



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO CENTRO MÉDICO
NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

TESIS TITULADA

**DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR
VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA
ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
GASTROENTEROLOGÍA**

**PRESENTA
DRA. MADDY NARVÁEZ MÉNDEZ**

**ASESOR DE TESIS
DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

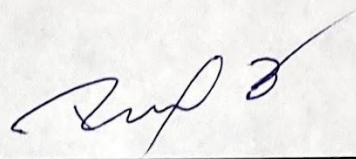
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA ATENDIDOS EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**Folio RPI "De registro de Protocolo"
269.2022**



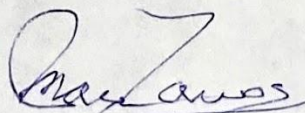
Dra. Denisse Añorve Bailon
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de Coordinación de Enseñanza



Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Jefa del Servicio y Profesora Titular del Curso de Gastroenterología
Asesora de tesis

DEDICATORIA

A mis papás, Catalina y Antonio, que me dieron las herramientas para salir adelante, por todos los sacrificios que ellos realizaron para lograr el desarrollo profesional de mis hermanos y mío. A mi mamá por sus oraciones, sus buenos deseos y sus encomendadas.

A mis hermanos, Audrey y Aldo por apoyarme y creer en mis capacidades, por aconsejarme con amor y exigir que diera mi máximo esfuerzo en todo lo que realizaba.

Maddy Narváez Méndez

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme vivir la oportunidad de realizarme como médico y aprender de cada experiencia, por cuidarme y guiar mis pasos.

A mis compañeros de generación, Kathe, Indhi y Jose, por apoyarnos entre todos, por darnos consejos y por acompañarnos en los buenos y malos momentos.

A la Dra Mayra Ramos, por confiar en mí y por corregirme y enseñarme con paciencia y firmeza. A la Dra Miriam Reyes por su entusiasmo en la enseñanza de sus residentes. Al Dr Gerardo López por darnos la confianza para participar en el cuidado y toma de decisiones de sus pacientes. Al Dr Tomás Cortés, por confiar en nuestro juicio y ofrecernos oportunidades para nuestro crecimiento académico. A la Dra Elizabeth Buganza, por su entusiasmo en la enseñanza, por su paciencia y su compasión hacia los pacientes, de quien indudablemente hemos aprendido mucho.

A mis compañeros de gastroenterología con quienes he compartido los últimos años, Lucia, Lau, Ana Luisa, Cafa, Raul y Enoc, Vale, Sam, Rox, Karlita y Sebas, gracias por su esfuerzo y dedicación a sus pacientes y por los buenos momentos que compartimos.

ÍNDICE

TÍTULO DEL PROYECTO	1
AUTORIZACIONES	2
DEDICATORIAS	3
AGRADECIMIENTOS	4
1. RESUMEN	7
2. ABREVIATURAS	8
3. INTRODUCCIÓN	9
4. ANTECEDENTES	10
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
6. JUSTIFICACIÓN	15
7. HIPÓTESIS	15
8. OBJETIVO GENERAL	15
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	16
10.1 Diseño y tipo de estudio.	16
10.2 Población de estudio.	17
10.3 Universo de trabajo	16
10.4 Tiempo de ejecución.	16
10.5 Esquema de selección.	16
10.5.1 Definición del grupo control.	16
10.5.2 Definición del grupo a intervenir.	167
10.5.3 Criterios de inclusión.	17
10.5.4 Criterios de exclusión.....	17
10.5.5 Criterios de eliminación.	18
10.6 Tipo de muestreo.	188

10.6.1 Muestreo probabilístico.	18
10.6.2 Muestreo no probabilístico.	188
10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra .	188
10.8 Descripción operacional de las variables.	18
10.9 Técnicas y procedimientos a emplear.	22
10.10 Procesamiento y análisis estadístico.	22
11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).	22
12. ASPECTOS ÉTICOS.	22
12.1 Consentimiento informado.	23
12.2 Conflicto de intereses.	23
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	23
14. RECURSOS	24
14.1 Recursos humanos	24
14.2 Recursos materiales	24
14.3 Recursos financieros.	24
15. RESULTADOS.	25
16. DISCUSIÓN	32
17. CONCLUSIONES	34
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	34

1. RESUMEN

Desenlaces clínicos en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Autores: M. Narváez Méndez, M.V. Ramos Gómez.

Antecedentes:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que el 1% de la población mundial, equivalente a 71 millones de personas, cuenta con infección crónica por el virus de la Hepatitis C. La OMS ha desarrollado una estrategia de eliminación del Virus de Hepatitis C basado en antivirales de acción directa (AAD). Estos fármacos han demostrado ser efectivos para inducir la respuesta viral sostenida (RVS) hasta en un 95% de los pacientes en países desarrollados (Carrat et al, 2019). En pacientes que logran RVS, se ha evidenciado un impacto positivo sobre los desenlaces clínicos y bioquímicos, tales como compensación de la función hepática, regresión en puntajes de Child-Pugh y MELD-Na y mejoría de la fibrosis hepática (Cheung et al, 2016).

