, irritabilidad, insomnio, pérdida de peso, lesiones cutáneas,

caída del cabello y otras. La intensidad de estas alteraciones es muy variable, por lo que mientras algunos pacientes toleran bien el tratamiento a otros les resulta intolerable. La neutropenia y la trombocitopenia son relativamente frecuentes y pueden obligar a modificar las dosis de interferón, o pocas veces a interrumpir el tratamiento. La RBV se acumula en los eritrocitos y ocasiona hemólisis, pero la anemia resultante no suele ser significativa clínicamente, aunque puede obligar a reducir la dosis y, ocasionalmente, a interrumpir la administración del fármaco ^(45, 46).

Es excepcional que el tratamiento con Peg-IFN y RBV ocasione reacciones adversas graves, pero se han descrito diversas alteraciones, algunas de base autoinmune, como tiroiditis, diabetes mellitus, sarcoidosis, psoriasis o de otra naturaleza como autólisis, alteraciones retinianas, crisis convulsivas y reacciones psicóticas ⁽³⁵⁾.

El tratamiento estándar en México es Peg-IFN y RBV los cuales están disponibles para los derechohabientes del IMSS e ISSSTE únicamente; la población sin derechohabencia debe realizar gasto de bolsillo para adquirir el tratamiento estándar ya que no está en el cuadro básico de medicamentos del Seguro Popular.

En el año 2011, cambió por completo el escenario terapéutico del tratamiento de la hepatitis C con la aparición de la primera generación de inhibidores de la proteasa del VHC: Boceprevir (BOC) y Telaprevir (TVR). Esta terapia es lo que se conoce como la "triple terapia" ya que requiere su administración en combinación con Peg-IFN y RBV y se utiliza para el genotipo 1, tiene un costo para 12 semanas Boceprevir de MX\$680,295.00.00 y el Telaprevir MX\$481,000.00 ^(42, 47, 48).

La aparición de los Agentes Antivirales Directos (AAD) permite alcanzar tasas de RVS significativamente mayores comparado con la biterapia (59-73% vs 23-50%) ofreciendo así la oportunidad de curación a pacientes que tienen muy pocas probabilidades de responder al tratamiento con Peg-IFN y RBV o que previamente habían fracasado a la biterapia. Sin embargo, a pesar de los grandes beneficios

clínicos conseguidos con la aparición de los inhibidores de la proteasa, también conlleva una serie de inconvenientes; por un lado el aumento considerable de efectos secundarios comparado con la biterapia con Peg-IFN y RBV, que además éstos pueden resultar de carácter grave y afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente, su alto costo y por otro lado la necesidad de administrar estos fármacos junto con Peg-IFN y RBV, suponiendo esto un incremento importante de la complejidad del régimen terapéutico ^(42, 47-49).

Simeprevir se administra en combinación con interferón pegilado y ribavirina, se recomienda para las personas con infección por VHC genotipo 1b y para las personas con infección por VHC genotipo 1a, administrado en combinación con Peg-IFN y RBV, durante 12 semanas, seguido de 12 semanas de Peg-IFN y RBV para un total de 24 semanas de tratamiento para todos los pacientes con recaída y no tratados previamente incluyendo aquellos con cirrosis. Los pacientes no respondedores previos deben someterse adicionalmente a 36 semanas de PEG-IFN y RBV para un total de 48 semanas de tratamiento. El costo para 12 semanas de Simeprevir es de MX\$339,600 ^(19, 46).

Sofosbuvir (Inhibidor de la polimerasa) es un análogo de nucleótido que actúa inhibiendo de forma selectiva la polimerasa NS5B, enzima clave en el ciclo de replicación del VHC. Se recomienda Sofosbuvir para la infección con los genotipos 1, 2, 3 y 4 del VHC, administrado en combinación con RBV, con o sin Peg-IFN (según sea el genotipo del VHC), en vez Peg-IFN y RBV. Su costo al salir al mercado fue de US\$90,000 dólares para 12 semanas. Fue incluido en México en abril del 2016 en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, con un costo de MX\$220,000 pesos por frasco para 28 días ^(50, 51).

Daclatasvir (Inhibidor de la polimerasa) es el primer AAD en su clase que actúa bloqueando la NS5A, proteína clave en la replicación viral del VHC. Fue aprobado en agosto de 2014 para el tratamiento de adultos con hepatitis C crónica genotipos 1, 2, 3 o 4, incluido en abril del 2016 en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos en México, con un costo de MX\$113,000 pesos por frasco para 28 días ^(49, 52).

2.9 Carga global de la enfermedad

Smith-Palmer *et al.* identificaron en un meta-análisis el impacto de la RVS a largo plazo; los pacientes que logran RVS tienen un riesgo sustancialmente menor relacionado a la mortalidad relacionada con el hígado y la mortalidad general que los no respondedores a tratamiento, independientemente del genotipo. Los pacientes que logran una RVS, incluyendo aquellos con enfermedad avanzada, tienen un riesgo reducido sustancialmente de progresión a cirrosis, desarrollo de Carcinoma Hepatocelular (CHC) y mortalidad relacionada con el hígado y por otras causas. Esta reducción del riesgo de complicaciones en etapa tardía también conduce a beneficios económicos post-tratamiento ⁽⁴⁶⁾.

Los pacientes con RVS también requieren menor atención médica y utilización de recursos en comparación con los no respondedores, que también se traduce en importantes beneficios económicos a partir de la perspectiva del prestador de servicios. Sólo en los EE.UU, los costos anuales directos asociados con el VHC exceden 1 mil millones de dólares, con costos anuales por paciente superiores a US\$ 50,000 para HCC y para un trasplante de hígado US\$ 110,000. Finalmente, el logro de RVS también se asocia con la mejora de calidad de vida ⁽⁴⁶⁾.

Vietri *et al.* estudiaron en 5 países europeos la carga de la infección por VHC con respecto a la productividad laboral, utilización de recursos sanitarios, costo económico, deterioro en las actividades no laborales, y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Los pacientes con VHC con empleo faltan un 43 % más a su trabajo, y un 80 % presentan mayor deterioro en su trabajo, lo que lleva a un 66% de mayor deterioro en el trabajo en general ⁽⁵³⁾.

Del mismo modo, el VHC se asoció con un mayor deterioro en las actividades no laborales en 34.4%. Los pacientes con VHC con empleo perdieron un promedio de € 1.914 de productividad por absentismo por año, que representa 60 % más. El deterioro en el trabajo (presentismo) es también significativamente más costoso en pacientes con VHC, con pérdidas anuales de productividad promedio de €5.268. Los costos directos también aumentaron, con costes anuales 76 % mayor debido a las visitas al médico y las hospitalizaciones. El tratamiento eficaz del VHC puede

aliviar el deterioro en el trabajo asociado con el VHC y el menor uso de los recursos sanitarios, mientras que proporciona una mejor calidad de vida para el individuo^(46, 53).

Por su parte, Michele Manos *et al.*⁽⁵⁴⁾ analizaron en Estados Unidos el efecto de la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en los costos médicos, encontrando que los costos post-tratamiento por todas las causas, por persona por año, fueron US\$6,301 para pacientes con RVS y US\$ 10,149 para no respondedores, respectivamente. Los pacientes no respondedores también tenían mayor uso de recursos, con un número significativamente mayor de hospitalizaciones, pruebas de laboratorio y consultas médicas al año. Los pacientes tratados para la hepatitis C, con RVS está asociada con reducciones significativas del uso de recursos de atención médica y los costos. Específicamente, los hallazgos revelan beneficios económicos de los primeros 5 años después tratamiento^(46, 54).

Razavi *et al.*⁽³⁹⁾ concluyen que en los Estados Unidos la prevalencia de la enfermedad hepática avanzada seguirá aumentando, así como el costo total asociado con la infección crónica por VHC. Hoy en día, el costo total se estima en US\$ 6.5 millones y llegará a su máximo en 2024 en US\$ 9.1 millones de dólares. El costo de por vida de un individuo infectado con el VHC en 2011 se estimó en US\$ 64.490. Sin embargo, este costo es significativamente mayor entre los individuos con una esperanza de vida más larga.

También en Irán se estudiaron los costos médicos directos totales para 284 pacientes con VHC, los cuales superaron los 12 mil millones de dólares PPA (Paridad del Poder Adquisitivo) en el tratamiento con INF y RBV y 55 mil millones de dólares PPA con el Peg-IFN y RBV⁽⁴⁵⁾.

2.10 Estudios genéticos relacionados con la hepatitis C

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) forman hasta el 90 % de todas las variaciones genómicas humanas, pudiéndose encontrar en regiones codificantes (con poder de alterar la estructura de la proteína) o en regiones no codificantes.

Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que diversos polimorfismos funcionales están implicados en la susceptibilidad individual de padecer enfermedades autoinmunes, degenerativas o neoplásicas. Además, los polimorfismos genéticos pueden explicar las variaciones individuales en la progresión de diversas enfermedades o la diferente respuesta a los tratamientos aplicados ^(3, 19).

En el cromosoma 19 de la especie humana existen unos genes que codifican para la producción de interferón lambda-3, una citocina que forma parte, probablemente, de los mecanismos intracelulares de defensa frente a las infecciones víricas, entre ellas el virus de la hepatitis C. Algunas investigaciones pusieron de manifiesto que en la región del gen *IL28B*, que codifica al interferón lambda-3, y en las zonas vecinas a la misma, existían algunas diferencias genéticas entre los pacientes que habían respondido favorablemente al tratamiento y los que no, así como entre los pacientes que curaron espontáneamente de la infección y aquellos que desarrollaron infección crónica ⁽³⁾.