Material y Métodos:

Estudio retrospectivo, observacional, transversal. Los datos se obtendrán mediante revisión de expedientes electrónicos de pacientes con diagnóstico de infección crónica por virus de Hepatitis C durante el período 2015 - 2022.

Los resultados de las variables continuas serán expresados en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil dependiendo de su distribución. Los resultados de las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes.

Resultados:

Se analizaron 136 pacientes con infección crónica por hepatitis C que fueron tratados con antivirales de acción directa. En el análisis de resultados, se incluyeron 70 pacientes, 54 mujeres (77%) y 16 hombres (23%), 43 – 83 años, mediana de edad 65.5 años, duración promedio de enfermedad de 9.5 años (1.5 – 28 años). Al momento del diagnóstico de infección por virus de hepatitis C, el 60% de la población contaba con diagnóstico de fibrosis hepática y el 40% con cirrosis hepática. De los pacientes cirróticos, 23/28 pacientes fueron clasificados como estadio Child Pugh A y 5/28 de ellos como estadio Child Pugh B.

El 100% de pacientes incluidos en este análisis obtuvieron respuesta viral sostenida. 55 de 70 pacientes (78%) que obtuvieron RVS fueron diagnosticados con cirrosis hepática durante su última valoración. De esta subpoblación, 42 pacientes fueron clasificados como Child A, 10 pacientes como Child B y 3 pacientes como Child C. La descompensación más frecuente en pacientes cirróticos que obtuvieron RVS fue sangrado digestivo (80%), seguido de encefalopatía y ascitis. El 85% de estos pacientes presentaron >1 manifestación clínica (sangrado digestivo, encefalopatía hepática, lesión renal aguda) de forma concomitante. La mortalidad durante el seguimiento fue de 8.6% (6 pacientes). La incidencia de malignidad no hepática durante el seguimiento fue de 6 pacientes (8.5%).

Conclusión:

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, el 100% de la población consiguió la erradicación de la infección viral tras la administración de antivirales de acción directa. Este desenlace concuerda con los objetivos planteados por la OMS.

2. ABREVIATURAS

ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de Trabajadores del Estado
OMS	Organización Mundial de la Salud
AAD	Antivirales de acción directa
RVS	Respuesta Viral Sostenida
VHC	Virus de Hepatitis C
IMC	Índice de masa corporal
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2
MELD	Model for End stage Liver Disease (siglas en inglés)
FIB-4	Índice de Fibrosis 4
HCC	Hepatocarcinoma

3. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado que el 1% de la población mundial, equivalente a 71 millones de personas, cuenta con infección crónica por el virus de la Hepatitis C. (Carrat et al, 2019).

Las hepatitis virales son consideradas un problema de salud pública a nivel mundial. Las complicaciones subsecuentes de la infección crónica por virus C, como el desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma, causan alrededor de 400 000 muertes al año y elevan la carga económica para los sistemas de salud a nivel mundial (Carrat et al, 2019). Por este motivo, la OMS ha desarrollado una estrategia de eliminación del Virus de Hepatitis C basado en el tratamiento con esquemas libres de interferón, es decir, esquemas basados en antivirales de acción directa (AAD). Estos fármacos han demostrado ser efectivos para inducir curación de la infección viral, conocida como respuesta viral sostenida (RVS), la cual se define como carga viral indetectable 12

semanas posterior al término del tratamiento, situación que se logra hasta en un 95% de los pacientes en países desarrollados (Kassenburg et al, 2021)

El porcentaje de pacientes que alcanza la tasa de RVS depende de múltiples factores, entre los que se encuentran el genotipo viral, apego al tratamiento y descompensación de la función hepática (Abraham et al, 2021). En los pacientes en los que se logra la RVS se ha evidenciado el impacto positivo sobre los desenlaces clínicos y bioquímicos, tales como compensación de la función hepática, regresión en puntajes de Child-Pugh y MELD-Na y mejoría de la fibrosis hepática (Carrat et al, 2019). Aún se debate el impacto que tiene la RVS obtenida mediante el uso de AAD sobre mortalidad por causas hepáticas y no hepáticas, el desarrollo de malignidad hepática, requerimiento de trasplante hepático y sobre los desenlaces clínicos a largo plazo.

4. ANTECEDENTES

Infección por virus de hepatitis C, definición, evolución y pronóstico

El virus de la Hepatitis C es un virus de ARN miembro de la familia de los Flavivirus. Hasta el momento se han descrito 7 genotipos, el más frecuente de ellos es el genotipo 1. Hasta el 30% de los pacientes que cursan con infección por Virus de la Hepatitis C eliminan el virus de forma espontánea mientras que el 70% de ellos desarrollan infección crónica. Los factores de riesgo para esta infección incluyen a recipientes de transfusiones antes de 1990, usuarios de drogas intravenosas y personas privadas de su libertad (cárcel, asilos) (Gauthiez et al, 2017). La infección crónica conlleva el riesgo de desarrollar fibrosis y cirrosis hepática (AASLD - ISA HCV Guidance Panel, 2018).

El tratamiento de la infección por Virus de Hepatitis C impacta sobre la progresión de la hepatopatía, el desarrollo de complicaciones como descompensación de la función hepática o desarrollo de hepatocarcinoma y sobretodo, el tratamiento evita la transmisión de la infección a otros pacientes. (Akhtar et al 2014, Pawlotsky et al 2014)

Cirrosis hepática secundaria a virus de Hepatitis C compensada y descompensada

Se ha descrito que los pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C que reciben tratamiento con AAD no cursan con complicaciones muestran un menor riesgo de

mortalidad por todas las causas y menor incidencia de hepatocarcinoma comparados contra los pacientes que no recibieron tratamiento (Carrat et al, 2019).

Estudios recientes (Krassenburg et al, 2021) han reportado que el tratamiento con AAD se ha asociado a menor progresión de la enfermedad en pacientes con cirrosis hepática compensada (estadio Child A) comparada contra pacientes con cirrosis hepática descompensada (estadio Child B / C).

Respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa

Las recomendaciones actuales emitidas por la Organización Mundial de la Salud establecen que todo paciente mayor de 12 años con infección crónica por virus de Hepatitis C debe recibir tratamiento con base en antivirales pan genotípicos. Esto se fundamenta en la alta efectividad y seguridad de los antivirales de acción directa con acción pan genotípica además de la disponibilidad de los mismos. El uso de los AAD han simplificado el tratamiento de los pacientes con infección crónica por hepatitis C y a sustituido definitivamente las terapias basadas en interferón (Pawlotsky et al 2014, Abraham et al 2019, Chávez-Tapia et al 2014).

El éxito del tratamiento o curación de la infección viral por Hepatitis C es llamado respuesta viral sostenida (RVS), la cual se define como una carga viral indetectable después de 12 semanas del término del tratamiento con add. Actualmente, las tasas de RVS reportadas con dichos fármacos oscilan entre 90 - 95%. (Abraham et al, 2019)

La tasa de reacciones adversas asociadas al uso de AAD son bajas y no letales. Se ha enfatizado las interacciones farmacológicas presentes durante el tratamiento con AAD, sobre todo con medicamentos de uso común como inhibidores de bomba de protones o estatinas que pueden afectar la efectividad de los AAD. Se debe realizar monitoreo más minucioso durante el tratamiento con AAD en pacientes que cuentan con comorbilidades como nefropatía crónica, infección por VIH, coinfección por virus de Hepatitis B o pacientes embarazadas (Abrahams et al, 2020).

La importancia radica en diferenciar el lograr la RVS del impacto a largo plazo sobre el pronóstico de los pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C. El impacto de la RVS sobre el pronóstico hepático a largo plazo es aún desconocido dado que ninguna

estrategia ha sido capaz de revertir el efecto hepatotóxico que genera esta infección viral (Perrella et al, 2019)

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática es la cuarta causa de muerte en México y la infección por virus de Hepatitis C representa la tercera causa de cirrosis en México, precedida por MAFLD y consumo de alcohol (Chagolla et al, 2021).

De acuerdo al Informe Anual de Vigilancia Epidemiológica de Hepatitis Virales en México, el número de casos reportados ha bajado del año 2018 al año 2020, de 2108 a 1366 casos respectivamente. En el 2020, la Ciudad de México reportó la segunda incidencia de casos más alta en todo el país, con 150 casos / 100 000 habitantes, la mayoría de los cuales se encuentran entre los 25 y 44 años de edad, rango de edad conocida como económicamente activa. La Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reportó que el 6.15% de los casos reportados en 2020 fueron atendidos en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) (SINAVE/DGE/SUAVE, 2021). El Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" es el hospital de tercer nivel de referencia de dicha dependencia de salud a la cual son referidos los pacientes con diagnóstico de infección de por virus de Hepatitis C para recibir tratamiento.

6. JUSTIFICACIÓN

La infección por virus de hepatitis C es una condición con la capacidad de generar morbilidad y desenlaces mortales al paciente, los cuales pueden ser tratados de forma eficaz y definitiva mediante la administración de antivirales de acción directa (AAD) (Cheung et al, 2016)). El Centro Médico Nacional "20 Noviembre" es un centro de referencia para el abordaje inicial de pacientes con diagnóstico reciente de Infección por virus de Hepatitis C, inicio de tratamiento con base en AAD, seguimiento durante el tratamiento y vigilancia posterior a la obtención de la Respuesta Viral Sostenida (RVS). La vigilancia durante y posterior al tratamiento tiene la finalidad de detectar complicaciones

asociadas al mismo, determinar el estadiaje en el que se encuentran los pacientes, identificar datos de descompensación hepática que requieran estancia hospitalaria, detección de malignidad hepática o extra hepática y determinar la mortalidad de la población.