Las diferencias consistían en cambios de un solo nucleótido en algunos puntos de la secuencia y concretamente en dos SNPs, el rs12979860 y el rs8099917, aunque también se han identificado otros SNPs cuya potencia predictiva quizá está menos bien documentada. Entre rs12979860 y rs8099917 existe una buena correspondencia, de forma que el significado de los polimorfismos de uno y otro SNP es comparable aunque no exacta ^(3, 55, 56).

De esta manera se pudo comprobar que los pacientes infectados por VHC con genotipo 1, que poseían el alelo C en estado homocigoto (haplotipo CC) en rs12979860, presentaron una tasa de respuesta virológica sostenida de aproximadamente dos veces superior a la que presentaron los pacientes que presentaban un genotipo CT y casi tres veces superior a la que presentaron los pacientes homocigotos para el alelo T (TT). Se observó que en los pacientes de raza negra, que característicamente responden menos al tratamiento, las diferencias se mantenían aunque eran menos aparentes que en los pacientes de raza blanca. De esta manera se pudo identificar la existencia de un genotipo

favorable (CC), un genotipo menos favorable (CT) y un genotipo desfavorable (TT), respecto a la posibilidad de presentar una respuesta virológica sostenida al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes infectados por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C ^(56, 57).

Es interesante mencionar que existen notables diferencias entre razas respecto a la distribución de genotipos favorables o desfavorables, de tal forma que el genotipo favorable es más prevalente en los asiáticos que en los blancos y en éstos que en los negros, lo que explica en parte por qué los asiáticos responden satisfactoriamente al tratamiento más frecuentemente que los blancos y éstos que los negros ^(56, 58, 59).

Así mismo, se ha confirmado que la prevalencia del genotipo CC en rs12979860 en pacientes con aclaramiento espontáneo del VHC es aproximadamente dos veces mayor que en los portadores crónicos del VHC. Se ha demostrado que los pacientes de raza blanca tienen 5 veces más probabilidades de aclarar espontáneamente la infección aguda por VHC que los pacientes afroamericanos. Este hecho se podría explicar por la diferente distribución de los SNPs en los distintos grupos étnicos ^(59, 60).

El polimorfismo *IL28B* rs8099917 también se ha revelado como un predictor independiente de respuesta al tratamiento; el genotipo favorable es TT, el intermedio es GT y el desfavorable es GG, siendo los pacientes que presentan mayor tasa de fracaso al tratamiento combinado aquellos portadores del alelo minoritario (genotipos G/G o G/T) ⁽⁶¹⁾.

Por otro lado, se ha demostrado en varios estudios que el genotipo protector rs12979860 CC es más frecuente entre los pacientes con genotipos 2 y 3 frente a los pacientes con genotipo 1, lo que podría explicar en parte, las diferencias en la tasa de RVS entre los distintos genotipos virales ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

El mecanismo fisiopatológico determinante de la mejor respuesta de los pacientes con polimorfismo *IL28B* favorable todavía no es bien conocido y probablemente es muy complejo. Sin embargo parece claro que los pacientes con genotipo favorable

poseen una mayor sensibilidad a la acción del interferón, el cual determina que tras iniciar el tratamiento, la viremia caiga mucho más rápidamente que en los pacientes con genotipos menos favorables o desfavorables.⁽⁵⁵⁾

Es bien conocido que la caída intensa de la viremia tras pocas semanas de tratamiento va seguida muy frecuentemente de una respuesta virológica sostenida una vez se ha completado el tratamiento, mientras que la probabilidad de curación disminuye en paralelo con la tardanza en responder durante el tratamiento^(62, 65).

La determinación de los polimorfismos de *IL28B* es un procedimiento que posee utilidad para predecir en condiciones basales, es decir, antes de iniciar el tratamiento, la probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida en un paciente determinado. Sin embargo, la respuesta virológica observada y documentada tras unas pocas semanas después del inicio del tratamiento aún posee un elevado poder predictivo y la evaluación conjunta de ambos parámetros, polimorfismos de *IL28B* y respuesta virológica inicial, puede ser el procedimiento más fiable para la toma precoz de decisiones una vez que se ha iniciado el tratamiento^(55, 66, 67).

3. Antecedentes

Hay una creciente evidencia de que los polimorfismos pueden contribuir a las diferencias en los rasgos de enfermedades complejas entre individuos. Desde 2009, varios estudios han demostrado que existe una asociación importante entre polimorfismos de la *IL28B* y aclaramiento del VHC. Sin embargo, el mecanismo de esta asociación no está claro, y aún está en investigación, pero numerosos estudios reportan que hay una asociación significativa entre el genotipo favorable de siete SNPs estudiados (rs12979860, rs8099917, rs12980275, rs8105790, rs11881222, rs8103142, rs7248668) y la RVS. En la mayoría de los casos, la probabilidad de lograr RVS en pacientes con un genotipo favorable fue más del doble que en los pacientes con un genotipo desfavorable. Aunque la mayoría de

los resultados tenían similitudes, la magnitud de la asociación fue diferente en muchos casos. Esto podría deberse a los diferentes criterios considerados en cada estudio individual ⁽⁵⁹⁾.

En México, Aguilar-Olivos *et al.* ⁽⁶⁴⁾, analizó la distribución de los polimorfismos de la *IL28B* rs12979860 y mostró que el 25% de la población estudiada fueron homocigotos CC, 51% heterocigotos CT y 24% homocigotos TT; la mayoría de los pacientes presentaron polimorfismos asociados a bajas tasas de RVS al tratamiento con interferón y ribavirina. El genotipo CC, que presenta mejor respuesta a este tratamiento, sólo se encontró en 25% de los pacientes.

Sixtos-Alonso *et al.* ⁽⁶⁵⁾ estudió la frecuencia de rs12979860 de *IL28B* en una cohorte de pacientes con VHC mexicana y su asociación con la respuesta a Peg-IFN y RBV. El polimorfismo CC tuvo la frecuencia más baja (21 %; IC del 95 %) y estuvo fuertemente asociada con la respuesta al tratamiento estándar (OR 2,95); 76 % de los portadores CC lograron RVS en comparación con el 55.5 % y el 44.4 % de RVS en pacientes con variantes CT y TT. La frecuencia de polimorfismo *IL28B* CC fue baja y puede constituir un factor relacionado con la RVS menor obtenida con Peg-IFN y RBV de la población hispana.

García *et al.* ⁽⁶⁶⁾ en Brasil investigó la distribución de variantes genéticas de *IL28B* en el genotipo 1 y evaluaron la asociación de estos polimorfismos con la respuesta a los regímenes terapéuticos antivirales estándar. 55 de los pacientes (39%) lograron RVS al final del tratamiento. El análisis de la estratificación de RVS por raza mostró que la tasa fue significativamente menor en los individuos de raza negra ($P = 0.009$). Sin embargo, el grupo RVS tenía prevalencias significativamente más altas del genotipo rs12979860 CC (45.5 % vs NR: 21.0 %, $P = 0.02$). Por el contrario, las prevalencias de rs12979860 genotipo TT fueron significativamente mayores en el grupo NR (30.0 % vs RVS: 18.2 %; $p = 0.03$) ⁽⁶⁶⁾.

H. Aziz *et al.* ⁽⁶⁴⁾ analizaron los polimorfismos de *IL28B* (rs8099917 y rs12979860) y su asociación con la respuesta virológica al tratamiento en la población pakistani

infectados con VHC de genotipo 3. La frecuencia del genotipo CC de rs12979860 fue 54.3 %, el TC fue 37.1 %, y el TT fue del 8.6 %. En general, RVS se logró en el 68.6 % de los pacientes. La mayor RVS se logró para los pacientes con el genotipo CC favorable de rs12979860, con 84.2 % en comparación con 56.4 % y 22.2 % para CT y TT, respectivamente ($p= 0,0001$). No se encontró una asociación significativa para RVS al tratamiento antiviral en pacientes con genotipo rs8099917 TT (71.9 %, $p= 0.36$), pero la tasa de respuesta viral rápida fue significativamente mayor en los pacientes con genotipo TT (88.9 %, $p= 0,04$).

Firdaus *et al.*⁽⁶²⁾ evaluaron el impacto de los SNPs *IL28B* rs12979860 y rs8099917 en la India, de pacientes con VHC de genotipo 3. El genotipo rs12979860 CC fue asociado significativamente con la RVS en el genotipo 3 del VHC de la población infectada. Los genotipos CC de rs12979860 están asociados con la RVS en pacientes con carga viral alta (OR= 6.75, $p<0,05$). El rs12979860 desfavorable TT, y alelos GG rs8099917 estaban presentes en 34 %, 27.6 % de los pacientes con recaída por VHC respectivamente⁽⁶²⁾.