Hasta el momento, en el servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" no contamos con la determinación estadística de los desenlaces clínicos de los pacientes con infección crónica por Virus C tratados con AAD. Tales desenlaces comprenden la obtención de respuesta viral sostenida (RVS), estatus de cirrosis compensada, desarrollo de hepatocarcinoma y muerte. El desglose estadístico de esta condición nos permitirá conocer las características demográficas de la población y desarrollar acciones preventivas para el seguimiento y abordaje de nuevos pacientes con infección viral.

7. HIPÓTESIS

La tasa de respuesta viral sostenida será semejante a la reportada en publicaciones de otros estudios multicéntricos mexicanos (95%).

8. OBJETIVO GENERAL

Describir los desenlaces clínicos de los pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C atendidos en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" hasta el año 2022 tratados con antivirales de acción directa:

- Respuesta viral sostenida
- Cirrosis hepática compensada
- Desarrollo de hepatocarcinoma
- Muerte por causas hepáticas
- Muerte por causas no hepáticas

9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de la población portadora de infección crónica por virus de Hepatitis C.
- Describir la incidencia de episodios de descompensación de la función hepática (encefalopatía hepática, sangrado de tubo digestivo alto variceal, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal) en pacientes con respuesta viral sostenida.
- Determinar la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C.
- Determinar la prevalencia de cirrosis hepática en pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C.
- Determinar la incidencia de malignidad no hepática en pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C.

10. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño y tipo de estudio: retrospectivo, observacional, transversal. A través del Sistema de expediente electrónico, se recabarán los datos de los pacientes que cuenten con diagnóstico serológico de infección de virus por Hepatitis C. De esta plataforma se obtendrán los parámetros laboratoriales al diagnóstico, su estadificación al diagnóstico y su estado de salud en el momento actual de la revisión. Tiempo de estudio: del 1 de septiembre 2021 al 31 de mayo de 2022

10.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio observacional, analítico transversal y retrospectivo.

10.2 Población de estudio.

Expedientes electrónicos de pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE de Gastroenterología con diagnóstico de Hepatitis C crónica

10.3 Universo de trabajo

Pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre del I.S.S.S.T.E, en seguimiento en la consulta de gastroenterología

10.4 Tiempo de ejecución.

Septiembre de 2021 a Mayo de 2022

10.5 Esquema de selección.

10.5.1 Definición del grupo control.

No se requirió grupo control por ser un estudio observacional.

10.5.2 Definición del grupo a intervenir.

Pacientes del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, que cuenten con serología positiva para virus de hepatitis C, con paraclínicos completos para su estadificación durante su abordaje y seguimiento que hayan recibido tratamiento con base en antivirales de acción directa.

10.5.3 Criterios de inclusión.

- Pacientes con criterios diagnósticos de hepatitis crónica por virus de Hepatitis C cuyo tratamiento haya sido con antivirales de acción directa y se haya otorgado en este centro médico y que continuen en seguimiento clínico hasta la fecha del análisis de datos.
- Expediente electrónico completo.

- Pacientes con laboratorios (pruebas de función hepática, biometría hemática, tiempos de coagulación, alfa feto proteína, carga viral)
- Pacientes con estudios de imágenes disponibles en el sistema electrónico institucional TESI (ultrasonografía abdominal y endoscopia superior).

10.5.4 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes con infección por otros virus hepatotropos (virus de hepatitis B, hepatitis D, hepatitis E, Virus de inmunodeficiencia humana), hepatopatía de etiología autoinmune (hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, síndrome de sobreposición).
- Pacientes cuyo tratamiento y seguimiento se lleve a cabo en otro centro hospitalario
- Pacientes sin determinación de carga viral que permita determinar la presencia o ausencia de respuesta viral sostenida

10.5.5 Criterios de eliminación.

- Expediente clínico incompleto o no disponible en el sistema hospitalario.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento por motivos personales.

10.6 Tipo de muestreo.

No probabilístico

10.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica

10.6.2 Muestreo no probabilístico.

Se realizó un muestreo a conveniencia de acuerdo a la disponibilidad de los expedientes y datos de laboratorio que fueron recolectados en el periodo de tiempo designado para el estudio.

10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra.

Se realizará un muestreo a conveniencia de acuerdo a la disponibilidad de los expedientes y datos de laboratorio que serán recolectados en el periodo de tiempo designado para el estudio.

10.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua (Años)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento; la edad se suele expresar en años.
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos y animales, y estará definido por los gametos que produce.
Infección por virus de hepatitis C	Nominal (Presente, Ausente)	Evidencia serológica de infección crónica por virus de hepatitis C determinada por la presencia de anticuerpo anti HCV con carga viral indetectable

Carga viral	Cuantitativa continua (UI/L)	Determinación cuantitativa del número de copias de virus de ARN. Corte de laboratorio detectado a partir de 50 UI/L
Plaquetas	Cuantitativa continua (u/mcl)	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Se encuentran en concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10 ⁹ /L y tienen un tamaño de 0.5 a 2.5um.
Albúmina Sérica	Cuantitativa continua (g/dL)	Proteína sérica fundamental para múltiples funciones homeostáticas incluyendo presión osmótica del compartimiento vascular. Compone más del 50% de las proteínas séricas totales.
Bilirrubina Total	Cuantitativa continua (mg/dL)	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina. La degradación se produce en el bazo y se conjuga en el hígado. La bilirrubina total sérica es la suma de la bilirrubina directa e indirecta.
Aspartato aminotransferasa	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que pueden ser utilizadas para identificar daño hepático y cardiaco (no tan específica para tejido hepático).

Alanino aminotransferasa	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. También conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una aminotransferasa más específicamente hepática. Se tomará del expediente clínico.
INR	Cuantitativa continua (seg)	Tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Este parámetro permite medir la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de la coagulación.
IMC	Cualitativa Categorica (bajo peso, peso normal, sobrepeso, obesidad I, obesidad II, obesidad III)	Índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos. Se calcula con el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m ²).
Creatinina	Cuantitativa continua (mg/dL)	Producto de la degradación de la creatina, marcador indirecto de la función renal. Rangos normales 0.6 - 1.5 mg/dL.
Sodio	Cuantitativa continua (mmol/L)	Electrolito sérico más abundante en la sangre, principal determinante de la osmolaridad sanguínea. Rangos normales 135 - 145 mEq/L

Ascitis	Nominal (Presente, Ausente)	Acumulación anormal de líquido peritoneal que excede los 25 mililitros. Existen 3 grados de acuerdo a gravedad de esta condición: grado 1 o leve (identificado mediante ultrasonido), grado 2 o moderado. grado 3 o grave.
Encefalopatía hepática	Nominal (Presente, Ausente)	Insuficiencia cerebral aguda en pacientes con hepatopatía conocida. Se clasifica en 4 grados de acuerdo a la gravedad de los síntomas de acuerdo a la escala de West-Haven
Sangrado de tubo digestivo alto no variceal	Nominal (Presente, Ausente)	Sangrado que se produce en el tracto digestivo con topografía proximal al ligamento de Treitz, clínicamente se presenta como hematemesis, vómito en posos de café, melena o hematoquezia
Síndrome hepatorenal	Nominal (Presente, Ausente)	Insuficiencia renal aguda que se presenta en pacientes cirróticos con ascitis definido como una elevación de pruebas de funcionamiento renal en ausencia de hipovolemia, infección o diuréticos y que persiste tras expansión de volumen.
Estadio Child Pugh	Cuantitativa continua	Clasificación con utilidad pronóstica en pacientes con cirrosis consta de 5 parámetros, 2 clínicos (la presencia de ascitis y encefalopatía hepática) y 3 bioquímicos (albúmina, bilirrubina total, INR).

		Se clasifica en 3 estadios de acuerdo al puntaje numérico otorgado, 5-6 puntos Child A, 7-9 puntos Child B, >10 puntos Child C
Índice de MELD	Cuantitativa continua	Clasificación con fines pronósticos para mortalidad a 90 días, toma en cuenta 5 parámetros bioquímicos: nivel de creatinina, bilirrubina total, INR, sodio y requerimiento de diálisis al menos 2 veces por semana. Puntajes altos se relacionan a mayor probabilidad de mortalidad a 90 días, oscilan de <2% a 66%.
Índice de Fibrosis-4	Cuantitativa continua (<1.45; 1.45-3.25; >3.25)	Índice de Fibrosis basado en 4 factores: Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas, edad, AST y ALT para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 81% y especificidad de 97%. (Edad* x AST)/(Plaquetas x \sqrt{ALT})
Diabetes Mellitus 2 (DM2)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico en donde existe una anomalía metabólica en la producción de insulina, llevando a aumentos dañinos de la glucosa sérica que culminan en complicaciones micro y macrovasculares con daño a órganos blanco.
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico cardiovascular en donde la cifras de tensión arterial superan los límites superiores definidos como normales. Mismas

		cifras que conllevan a daños a órganos blanco.
Respuesta Viral sostenida	Nominal (Presente, Ausente)	Considerado como la curación de la infección viral, definido como la presencia de carga viral indetectable 12 semanas posterior al término del tratamiento antiviral.
Mortalidad relacionada a hepatopatía	Nominal (Presente, Ausente)	Defunción dictada por médico tratante cuyo causa principal descrita en certificado de defunción sea hepatopatía crónica o descompensaciones secundarias a la misma.
Mortalidad no relacionada a hepatopatía	Nominal (Presente, Ausente)	Defunción dictada por médico tratante cuyo causa principal descrita en certificado de defunción sea otra que no corresponda a hepatopatía crónica o descompensaciones secundarias a la misma.
Hepatocarcinoma	Nominal (Presente, Ausente)	Tumor primario de hígado, diagnóstico establecido mediante estudio histopatológico o mediante dictado radiológico de estudio trifásico de tomografía o resonancia magnética
Trasplante Hepático	Nominal (Presente, Ausente)	Procedimiento quirúrgico en el cual es sustraído el hígado antivo y es implantado hígado del donante llevados a cabo en este centro médico o cuyo seguimiento de inmunosupresión sea llevado en este centro médico