Rauch *et al.*⁽⁵⁵⁾ informaron que no hubo asociaciones significativas entre genotipo de *IL28B* y la respuesta al Peg-IFN/RBV en pacientes infectados con VHC de genotipo 2 o 3 en su Estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS) realizado en Suiza. Mangia *et al.*⁽⁷⁰⁾ señalaron que el genotipo de *IL28B* se asocia con RVS en pacientes con genotipo 2 o 3, especialmente en aquellos que no experimentan RVR en Peg-IFN/RBV durante 24 semanas, las tasas de RVS fueron del 87%, 67% y 29% en pacientes con CC, CT y TT en rs12979860, respectivamente. Sakamoto *et al.* examinó la relación entre el genotipo de *IL28B* y respuesta al tratamiento en pacientes japoneses infectados con VHC de genotipo 2 que fueron tratados con Peg-IFN/RBV durante 24 semanas también. Ellos demostraron que los pacientes infectados con el genotipo 2b tuvieron tasas de RVR significativamente más bajas que los infectados con el genotipo 2a. Por otra parte, tanto RVR y RVS se asociaron significativamente con un genotipo favorable de *IL28B* en los pacientes infectados por el VHC genotipo 2b⁽⁵⁵⁾.

Otros investigadores⁽⁵⁹⁾ demostraron que un genotipo favorable de *IL28B* se asoció con RVR pero no RVS en pacientes infectados con VHC de genotipo 2 o 3. En relación con VHC genotipo 4, el genotipo *IL28B* se correlaciona con la respuesta al Peg-IFN/RBV, así como lo hace con el genotipo 1. Hay muy pocos informes sobre las asociaciones de pacientes infectados con VHC de genotipo 5 o 6. Antaki *et al.*⁽⁷¹⁾ informaron que el genotipo de *IL28B* no predice la respuesta al tratamiento en un pequeño estudio de pacientes caucásicos infectados con el genotipo 5 del VHC. Seto *et al.*⁽⁷²⁾ señalaron que la tasa de RVS fue mayor en los pacientes con un genotipo favorable de *IL28B* que en aquellos con un genotipo desfavorable en su análisis de un total de 60 pacientes de Hong Kong infectados con VHC de genotipo 6⁽⁶⁵⁾.

Muchas variables podrían contribuir a la diferencia de las asociaciones que se encuentran en los diferentes estudios. En la asociación genética significativa de todos los *IL28B* SNPs, con respecto a la frecuencia del genotipo de rs12979860, hubo una distribución con marcada diferencia entre los grupos raciales (en orden de mayor a menor frecuencia): asiático, caucásico, del norte de África, hispánica, africana y afroamericana. En cuanto a rs8099917, el orden fue similar, a excepción de las poblaciones africanas, que mostraron frecuencias que eran intermedias entre los asiáticos y los caucásicos. Esta distribución diferencial parece explicar muchas de las diferencias clínicas observadas entre los grupos étnicos en respuesta al tratamiento^(44, 48).

4. Planteamiento del problema

La hepatitis C tiene una distribución mundial. Cada año mueren más de 350,000 personas a causa de enfermedades hepáticas vinculadas con la hepatitis C. La infección aguda por hepatitis viral es una preocupación global de salud pública asociada a una morbilidad y mortalidad considerables. Se calcula que cada año se infectan con este virus entre tres y cuatro millones de personas en el mundo. Se estima que las tasas de prevalencia de hepatitis C para América Latina varían de 1 a 2.6 %, dependiendo la región o el país evaluados ^(1, 8, 73).

El curso de la infección crónica por el VHC muestra variaciones importantes entre los individuos infectados. Mientras algunas personas eliminan el virus, otras progresan hacia la cronicidad desarrollando fibrosis y cirrosis hepática. Dicha variabilidad de la evolución de la enfermedad depende de la combinación de factores genéticos y ambientales en el caso del paciente y de las características genéticas y biológicas del VHC. La variabilidad genética del individuo involucra factores que estimulan la fibrogénesis y el grado de inflamación hepática, así como también la entrada del virus al hepatocito, afectando el resultado y la progresión de la enfermedad⁽⁷⁴⁾.

Los polimorfismos genéticos son quizá el punto clave en la progresión de la enfermedad hepática causada por el VHC. Tan importante es el factor genético que influye en la susceptibilidad a la enfermedad como lo son los factores ambientales. La interacción de ambos se combina positiva o negativamente en el resultado de la enfermedad hepática por el VHC. Los polimorfismos genéticos podrán proveer información clave en la patogénesis de cualquier enfermedad. Lo que corresponde a las hepatitis virales es una herramienta valiosa para el pronóstico de la enfermedad desde su inicio, ya que son las bases del conocimiento molecular que se requiere para manejar la fisiopatología clínica, permitiendo con esto evitar en lo posible las complicaciones⁽¹⁶⁾.

La hepatitis viral crónica, que puede terminar en cirrosis, hipertensión portal e incluso carcinoma hepatocelular, es la quinta causa más frecuente de fallecimiento

en el mundo y la décima en Estados Unidos, en donde se ha estimado que provoca pérdidas económicas anuales que superan los mil millones de dólares. Si se deja a su evolución natural, la hepatitis viral crónica podría suponer una carga sanitaria y económica aún mayor para las próximas generaciones ^(28, 75).

Se estima que en México hay 1'400,000 personas infectadas y de éstos entre 200,000 y 700,000 presentan viremia activa y requieren tratamiento antiviral, los genotipos de VHC que predominan son el 1a y el 1b y en una menor proporción el 2a y el 3b, desafortunadamente los pacientes que presentan genotipo 1b son más resistentes al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina ^(11, 12, 20).

En los Anexos 1 y 2 se muestra la incidencia de casos de Hepatitis C notificados del año 2003 al año 2014, donde se observa que en el estado de Nayarit la incidencia se ha mantenido en general por arriba del promedio nacional, en los últimos 3 años la incidencia va en aumento ⁽²¹⁾ y tomando en cuenta que según la CDC existen 5 pacientes no diagnosticados por cada caso notificado, se esperaría por tanto un serio incremento en casos nuevos con su respectivo impacto a la salud pública ⁽²¹⁾.

En los pacientes con hepatitis C, los polimorfismos de la *IL28B* parecen influir en la tasa de RVS y se han relacionado con la replicación, la respuesta al tratamiento combinado, la persistencia de la infección y la gravedad de la enfermedad inducida por la infección crónica por el VHC ^(58, 64).

Los SNP rs12979860 y rs8099917 se han establecido en diversas poblaciones como un factor predictivo de respuesta a la terapia estándar lo que permite la modificación del esquema de tratamiento para disminuir la presencia de efectos adversos, o bien, clasificar a los pacientes para ser candidatos a la terapia con agentes antivirales de nueva generación.

Por lo anterior, en este trabajo se determinará la asociación entre el genotipo de *IL28B* y el éxito del tratamiento antiviral con Peg-IFN y RBV en pacientes nayaritas con hepatitis C, ya que hasta el momento esta respuesta es desconocida en nuestra población.

5. Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación de los polimorfismos del gen *IL28B* rs8099917 y rs12979860 con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C del Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramírez" del ISSSTE en Tepic?

6. Justificación

La hepatitis C constituye un grave problema de salud pública emergente que requiere atención prioritaria en el ámbito nacional e internacional. La enfermedad crónica producida por el VHC en la mayoría de los casos cursa de forma silenciosa, aspecto que determina su importancia epidemiológica. En México se reporta una prevalencia de 1% a 1.9%, similar a lo reportado en Estados Unidos de Norteamérica. Con base en un escenario conservador, podría estimarse que en nuestro país existen alrededor de 1.4 millones de personas infectadas por VHC ^(1, 17, 76).

Los polimorfismos de *IL28B* parecen tener un papel importante en la defensa antiviral contra el VHC. Recientemente se ha concluido que los polimorfismos rs12979860 CC y rs8099917 TT son fuertes predictores de la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina, incluso de una depuración espontánea del virus ^(60, 62, 77).

Dos estudios confirman que los sujetos de dos grupos de individuos mexicanos portadores del polimorfismo rs12979860 CC de *IL28B* tienen mayor posibilidad de lograr la erradicación del VHC y por lo tanto favorecerse de ser tratados con el esquema convencional de terapia y posiblemente no requerir de esquemas más complejos, con la consecuente disminución de costos, reacciones adversas y optimización de la asignación de los recursos disponibles para la atención de este grupo de enfermos ^(43, 68).

Actualmente, el tratamiento estándar de la infección por VHC consiste en interferón pegilado y ribavirina. Sin embargo, este tratamiento tiene un elevado costo y sólo el 40% de las personas infectadas con el genotipo 1 logra una respuesta viral sostenida. Además, las personas que reciben este tratamiento pueden experimentar reacciones adversas graves, que van desde la depresión psicológica a la supresión de la médula ósea, resultando difícil de tolerar y produciéndose a menudo el abandono prematuro del mismo^(19,31).

El interferón pegilado tiene un costo aproximado de MX\$4,400.00 por ampollita la cual se aplica cada semana por 48 semanas. La ribavirina tiene un costo por caja con 60 cápsulas de MX\$3,700.00. Esto representa un gasto mínimo de MX\$194,400.00 para 24 semanas de tratamiento y MX\$388,800.00 para 48 semanas, sin tomar en cuenta medicación adicional en caso de comorbilidad, consulta médica especializada, exámenes de laboratorio de control y hospitalización. El costo del tratamiento para 24 semanas por paciente asciende a MX\$120,000 aproximadamente en el hospital Dr. Aquiles Calles Ramirez.