Malignidad extra hepática	Nominal (Presente, Ausente)	Tumor primario de otro sitio diferente a hígado cuyo diagnóstico haya sido establecido mediante histopatología y que cuente con seguimiento por oncología médica o quirúrgica
Muerte	Nominal (Presente, Ausente)	Ausencia de signos vitales determinado por médico tratante, cuya fecha, hora y causa sean establecidos en certificado de defunción y nota de defunción de expediente electrónico.

10.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se llevó a cabo la revisión de los expedientes electrónicos de los pacientes atendidos en consulta externa de gastroenterología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” con diagnóstico de hepatitis crónica secundaria a infección por virus de Hepatitis C que fueron tratados con antivirales de acción directa en el periodo de 2015 a mayo de 2022.

En la hoja de recolección de datos realizada en el programa Excel, se registró el sexo del paciente, edad, talla, peso, índice de masa muscular, comorbilidades asociadas. Se registraron los datos de los últimos estudios de laboratorio del paciente: fecha de diagnóstico, carga viral inicial, fenotipo, tipo de tratamiento antiviral administrador, estadio Child Pugh o APRI (según corresponda), niveles séricos de ALT, AST, plaquetas, INR, sodio, creatinina.

10.10 Procesamiento y análisis estadístico.

Se llevó a cabo la estadística descriptiva utilizando para las variables continuas media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentajes.

Así mismo se realizó una estadística analítica, para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Finalmente se realizó un análisis univariable y aquellas variables que resultaron significativas se analizaron posteriormente con un análisis multivariable. Se consideró significancia con un valor de $p = 0.05$.

11. PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO)

No se requirió prueba piloto.

12. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

Basados en la Declaración de Helsinki.

12.1 Consentimiento informado.

No se requirió del consentimiento informado al tratarse de un estudio observacional, retrospectivo. Los datos fueron obtenidos del expediente del paciente, así como del archivo clínico digital del hospital, sin ser necesario entrevistar o contactar al paciente.

12.2 Conflicto de intereses.

No existió conflicto de intereses para la realización del estudio.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No se aplicó ningún tipo de intervención en el presente estudio.

14. RECURSOS

14.1 Recursos humanos

- Dra. Maddy Narvárez Méndez, médico residente de tercer año del curso de gastroenterología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”:. Encargada de realizar la recolección de datos, llenado de hoja de cálculo de excel, análisis de resultados.
- Dra. Gabriela Reyes Zermeño, profesora adjunta al curso de Gastroenterología por parte de la UNAM y médico adscrito al servicio de Gastroenterología, quien realizó el análisis estadístico.
- Dra. Mayra V. Ramos Gómez, jefe de servicio de Gastroenterología en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Asesora del trabajo de investigación.

14.2 Recursos materiales

- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet, así como los paquetes informáticos mencionados previamente para realizar el análisis estadístico correspondiente

14.3 Recursos financieros.

No requirió recursos financieros.

15. RESULTADOS

Se analizaron 136 pacientes con infección crónica por hepatitis C que fueron tratados con antivirales de acción directa. En el análisis de resultados, se incluyeron 70 pacientes, 54 mujeres (77%) y 16 hombres (23%), 43 – 83 años, mediana de edad 65.5 años, duración promedio de enfermedad de 9.5 años (1.5 – 28 años). Las comorbilidades presentes en los pacientes fueron sobrepeso (51%), diabetes tipo 2 (47%), dislipidemia (26%), esteatosis hepática (27%), malignidad y consumo de hepatotóxicos (4.2%). Al momento del diagnóstico de infección por virus de hepatitis C, el 60% de la población contaba con diagnóstico de fibrosis hepática y el 40% con cirrosis hepática. De los pacientes cirróticos, 23/28 pacientes fueron clasificados como estadio Child Pugh A y 5/28 de ellos como estadio Child Pugh B.

Se realizó determinación de genotipo en 48 pacientes (68%), el fenotipo predominante fue 1b (41%), seguido de 1a (39%) y genotipo 2 (4%).

La distribución del tratamiento antiviral administrador fue la siguiente: sofosbuvir / velpatasvir 45 pacientes (64.3%), ledipasvir / sofosbuvir 13 pacientes (18.6%), grazeprevir / elvasbir 8 pacientes (11.4%), glecaprevir / pibrentasvir 4 pacientes (5.7%).

El 100% de pacientes incluidos en este análisis obtuvieron respuesta viral sostenida, la mayoría de los pacientes contaban con al menos una determinación de carga viral posterior a la obtención de RVS.

55 de 70 pacientes (78%) que obtuvieron RVS fueron diagnosticados con cirrosis hepática durante su última valoración. De esta subpoblación, 42 pacientes fueron clasificados como Child A, 10 pacientes como Child B y 3 pacientes como Child C. La descompensación más frecuente en pacientes cirróticos que obtuvieron RVS fue sangrado digestivo (80%), seguido de encefalopatía y ascitis. El 85% de estos pacientes presentaron >1 manifestación clínica (sangrado digestivo, encefalopatía hepática, lesión renal aguda) de forma concomitante.

La mortalidad durante el seguimiento fue de 8.6% (6 pacientes), 33% de ellos (2 pacientes) con mortalidad de etiología hepática, 4 de ellos mortalidad no hepática (1 cáncer de mama, 1 sepsis abdominal 1 infección por COVID, 1 hematoma subdural).

La incidencia de malignidad no hepática durante el seguimiento fue de 6 pacientes (8.5%).

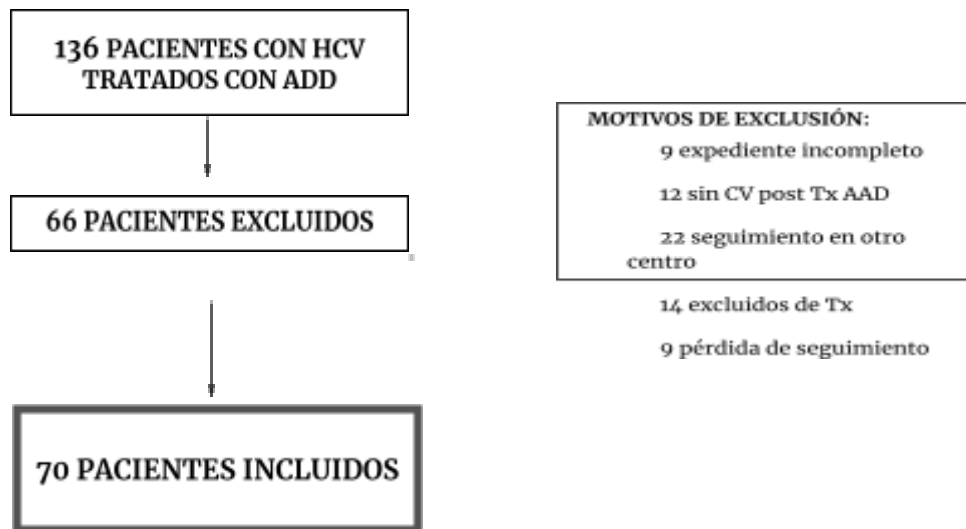


Figura No. 1: Selección de la muestra

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica tratados con AAD			
Característica	Al inicio	En la última valoración	p
Edad (<i>mediana</i>)	54 +/- 12	65.5 +/- 13	
Sexo femenino Sexo masculino		54 16	
Comorbilidades Sobrepeso Obesidad DM2 HAS Dislipidemia Hepatotóxicos		36 19 33 28 18 9	
Genotipo 1a 1b 2 N/A		19 20 9 22	
Duración de la enfermedad (<i>años</i>)		9.5 +/- 11	
Carga viral (UI/L)	409'869 +/- 1'338'017	ND (<15 UI/L)	<0.001
Albúmina (mg/dL)	4 +/- 0.6	4.3 +/- 0.65	0.006
Bilirrubina total (mg/dL)	0.95 +/- 0.59	0.77 +/- 0.61	0.116
INR	1 +/- 1.05	1 +/- 0.2	0.517
Sodio (mEq/L)	140 +/- 3	140 +/- 3	0.293
Creatinina (mg/dL)	0.79 +/- 0.34	0.79 +/- 0.31	0.828
Plaquetas	136 +/- 97	156 +/- 115	0.182
Alanino aminotransferasa UI/L	69.5 +/- 69	27 +/- 15.5	<0.001
Aspartato aminotransferasa UI/L	81 +/- 62	32 +/- 13.5	<0.001
Colesterol (mg/dL)	160 +/- 45	161 +/- 47	<0.001
FIB-4	<i>n</i> = 42 3.47 +/- 3.37	<i>n</i> = 15 1.56 +/- 0.85	<0.001
Clasificación Child Pugh A B C	<i>n</i> = 28 23 5 0	<i>n</i> = 55 42 10 3	
Tratamiento Sofosbuvir/velpatasvir 400 mg / 100 mg Ledipasvir/sofosbuvir 90 mg / 400 mg Grazoprevir 100 mg / elbasvir 50 mg Glecaprevir/pibrentasvir 100 mg / 40 mg		45 13 3 4	

Tabla 2. Desenlaces clínicos

Tabla 2. Desenlaces clínicos en pacientes con hepatitis C crónica tratados con antivirales de acción directa

Desenlaces primarios		
	# pacientes	%
Respuesta viral sostenida	70	100
Cirrosis compensada (Child A) en valoración + reciente	42/55	76
Detección de HCC tras seguimiento	5	7
Mortalidad causas hepáticas	2	2.8
Mortalidad causas no hepáticas	4	5.7
Desenlaces secundarios		
	# pacientes	%
Descompensación en RVS		
Total	26	37
Encefalopatía hepática	9	12.8
Sangrado digestivo variceal	10	14
Ascitis	7	10
Fibrosis al diagnóstico	42	60
Cirrosis al diagnóstico	28	40
Malignidad no hepática	6	8.5

16. DISCUSIÓN

La infección crónica por virus de la hepatitis C es una condición predisponente para morbilidad y mortalidad en nuestra población, por este motivo la Organización Mundial de la Salud mantiene la iniciativa de erradicación del Virus de la Hepatitis C para el año 2030.