Teniendo en cuenta el alto costo del tratamiento, la baja tasa de respuesta al genotipo 1 con mayor prevalencia en nuestro país y las reacciones adversas graves, la identificación de factores que predicen la respuesta al tratamiento representa un factor importante a tener en cuenta antes de prescribirlo.

No hay estudios al respecto en población nayarita, por lo que se considera importante conocer cuál es la cinética viral de este grupo de pacientes, lo que puede traducirse en modificaciones en su esquema de tratamiento para tratar de mejorar su respuesta.

7. Objetivos

7.1 Objetivo general

- I. Determinar la asociación de los polimorfismos del gen de *IL28B* rs12979860 y rs8099917 con la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C del Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE en Tepic.

7.2 Objetivos específicos

- I. Determinar la prevalencia genotípica y alélica de los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 del gen de la *IL28B* en pacientes con hepatitis C tratados con un esquema a base de Peg-IFN/RBV.
- II. Asociar la respuesta al tratamiento con Peg-IFN/RBV con los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 del gen de *IL28B* en ésta población.

8. Hipótesis

H0: El éxito del tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina no está asociado a los genotipos CC para el SNP rs12979860 y TT para el SNP rs8099917 en pacientes con hepatitis C del Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE.

H1: El éxito del tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina, está asociado a los genotipos CC para el SNP rs12979860 y TT para el SNP rs8099917 en pacientes con hepatitis C del Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE.

Se tomó un nivel de significancia o valor de $p < 0.05$.

9. Material y métodos

9.1 Tipo de estudio y diseño general

Estudio longitudinal retrospectivo.

9.2 Definición operacional de las variables

En el anexo 3 se describen las variables que a continuación se mencionan:

Cualitativas

- I. Sexo: Género al cual pertenece cada sujeto de estudio.
- II. Genotipo viral: Tipo de familia de virus de hepatitis C que afecta al paciente.
- III. Genotipos de rs12979860: Variantes del gen rs12979860 (CC, CT y TT).
- IV. Genotipos de rs8099917: Variantes del gen rs8099917 (TT, TG y GG).
- V. Respuesta al tratamiento: Resultado final del tratamiento (RVS o NR)

Cuantitativas

- I. Edad: Número de años cumplidos del paciente en el momento del estudio.
- II. Carga viral: Número de unidades internacionales (UI) del VHC detectado por técnicas de amplificación de PCR, ARN viral.

9.3 Universo de estudio

Integrado por 57 pacientes con diagnóstico de hepatitis C, con tratamiento finalizado a base de interferón pegilado y ribavirina derechohabientes del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE en Tepic, Nayarit, de enero a diciembre del 2015.

9.4 Selección y tamaño de muestra

La muestra fue no probabilística. Se incluyeron a la totalidad de pacientes con hepatitis C que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- I. Pacientes con diagnóstico de hepatitis C, que contaban con determinación de genotipo viral y completaron el tratamiento a base de Peg-IFN y RBV.
- II. Pacientes con monitoreo de carga viral.
- III. Mayores de 18 años.
- IV. Derechohabientes del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE en Tepic, que acudieron a consulta de infectología durante el año 2015.
- V. Que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- I. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- II. Mujeres embarazadas.

Criterios de eliminación:

- I. Pacientes en los cuales no se obtuviera una muestra sanguínea adecuada.
- II. Datos insuficientes en su expediente clínico o bien sin seguimiento de laboratorio para evaluar respuesta al tratamiento.

9.5 Unidad de análisis y observación

Se diseñó un formato de recolección de datos (Anexo 5). Se obtuvieron los datos de los sujetos participantes en el estudio directamente de su expediente clínico, previa firma del consentimiento informado (Anexo 4).

9.6 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Se informó de la presente investigación a todos aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y que acudieron a consulta médica de Infectología; una vez que aceptaron participar de forma libre e informada, se entregó una carta de consentimiento informado (Anexo 4) para su lectura y firma, se procedió a tomar datos de identificación del paciente y se tomó una muestra de sangre venosa para determinar el polimorfismo del gen *IL28B*.

Se revisó el expediente clínico de los sujetos participantes para obtener los datos requeridos en el formato de recolección de datos (Anexo 5).

Recolección de muestras: Para obtener las muestras se recolectaron 5 ml de sangre periférica utilizando 2 tubos vacutainer con anticoagulante. Los tubos se almacenaron a -80°C hasta su uso, aproximadamente 1 semana.

Extracción de ADN: El ADN se aisló a partir de las células blancas de la sangre siguiendo la metodología estándar propuesta por Miller ⁽⁷⁸⁾.

Determinación de Polimorfismos: Para la genotipificación del polimorfismo de *IL28B* rs12979860, se usó un ensayo de discriminación alélica con un kit de genotipificación de SNP con sondas Taqman® prediseñado por Applied Biosystems®. Para la determinación del polimorfismo rs8099917 se utilizó una PCR tipo ARMS (tetra-primer *amplification refractory mutation system*, por sus siglas en inglés), siguiendo la metodología propuesta por Yuanping et al. ⁽⁸³⁾.

9.7 Control de calidad de procedimientos de laboratorio para garantizar validez de los resultados

Para la obtención de la muestra sanguínea se verificó que el volumen obtenido fuese el correcto y que la muestra no se coagulara.

Se realizó una electroforesis en agarosa para observar la presencia e integridad del ADN, así mismo se realizó una cuantificación por espectrofotometría a 260 nm.

Para el caso de la determinación del rs12979860 el paquete comercial utilizado contenía los controles positivos y negativos de reacción, así como controles de referencia para cada uno de los genotipos probables, estos se utilizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

El control de calidad en la determinación del rs8099917 consistió en utilizar marcadores de peso molecular para referenciar los tamaños de los productos de la ARMS-PCR de cada genotipo resultante, después de la electroforesis en gel de agarosa al 3%. Así mismo, en el gel se incluyeron como controles de reacción, ADNs de referencia para cada uno de los tres genotipos probables.

9.8 Análisis estadístico

Las distribuciones genotípicas SNP se representaron en frecuencia (porcentajes). Se realizó X^2 para determinar si los SNPs se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg, cuyo principio establece si la composición genética de una población permanece en equilibrio, para lo cual se compararon las frecuencias observadas y las esperadas de homocigotos y heterocigotos.

Se aplicó la prueba de Odds Ratios (OR) y se determinó el intervalo de confianza de los OR al 95%, y como prueba de hipótesis la prueba X^2 con una significancia estadística al 95%, lo que sirvió para aceptar o rechazar la hipótesis nula y determinar así la asociación de los SNP con la respuesta al tratamiento.

9.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

La presente investigación se ajustó a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud ⁽⁷⁹⁾. Esta investigación se consideró como de riesgo mínimo y en cumplimiento con los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica ⁽⁸⁰⁾, que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados. Este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

- I. Los participantes estuvieron informados del objetivo del estudio.
- II. La decisión de los pacientes para participar en esta investigación fue voluntaria.
- III. El consentimiento para participar quedó registrado a través de la firma del consentimiento informado de forma libre e informada.
- IV. Se garantizó la confidencialidad de los datos de todos los participantes, para lo cual se asignó un número de folio para la logística de este estudio. Sus datos personales nunca aparecerán en publicación alguna.
- V. El manejo de su expediente fue confidencial atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, así como las disposiciones establecidas en la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico ⁽⁸¹⁾.
- VI. Las muestras biológicas de sangre, material genético y otros, se utilizaron exclusivamente para los fines autorizados.
- VII. El beneficio para los participantes fue que se les determinó el polimorfismo rs12979860 y rs8099917 del gen *IL28B* de forma gratuita.
- VIII. Una vez analizadas las muestras, se les informó su resultado de laboratorio a cada uno de los participantes a través de un reporte de laboratorio entregado al Dr. Pedro Castro Melchor, médico tratante de los participantes, para finalmente anexarlo al expediente clínico de cada paciente.

- IX. Los sujetos participantes en este estudio tuvieron la libertad de retirarse del mismo.
- X. Los participantes no recibieron remuneración económica por su participación.
- XI. Los sujetos participantes no realizaron gasto alguno durante el estudio.

La presente investigación fue autorizada por el Comité de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramírez" del ISSSTE, en Tepic, Nayarit (Anexo 6).

10. Logística

Recursos Humanos:

Miriam Gabriela Vázquez Herrera

Médico Cirujano. Estudiante de Maestría en Salud Pública.
Universidad Autónoma de Nayarit
Servicios de Salud de Nayarit, SSA,
miriamgabrielavh@gmail.com
Tepic, Nayarit, México

Director de Tesis: Dr. Norberto Vibanco Pérez

Doctor en Ciencias
Universidad Autónoma de Nayarit
novipe@hotmail.com
Tepic, Nayarit, México

Co-Directora: Ma. De Jesús Durán Avelar

Doctora en Ciencias
Universidad Autónoma de Nayarit
mduran67@hotmail.com
Tepic, Nayarit, México

Asesor: Pedro Castro Melchor

Médico especialista en Infectología y Medicina Interna
Hospital "Dr. Aquiles Calles Ramírez" ISSSTE
pcastromr@hotmail.com
Tepic, Nayarit, México

Asesor: José Francisco Zambrano Zaragoza

Doctor en Ciencias Químico Biológicas
Universidad Autónoma de Nayarit
jzambran44@gmail.com
Tepic, Nayarit, México

11. Resultados.

Se entrevistó un total de 74 pacientes, de los cuales 57 fueron incluidos para el análisis ya que cumplían todos los criterios correspondientes. Se excluyeron 17 pacientes, de los cuales 10 individuos aún no terminaban su tratamiento y 7 personas estaban sin tratamiento.

De los 57 participantes 43 (75%) fueron del sexo femenino y 14 (25%) del sexo masculino. La media de edad de la población estudiada fue de 59.89 ± 9.3 años y el rango de 35 a 80 años. El grupo de edad predominante fue de los 55 a 65 años, la carga viral basal mínima de 460 UI y la máxima de 8'690,000 UI, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad	57	35	80	59.89	9.382
CV basal	57	460	8'690,000	1,133,975	1'672,950
CV 24 semanas postratamiento	57	0	6'692,392	293,409	1'028,493

En cuanto al genotipo viral encontramos 56% (32/57) del genotipo 1 (subtipo 1 con 8.7%, 1a con 31.5%, 1b con 15.7%), 32% (18/57) del genotipo 2 (subtipo 2 con 19.3%, 2a con 8.7% y 2b 3.5%) y 12% (7/57) del genotipo 3 (subtipo 3 con 3.5% y subtipo 3a con 8.7%).

La respuesta favorable al tratamiento con respuesta viral sostenida fue del 63.16% (36/57) y la población no respondedora al tratamiento 36.84% (21/57).

11.1 rs8099917

Respecto a los genotipos cuando se genotipificó con el rs8099917 se encontró que en la población estudiada predomina el heterocigoto TG con 31 (54%), seguido del homocigoto TT con 17 (30%) y finalmente el GG con 9 (16%). La frecuencia alélica fue de T= 57 % y la de G= 43% como se muestra en la tabla 3

Tabla 3. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs8099917.

Frecuencia alélica				
Alelo	Recuento	Porcentaje	RVS	NR
T	65/114	57%	42 (58%)	23 (55%)
G	49/114	43%	30 (42%)	19 (45%)
Frecuencia genotípica				
Genotipo	Recuento	Porcentaje	RVS	NR
TT	17/57	30%	10 (28%)	7 (33%)
TG	31/57	54%	22 (61%)	9 (43%)
GG	9/57	16%	4 (11%)	5 (24%)

RVS: Respuesta viral sostenida NR: No respondedor

Antes de realizar un análisis de asociación se determinó si se cumplía el equilibrio de Hardy-Weinberg, por lo que se realizó la distribución de frecuencias y se determinó una X^2 de 0.68. (Tabla 4)

Tabla 4. Equilibrio de Hardy-Weinberg del rs8099917

Genotipos	TT	TG	GG	Total
Observados	17	31	9	57
Esperados	18.53	27.94	10.53	57
Frecuencia alélica	T= 65 (57%)		G= 49 (43%)	114

p valor: 0.40

Se determinó el OR con intervalos de confianza del 95% (IC) para los diferentes genotipos en los tres modelos principales de herencia, es decir, codominante, dominante y recesivo (tabla 5).

Tabla 5. Asociación de rs8099917 con la respuesta al tratamiento, ajustado por sexo y genotipo viral.

Modelo	Genotipo	RVS	NR	OR (IC 95%)	p
Codominante	TT	10 (27.8%)	7 (33.3%)	1	0.27
	TG	22 (61.1%)	9 (42.9%)	1.60 (0.17-2.10)	
	GG	4 (11.1%)	5 (23.8%)	2.22 (0.38-13.07)	
Dominante	TT	10 (27.8%)	7 (33.3%)	1	0.69
	TG/GG	26 (72.2%)	14 (66.7%)	0.78 (0.24-2.57)	
Recesivo	TT/TG	32 (88.9%)	16 (76.2%)	1	0.16
	GG	4 (11.1%)	5 (23.8%)	3.10 (0.63-15.21)	

RVS: Respuesta viral sostenida NR: No respondedor

En cuanto a la respuesta al tratamiento respecto al genotipo de rs8099917, con el genotipo TT 10 (27.8%) pacientes presentaron respuesta viral sostenida y 7 (33.3%) no respondieron al tratamiento, con un valor de $p=0.27$. El heterocigoto TG fue el más frecuente con 22 (61.1%) pacientes que lograron una respuesta viral sostenida y 9 (42.9%) pacientes no respondedores con un OR 1.60 (0.17-2.10). Finalmente con el homocigoto GG 4 (11.1%) pacientes presentaron respuesta viral sostenida y 5 (23.8%) no respondieron al tratamiento, el OR 2.22 (0.38-13.07) por lo que se establece que no existe asociación estadísticamente significativa.

En ninguno de los tres modelos utilizados, los datos estadísticos soportan la asociación entre genotipos y respuesta al tratamiento.

11.2 rs12979860

Respecto a los genotipos con el rs12979860 se encontró que predomina en esta población el heterocigoto TC con 34 (60%), seguido del homocigoto TT con 13 (23%) y finalmente el CC con 10 (18%) (Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencias alélicas y genotípicas del rs12979860

Frecuencia alélica				
Alelo	Recuento	Porcentaje	RVS	NR
T	60/114	53%	36 (50%)	24 (57%)
C	54/114	47%	36 (50%)	18 (43%)
Frecuencia genotípica				
Genotipo	Recuento	Porcentaje	RVS	NR
TT	13/57	23%	7 (19%)	6 (29%)
TC	34/57	60%	22 (61%)	12 (57%)
CC	10/57	18%	7 (19%)	3 (14%)

RVS: Respuesta viral sostenida NR: No respondedor

Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg, por lo que se realizó la distribución de frecuencias y se determinó una X^2 de 2.19. La frecuencia alélica fue de T= 52 % y la de C= 47% como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Equilibrio de Hardy-Weinberg del rs12979860

Genotipos	TT	TC	CC	Total	
Observados	13	34	10	57	
Esperados	15.8	28.4	12.8	57	
Frecuencia alélica	T= 60 (52.6%)		C= 54 (47.4%)		114
$p= 0.13$					

Se determinó el OR con intervalos de confianza del 95% (IC) para los diferentes genotipos en los tres modelos principales de herencia: codominante, dominante y recesivo (tabla 8).

Tabla 8. Asociación de rs12979860 con la respuesta al tratamiento, ajustado por sexo y genotipo viral.

Modelo	Genotipo	RVS	NR	OR (IC 95%)	p
Codominante	TT	7 (19.4%)	6 (28.6%)	1	0.68
	TC	22 (61.1%)	12 (57.1%)	0.62 (0.16-2.35)	
	CC	7 (19.4%)	3 (14.3%)	0.48 (0.08-2.82)	
Dominante	TT	7 (19.4%)	6 (28.6%)	1	0.42
	TC/CC	29 (80.6%)	15 (71.4%)	0.59 (0.16-2.12)	
Recesivo	TT/TC	29 (80.6%)	18 (85.7%)	1	0.61
	CC	7 (19.4%)	3 (14.3%)	0.68 (0.15-3.02)	

RVS: Respuesta viral sostenida NR: No respondedor

En cuanto a la respuesta al tratamiento respecto al genotipo de rs12979860, con el genotipo TT 7 (19.4%) pacientes presentaron respuesta viral sostenida y 6 (28.6%) no respondieron al tratamiento obteniendo un valor de $p=0.68$. El heterocigoto TC fue el más frecuente con 22 (61.1%) pacientes que mostraron una respuesta viral sostenida y 12 (57.1%) pacientes no respondedores con un OR de 0.62 (0.16-2.35). Finalmente el homocigoto CC con 7 (19.4%) pacientes de respuesta viral sostenida y 3 (14.3%) no respondedores y un OR 0.48 (0.08-2.82), por lo que se establece que no existe asociación estadísticamente significativa.

Igualmente se estableció una no asociación estadísticamente significativa entre los genotipos para este SNP y la respuesta al tratamiento en los sujetos en estudio en los tres modelos de herencia utilizados en el análisis.

12. Discusión

Como se ha mencionado previamente la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C representa un problema de salud pública a nivel mundial. En años recientes se han establecido factores genéticos que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento. Sin duda los polimorfismos de *IL28B* han tenido más atención. Actualmente está bien establecido que la variación genética de la *IL28B* en el cromosoma 19 está fuertemente relacionada con el resultado del tratamiento antiviral así como con la eliminación espontánea del virus en pacientes infectados con VHC. Numerosos estudios han mostrado que los pacientes con el genotipo TT de rs8099917 tienen mejor respuesta que los portadores del alelo G (TG/GG).^(55, 56)

En el presente estudio los resultados fueron discordantes a los encontrados por Firdaus *et al.*⁽⁶²⁾ quienes analizaron el SNP rs8099917 y reportaron que los portadores del genotipo TT de *IL28B* está asociado con la respuesta viral sostenida en diferentes grupos de población de la India.

Por otro lado, Fathy *et al.*⁽⁷⁷⁾ realizaron un estudio con 153 pacientes infectados por el VHC tratados con PEG-IFN y RBV en el que se estableció que el rs8099917 es un predictor de la respuesta significativo en pacientes egipcios y reveló que los portadores TT tenían 2.8 más posibilidades de alcanzar la RVS que los portadores de TG/GG.

En un estudio realizado en población Argentina de ascendencia europea, el 55% con rs8099917 genotipo TT presentaron RVS después del tratamiento con Peg-IFN/RBV.⁽⁸²⁾

Los resultados aquí presentados fueron similares a los reportados tanto por Garcia *et al.*⁽⁸⁸⁾ en Brasil como por Aziz *et al.*⁽⁶⁴⁾ en Pakistán, donde no encontraron asociación significativa entre genotipos de rs8099917 y la respuesta al tratamiento en los pacientes estudiados.

Los resultados derivados del presente estudio coinciden con Martínez-Gómez *et al.*⁽⁴³⁾ quienes en un estudio realizado con 83 pacientes mexicanos, reportaron

que no hubo asociación estadísticamente significativa entre la RVS y rs8099917, donde el genotipo viral principal fue el genotipo 1 (70%, n = 58) y la RVS global fue 32.53% (n = 27). La frecuencia de genotipos y subtipos del VHC coincide con lo reportado por Burguete-García *et al.*⁽⁸³⁾, al encontrar el genotipo 1 en 54.4% y difiere con la reportado por Muñoz-Espinosa *et al.*⁽¹⁵⁾ y Panduro *et al.*⁽¹³⁾

En México como en otros países, el tratamiento para el VHC con Peg-IFN/RBV sigue siendo la principal opción para las infecciones crónicas. En este sentido, deseablemente el genotipo del paciente respecto al SNP rs12979860 *IL28B* debiera ser un factor del huésped importante para decisiones terapéuticas. Sin embargo al menos en el conjunto de pacientes analizados esto no fue así, encontrando una prevalencia total de tan solo el 18% para el SNP rs12979860 genotipo CC y 0.47 frecuencia alélica para el alelo C, el cual se considera el deseable para una buena respuesta al tratamiento estándar.

La frecuencia de 0.47 del alelo C para el *IL28B* SNP rs12979860 en los pacientes incluidos en el presente estudio, contrasta con lo encontrado en poblaciones de Asia Oriental, que presentan una frecuencia más alta del alelo C (0.95). Europeo-americanos y los hispanos tienen frecuencias intermedias (0.7), siendo las frecuencias más bajas observadas entre los afroamericanos (0.42)^(84, 85), estas últimas de nivel similar a la población ahora estudiada.

Por otro lado, en las poblaciones marroquí y egipcia, se han reportado frecuencias de 67-68% para el alelo rs12979860-C, significativamente mayor que la observada en las poblaciones del África subsahariana (23-55%)^(86, 87). Estos hallazgos reflejan las diferencias en la ascendencia de cada población aunque pertenezcan a una zona geográfica similar.

Aquí se reporta una prevalencia del 18% del genotipo CC del *IL28B* SNP rs12979860 en pacientes infectados con VHC tratados con PEG-IFN y RBV del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramirez" del ISSSTE en Tepic, Nayarit, un poco por encima de esta frecuencia (24%) se reporta la frecuencia de este genotipo en otra población mexicana a partir de un estudio en 83 pacientes⁽⁴³⁾. Al

revisar otros estudios realizados en América, encontramos este genotipo con 20% de prevalencia de homocigosis CC en *IL28B* rs12979860 en 99 pacientes chilenos⁽⁶⁸⁾ y prevalencia del 18% (en 102 pacientes) en un estudio de Argentina⁽⁶²⁾.

Por último, Ridruejo *et al.* en Argentina demostró en un estudio realizado en pacientes con ascendencia europea que los polimorfismos de *IL28B* predijeron las tasas de RVS con una tasa de respuesta virológica sostenida de 64% en individuos con genotipo CC⁽⁶²⁾ coincidiendo con los hallazgos de Sixtos-Alonso quien estudió población mexicana con genotipo 1 y encontró que el rs12979860 es un predictor de la tasa de respuesta al tratamiento⁽⁶⁹⁾.

Es necesaria la realización de más estudios con una muestra mayor para determinar la asociación entre la respuesta al tratamiento y el genotipo de *IL28B* usando como marcadores moleculares los rs8099917 y rs12979860, ya que si bien es un importante determinante para predecir la respuesta a tratamiento en algunas poblaciones, en otras no, lo cual sería de gran ayuda con fines pronósticos de la evolución de la enfermedad y el beneficio del tratamiento con Peg-IFN/RBV.

En virtud de los costos de los tratamientos, también es necesaria la búsqueda de otros marcadores moleculares, que den certeza, en la definición de un pronóstico más eficiente, acerca de cómo se espera la evolución del tratamiento estándar para poblaciones (como la aquí estudiada) donde los marcadores moleculares útiles para otras etnias no funcionan, o quizá el establecimiento de duplas de marcadores para tal fin.

Por otra parte, en México la obesidad ha aumentado significativamente en años recientes y esta significativamente asociada con la hipertrigliceridemia, seguido de la hipercolesterolemia. Esto revela un perfil lipídico único en la población mexicana que, en conjunto con la genética y el estilo de vida, podría ser responsable de la respuesta inmune en enfermedades crónicas, incluyendo la infección por VHC⁽⁷⁴⁾.

Las proyecciones muestran un incremento en la carga de la enfermedad tanto desde el punto de vista médico como económico. Si bien se cuenta con instituciones con objetivos definidos en la atención médica, se requiere del esfuerzo conjunto entre la sociedad civil, la industria farmacéutica, la comunidad médica y las autoridades gubernamentales para que uno de los logros científicos más significativos de nuestro siglo que es la posibilidad de la erradicación del VHC, se refleje en un beneficio oportuno para los sujetos que padecen esta enfermedad en nuestro país.

13. Sesgos y limitaciones

La población analizada está limitada en número y procedencia de la población estudiada. No tiene representación de todo el territorio Estatal. Al comparar estos resultados con otras poblaciones, podemos ver que la proporción de mexicanos estudiados respecto a polimorfismos de *IL28B* es baja cuando se compara con caucásicos y afroamericanos.

Por otro lado, es la primera población nayarita en la que se estudian estos polimorfismos.

14. Conclusiones

En este estudio se demostró que los genotipos TT rs8099917 y CC rs12979860 de *IL28B* de manera individual no están asociados con la respuesta al tratamiento con PEG/IFN y RBV en la población estudiada.

15. Referencias bibliográficas

1. OMS. Hepatitis C. Nota descriptiva N°164. Organización Mundial de la Salud. 2015:7.
2. Alvarez P, Piña RE. Historia natural de la hepatitis por virus C (VHC). *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012;27:7-9.
3. Chayama K, Hayes CN. Interleukin-28B polymorphisms and hepatitis C virus clearance. *Genome medicine*. 2013;5(1):6-10.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiología médica*. 7a ed. Barcelona: Elsevier; 2014. 872 p.
5. Salazar AM, Sandoval AS, Armendáriz JS. *Biología Molecular. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013. 322 p.
6. Saito T, Ueno Y. Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? *World journal of gastroenterology*. 2013;19(41):6957-61.
7. Curry MP, Chopra S. Hepatitis viral aguda. In: Mandell GL, Bennett JE, editors. *Mandell, Douglas y Bennet Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 1579-95.
8. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77-87.
9. Dienstag JL. Hepatitis viral aguda. In: Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, editors. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 18a ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 3610.

10. Méndez-Sánchez N, Gutiérrez-Grobe Y, Kobashi-Margáin RA. Epidemiology of HCV infection in Latin America. *Ann Hepatol.* 2010;9(Suppl 1):S27-S9.
11. Márquez-Rosales MG, Santoscoy-Tovar FA, Montoya-Fuentes H. Frecuencia y distribución de genotipos del virus de la hepatitis C en población mexicana seleccionada. *Revista Mexicana de Patología Clínica.* 2008;55(2):79-87.
12. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castañeda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol.* 2010;9(1):33-9.
13. Panduro A, Roman S, Khan A, Tanaka Y, Kurbanov F, Martinez-Lopez E, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in West Mexico. *Virus Research.* 2010;151(1):19-25.
14. Chiquete E, Panduro A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology.* 2006;50(1):1-8.
15. Muñoz-Espinosa LE, Trujillo-Trujillo ME, Martínez-Macias RF, Panduro A, Rivas-Estilla AM, Fierro NA, et al. Increase of drug use and genotype 3 in HCV-infected patients from Central West and Northeast Mexico. *Ann Hepatol.* 2015;14(5):642-51.
16. Vázquez M, Román SM, Vázquez JL, Panduro A. Predisposición genética y virus de la Hepatitis C crónica. *Investigación en Salud.* 2005;7(1):26-32.
17. Panduro A, Escobedo-Melendez G, Fierro NA, Ruiz-Madrigal B, Zepeda-Carrillo EA, Román S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud pública de México.* 2011;53:S37-S45.
18. OMS. Prevención y control de las hepatitis virales: Marco para la acción mundial. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012. 32 p.

19. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva: World Health Organization; 2014. 122 p.
20. Gonzalez SA, Davis GL. Características demográficas actuales del virus de la hepatitis C. *Clinical Liver Disease*. 2013;2(4):10-5.
21. SSA. Anuario de Morbilidad. Información epidemiológica. México: Dirección General de Epidemiología; 2016.
22. Bruguera M. Hepatitis vírica aguda. In: Ferreras P, Rozman C, editors. *Ferreras, Medicina Interna*. 17a ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 294-300.
23. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenovich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública de México*. 2007;49(supl 3):s395-s403.
24. Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Roman S, Maldonado-González M, Zepeda-Carrillo E, Panduro A. Prevalence of hepatitis A, B and C serological markers in children from western Mexico. *Ann Hepatol*. 2012;11(2):194-201.
25. SSA. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales. DGE, editor. México, D.F: Secretaría de Salud; 2012. 56 p.
26. Hagan LM, Schinazi RF. Best strategies for global HCV eradication. *Liver International*. 2013;33(1):68-79.
27. SSA. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C. CENETEC, editor. México: Secretaría de Salud; 2009. 60 p.

28. Rivas-Estilla AM, Cordero-Pérez P, Trujillo-Murillo K, Ramos-Jiménez J, Chen-López C, Garza-Rodríguez ML, et al. Genotyping of hepatitis C virus (HCV) in infected patients from Northeast Mexico. *Ann Hepatol*. 2008;7(2):144-7.
29. Reggiardo MV, Tanno F, Mendizabal M, Galdame O. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2014;44(2):154-73.
30. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(40):6714-22.
31. Lisker-Melman M, Walewski JL. The impact of ethnicity on hepatitis C virus treatment decisions and outcomes. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(3):621-9.
32. Segoviano-Mendoza G, Torres-Eraza DS, Tovar-Serrano A. Coinfección con virus de hepatitis B o C en pacientes infectados por VIH. *Med Int Méx*. 2014;30(4):365-72.
33. Laurito MP, Parise ER. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(5):555-63.
34. Sánchez-Tapias J, Forns-Bernhardt X. Hepatitis vírica crónica. In: Rozman C, Cardellach F, editors. *Farreras, Medicina Interna*. 17a ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 300-5.
35. Dienstag JL. Hepatitis viral crónica. In: Mandell GL, Bennett JE, editors. *Mandell, Douglas y Bennet Enfermedades infecciosas Principios y práctica*. 7a ed. Madrid: Elsevier; 2012. p. 1596-621.

36. González MS, Sánchez JF. Consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular. *Revista de Gastroenterología de México*. 2014;79(4):250-62.
37. Dienstag JL. Hepatitis crónica. In: Longo D, Kasper D, Jameson L, Fauci A, editors. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 18a ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 3610.
38. Rizo-Robles M. Hepatitis crónica C. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(1):93-5.
39. Razavi H, ElKhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K, Poynard T, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57(6):2164-70.
40. Sánchez-Ávila J, Dehesa-Violante M, Méndez-Sánchez N, Bosques-Padilla F, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatitis C infection. *Annals of hepatology*. 2015;14(1):s5-s48.
41. Rubio-Lezama M, López-Alfárez R, Santillán-Arreygüe L, Romero-Figueroa M. Hepatitis C genotipo viral 5 en México: reporte de caso con tratamiento exitoso y revisión de la literatura. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(3):191-5.
42. Dehesa-Violante M. Nuevas terapias en hepatitis crónicas. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(Supl 1):87-9.
43. Martínez-Gómez LE, Chávez-Tapia NC, Burguete-García AI, Aguilar-Olivos N, Madrid-Marina V, Román-Bahena M, et al. IL28B polymorphisms predict the response to chronic hepatitis C virus infection treatment in a Mexican population. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):876-81.

44. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature medicine*. 2013;19(7):850-8.
45. Ashtari S, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, Karkhane M, Kimiia Z, Pourhoseingholi A, et al. Direct medical care costs associated with patients diagnosed with chronic HCV. *Hepat Mon*. 2013;13(5):8415.
46. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1):19.
47. Marrero-Álvarez P, Gil-Gómez I, Monte-Boquet E, Lorente-Fernández L, Poveda-Andrés J. Estudio de utilización de boceprevir y telaprevir para el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(1):30-7.
48. Claudino R, Tagle M. Los nuevos tratamiento de hepatitis C: Perspectivas latinoamericanas. *Clinical Liver Disease*. 2015;5(1):11-6.
49. Jiménez R, Albacete Á, Monje P, Borrego Y, Morillo R. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(3):231-47.
50. Liu S, Watcha D, Holodniy M, Goldhaber-Fiebert JD. Sofosbuvir-based treatment regimens for chronic, genotype 1 hepatitis C virus infection in U.S. incarcerated populations: a cost-effectiveness analysis. *Annals of internal medicine*. 2014;161(8):546-53.
51. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61(3):769-75.

52. Colombo M. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era. *Digestive and Liver Disease*. 2015; En prensa.
53. Vietri J, Prajapati G, El Khoury AC. The burden of hepatitis C in Europe from the patient's perspective: a survey in 5 countries. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(16):8.
54. Manos MM, Darbinian J, Rubin J, Ray GT, Shvachko V, Denis B, et al. The effect of hepatitis C treatment response on medical costs: a longitudinal analysis in an integrated care setting. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(6):438-47.
55. Aalaei-Andabili SH, Behnava B, Salimi S, Sharafi H, Alavian SM. Mysterious linkages between hepatitis c virus genotypes, interleukin-28b genotypes and viral clearance-a meta-analysis. *Hepatitis monthly*. 2014;14(3):e15895.
56. Chen Y, Xu HX, Wang LJ, Liu XX, Mahato R, Zhao YR. Meta-analysis: IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon- α and ribavirin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(2):91-103.
57. Eslam M, Hashem AM, Leung R, Romero-Gomez M, Berg T, Dore GJ, et al. Interferon- λ rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *nature* 2015;6:6422-7422.
58. D'Ambrosio R, Aghemo A, De Francesco R, Rumi MG, Galmozzi E, De Nicola S, et al. The association of il28b genotype with the histological features of chronic hepatitis C is HCV genotype dependent. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(5):7213-24.
59. Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, García-Álvarez M, Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B

polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Medicine*. 2013;11(1):6-24.

60. Sixtos-Alonso S, Avalos-Martinez R, Dehesa-Violante M, Sandoval-Salas R, Chavez-Ayala A, Garcia-Juarez I, et al. Polymorphism (SNP) rs12979860 of IL28B in Mexican patients with chronic hepatitis C and its association with virological response to PEG-IFN alpha 2b and ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2011;54, Supplement 1(0):S530-S1.

61. Akkız H, Akgöllü E, Bekar A, Yıldırım S, Sandıkçı M, Ülger Y, et al. Relationship between IL28B gene rs8099917 polymorphism and SVR in Turkish patients with hepatitis C virus genotype 1. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39(6):711-7.

62. Firdaus R, Biswas A, Saha K, Mukherjee A, Chaudhuri S, Chandra A, et al. Impact of host IL28B rs12979860, rs8099917 in interferon responsiveness and advanced liver disease in chronic genotype 3 hepatitis C patients. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99126.

63. Yuanping Z, Wei L, Yanli Z, Junjie W, Bin Z, Jian Z, et al. Predicting sustained viral response to hepatitis C using a rapid and simple IL28B rs8099917 genotyping assay. *Antiviral Research*. 2012;94(1):54-6.

64. Aziz H, Raza A, Ali K, Khattak JZK, Irfan J, Gill ML. Polymorphism of the IL28B gene (rs8099917, rs12979860) and virological response of Pakistani hepatitis C virus genotype 3 patients to pegylated interferon therapy. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;30(2015):91-7.

65. Matsuura K, Watanabe T, Tanaka Y. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(2):241-9.

66. Garcia RFL, Moreira S, Ramos AL, Ferreira LE, Mattos AA, Tovo CV, et al. Interleukin 28B-related polymorphisms: A pathway for understanding hepatitis C virus infection? *World journal of gastroenterology*. 2013;19(42):7399-405.
67. Real LM, Neukam K, Herrero R, Guardiola JM, Reiberger T, Rivero-Juarez A, et al. IFNL4 ss469415590 variant shows similar performance to rs12979860 as predictor of response to treatment against hepatitis C virus genotype 1 or 4 in Caucasians. *PLoS one*. 2014;9(4):e95515.
68. Aguilar-Olivos N, Motola-Kuba M, Briones-Torres CA, Lizardi-Cervera J, Méndez-Sánchez N, Uribe M. Distribución del genotipo de la IL-28B rs12979860 en pacientes con hepatitis C crónica estudiados en la Fundación Clínica Médica Sur. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2012;19(3): 156-9.
69. Sixtos-Alonso MS, Avalos-Martinez R, Sandoval-Salas R, Dehesa-Violante M, Garcia-Juarez I, Chávez-Ayala A, et al. A Genetic Variant in the Interleukin 28B Gene is a Major Predictor for Sustained Virologic Response in Mexican Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Archives of Medical Research*. 2015;46(6):448-53.
70. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Copetti M, Minerva N, et al. Limited use of interleukin 28B in the setting of response-guided treatment with detailed on-treatment virological monitoring. *Hepatology*. 2011;54(3):772-80.
71. Antaki N, Bibert S, Kebbewar K, Asaad F, Baroudi O, Alideeb S, et al. IL28B polymorphisms do not predict response to therapy in chronic hepatitis C with HCV genotype 5. *Gut*. 2012;61(11):1640-1.
72. Seto WK, Tsang OTY, Liu K, Chan JMC, Wong DKH, Fung J, et al. Role of IL28B and inosine triphosphatase polymorphisms in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 6 infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013;20(7):470-7.

73. Saraswat V, Norris S, de Kneegt RJ, Sanchez Avila JF, Sonderup M, Zuckerman E, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 2. *Journal of Viral Hepatitis*. 2015;22(s1):6-25.
74. Fierro NA, Gonzalez-Aldaco K, Torres-Valadez R, Martinez-Lopez E, Roman S, Panduro A. Immunologic, metabolic and genetic factors in hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(13):3443-56.
75. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver International*. 2011;31:18-29.
76. Kuniholm MH, Jung M, Everhart JE, Cotler S, Heiss G, McQuillan G, et al. Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in US Hispanic/Latino Adults: Results from the NHANES 2007–2010 and HCHS/SOL Studies. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(10):1585-92.
77. Fathy MM, Abo ME, El MS, Nabih MI, Aref WM, Makhlof MM. Assessment of interleukin 28B genotype as a predictor of response to combined therapy with pegylated interferon plus ribavirin in HCV infected Egyptian patients. *Cytokine*. 2015,En prensa.
78. Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acids research*. 1988;16(3):1215.
79. Ley General de Salud. México. H. Congreso de la Unión; 2012. p. 214.
80. NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México: H. Congreso de la Unión; 2012. p. 10.

81. NOM-004-SSA3-2012. Del expediente clínico. México: H. Congreso de la Unión; 2012. p. 18.
82. Ridruejo E, Solano Á, Marciano S, Galdame O, Adrover R, Cocozzella D, et al. Genetic variation in interleukin-28B predicts SVR in hepatitis C genotype 1 Argentine patients treated with PEG IFN and ribavirin. *Ann Hepatol*. 2011;10(4):452-7.
83. Burguete-García AI, Conde-González CJ, Jiménez-Méndez R, Juárez-Díaz Y, Meda-Monzón E, Torres-Poveda K, et al. Hepatitis C seroprevalence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in Mexico. *salud pública de méxico*. 2011;53:S7-S12.
84. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399-401.
85. Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the Control of Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1865-76.
86. Ezzikouri S, Alaoui R, Rebbani K, Brahim I, Fakhir F-Z, Nadir S, et al. Genetic Variation in the Interleukin-28B Gene is Associated with Spontaneous Clearance and Progression of Hepatitis C Virus in Moroccan Patients. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54793.
87. Kurbanov F, Abdel-Hamid M, Latanich R, Astemborski J, Mohamed M, Mikhail NM, et al. Genetic polymorphism in IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus genotype 4 infection in an Egyptian cohort. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204(9):1391-4.



SISTEMA DE BIBLIOTECA

88. Venegas ME, Villanueva RA, González KV, Brahm JR. IL28B polymorphisms associated with therapy response in Chilean chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol* 2011;17(31): 3636-9.

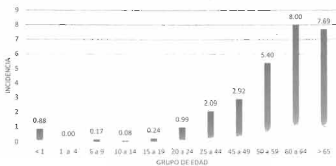
16. Anexos

Anexo I. Incidencia de hepatitis C en Nayarit por grupo de edad, 2003-2014

AÑO	<1 4	1 a 4	5 a 9 14	10 a 14	15 a 19	20 a 24	25 a 44	45 a 49	50 a 59	60 a 64	> 65	NAYARIT	NACIONAL
2003	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.07	1.07	12.59	15.98	23.99	12.33	3.96	1.33
2004	0.00	0.00	0.00	0.00	0.97	0.00	2.46	6.05	5.60	27.25	11.93	2.93	1.29
2005	0.00	0.00	1.01	0.00	0.97	1.03	1.04	0.00	6.73	15.15	9.89	2.10	1.46
2006	0.00	0.00	1.03	0.00	0.96	1.04	4.75	0.00	1.30	3.68	3.19	2.09	1.65
2007	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.19	1.82	1.91	0.00	0.00	1.61	0.83	1.78
2008	5.96	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.16	0.00	2.51	1.5	1.56	1.14	2.09
2009	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.17	0.36	0.00	2.42	0.00	0.00	0.41	1.88
2010	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.51	4.26	1.79	0.00	0.00	7.38	2.16	2.31
2011	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.06	1.74	9.03	0.00	17.21	2.46	1.99
2012	4.57	0.00	0.00	0.91	0.00	0.59	2.08	4.93	6.29	14.39	10.16	2.86	2.13
2013	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.16	1.58	4.06	0.00	8.26	1.36	1.86
2014	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.95	2.81	4.57	10.84	8.00	8.02	2.93	1.72
GLOBAL	0.88	0.00	0.17	0.08	0.24	0.99	2.09	2.92	5.40	8.00	7.69	2.07	1.79

FUENTE: SUPVEDGE/Secretaría de Salud/Ciudad de México. 2003-2013. Incidencia por 100,000 habitantes.

Anexo 2. Incidencia de hepatitis C en Nayarit por grupo de edad, del 2003 a 2014



FUENTE: SURVEOGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos, 2003-2013, incidencia por 100,000 habitantes.

Anexo 3. Variables y escala de medición

No.	Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Categorización
1	Edad	Tiempo de vida de cada sujeto de estudio en años	Cuantitativa Continua	Razón	Número de años del paciente
2	Sexo	Género al cual pertenece cada sujeto de estudio	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
3	Carga viral	Número de virus detectado por técnicas de amplificación de PCR	Cuantitativa Continua	Razón	Número expresado en UI/ml
4	Genotipo viral	Tipo de familia de virus de hepatitis C que afecta al paciente	Cualitativa ordinal	Nominal	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. 5 6. 6
5	Genotipos de rs12979860	Variantes del gen rs12979860	Cualitativa nominal	Nominal	1. CC 2. CT 3. TT
6	Genotipos de rs8099917	Variantes del gen rs8099917	Cualitativa nominal	Nominal	1. TT 2. TG 3. GG
7	Respuesta al tratamiento	Resultado viral al final del tratamiento	Cualitativa dicotómica	Nominal	1. RVS 2. NR



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y fecha: Tepic, Nayarit, a _____ de _____ 2015.

Folio: _____

Investigador responsable:

Dr. Roberto Vilmos Pérez

Edificio CBMCA, U.A.N.

Tel. (311) 2110000.

Título del protocolo: Relación de la Hepatitis C con el polifenoleno del gen 5,200 y el nivel de bienestar en pacientes del Hospital del ISSSTE "Apóstol Calles Plummer", Tepic, Nayarit.

Indicador: A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación, antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los aspectos señalados. Siéntase con la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a entender sus datos y riesgos.

Objetivo de la Investigación: Determinar la relación del polifenoleno del gen 5,200 y el nivel de bienestar de la Hepatitis C. La detección temprana del polifenoleno permite elegir el tratamiento adecuado y obtener una mejor respuesta al tratamiento.

Beneficio: A usted se le realizará una prueba para determinar su polifenoleno de interferencia 5B 0 (5,200).

Procedimiento: En caso de aceptar participar en el estudio se le realizará algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, se le realizará extracción de sangre venosa. Tiempo requerido: 15-20 minutos aproximadamente.

Riesgos e inconvenientes: La extracción de sangre de la vena puede causar dolor, moretones, mareos y en raras ocasiones infección.

ACLARACIONES:

-Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

-No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

-No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

-No recibirá pago por su participación.

-En el momento del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

Yo, _____, he comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. Entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser duplicados o compartidos con fines científicos. Me han invitado también que todos los datos que proporciono a la persona solicitada que aplica el cuestionario, serán utilizados de manera estrictamente confidencial y serán almacenados de manera segura.


Acepto participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del Participante,

Nombre y firma (Firma 1)

Nombre y firma (Firma 2)

Anexo 5. Formato de recolección de datos.

 **Estadía del paciente con VIH con la respuesta al tratamiento con Interferón y Ribavirina en pacientes con Hepatitis C del Hospital "Dr. Aguirre Calles Ramírez"** 1/2011

Formato de recolección de datos

Datos de identificación Folio: _____

Expediente número: _____ Fecha: _____

Nombre: _____

Sexo _____ Edad _____ Ocupación _____

Diagnóstico

Fecha de diagnóstico de hepatitis C: _____

Fecha probable de exposición: _____

Tratamiento

Inicio: _____ Término: _____

Esquema: _____

Abandono: _____ Efectos adversos: _____

Laboratorio

Carga viral basal _____

Carga viral a las 24 semanas del tratamiento _____

Carga viral al final del tratamiento _____

Genotipo viral: _____

Realizada por: _____

Anexo 6. Respuesta del Comité de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Aquiles Calles Ramírez" del ISSSTE.



**HOSPITAL GENERAL "B"
DR. AQUILES CALLES RAMÍREZ
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.**

Tepic, Nayari 6 de Febrero del 2015

**DR. RICARDO FLORES LÓPEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
EDIFICIO.**

Por medio del presente, le informo que en reunión extraordinaria del Comité de Investigación, se aprobó en consenso el Proyecto de Investigación "Relación de polimorfismo del gen IL28B con respuesta al tratamiento con interferón y Ribavirina en pacientes con Hepatitis C del Hospital General Dr. Aquiles Calles Ramírez "al cumplir con los requisitos establecidos en la guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación

ATENTAMENTE

**Dra. Erendira González Orozco
Vocal Secretario**

**M. en C. Martha Edith Cancino Marentes
Representante ciudadano**

**QFB Rocio Juliaga Rodríguez
Vocal**

**Enf. Inv. Isabel Mejía Pineda
Vocal**

DR. José Luis Flores García