En el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el período de 2017 - 2022 se dió seguimiento y tratamiento antiviral a 136 pacientes de los cuales, se analizaron resultados de 70 pacientes, el 100% de esta población obtuvo respuesta viral sostenida tras la administración de antivirales de acción directa. La población atendida en este centro Médico Nacional es mayoritariamente de sexo femenino, edad promedio clasificada como población geriátrica (65 años), el 76% de los pacientes cirróticos que obtuvieron RVS se encuentran compensados de la función hepática (Child A), 22% de los pacientes presentaban al menos un evento de descompensación durante el seguimiento.

Los resultados de análisis retrospectivos de población mexicana realizados en otros centros hospitalarios, reportan tasas de respuesta viral sostenida de 96%-98%, estudios internacionales reportan tasas de RVS de 96%. De acuerdo al análisis de nuestra población, la tasa de respuesta viral sostenida sobrepasa las cifras reportadas de forma nacional e internacional. La obtención de RVS impacta favorablemente el pronóstico de los pacientes con infección crónica por hepatitis C, disminuyendo la mortalidad por causas hepáticas y los episodios de descompensación hepática.

17. CONCLUSIONES

La infección crónica por VHC conlleva el desarrollo de complicaciones que aumentan la morbilidad y mortalidad en la población mexicana. El uso de los AAD como una estrategia terapéutica ha demostrado ser eficaz y segura en nuestra población. El 100% de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” por infección crónica del VHC muestran una RVS posterior al uso de AAD

Su implementación es ahora el estándar de tratamiento para la población mexicana.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair;; EASL Governing Board representative;; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32956768.
- AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1477-1492. doi: 10.1093/cid/ciy585. PMID: 30215672; PMCID: PMC7190892.
- Crespo-Casal M. Treatment guidelines for Hepatitis C in Spain. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17(2):37-47. doi: 10.4321/S1575-06202015000200002. PMID: 26191787.
- Abraham GM, Obley AJ, Humphrey LL, Qaseem A; Scientific Medical Policy Committee of the American College of Physicians, Centor RM, Akl E, Forceia MA, Haeme R, Hamilton PG, Hood GA, Jokela JA, Kansagara DL, Levine MA, Mason JR, Marcucci M. World Health Organization Guidelines on Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Best Practice Advice From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):98-100. doi: 10.7326/M19-3860. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33017566.
- Calleja Panero JL, Esteban R. The Screening Guidelines for Hepatitis C Virus Infection as a milestone in the path towards hepatitis C virus elimination. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021 Feb;113(2):156. doi: 10.17235/reed.2021.7736/2020. PMID: 33508945.
- Maness DL, Riley E, Studebaker G. Hepatitis C: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2021 Dec 1;104(6):626-635. PMID: 34913652.
- Hézode C. Treatment of hepatitis C: Results in real life. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:21-27. doi: 10.1111/liv.13638. PMID: 29427481.
- Ashraf MU, Iman K, Khalid MF, Salman HM, Shafi T, Rafi M, Javaid N, Hussain R, Ahmad F, Shahzad-UI-Hussan S, Mirza S, Shafiq M, Afzal S, Hamera S, Anwar S, Qazi R, Idrees M, Qureshi SA, Chaudhary SU. Evolution of efficacious pangenotypic hepatitis C virus therapies. *Med Res Rev.* 2019

May;39(3):1091-1136. doi: 10.1002/med.21554. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30506705.

- Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology*. 2014 May;146(5):1176-92. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.003. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24631495.
- Chen LC, Xie Q. [Clinical timing and benefit of antiviral treatment for hepatitis C]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017 Mar 20;25(3):164-169. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.03.002. PMID: 28482401.
- Arends JE, Kracht PA, Hoepelman AI; European Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Performance of hepatitis C virus (HCV) direct-acting antivirals in clinical trials and daily practice. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Oct;22(10):846-852. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.027. Epub 2016 Jun 10. PMID: 27297320.
- Lam B, Henry L, Younossi Z. Sofosbuvir (Sovaldi) for the treatment of hepatitis C. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014 Sep;7(5):555-66. doi: 10.1586/17512433.2014.928196. Epub 2014 Jun 11. PMID: 24918162.
- Zuure FR, Urbanus AT, Langendam MW, Helsper CW, van den Berg CH, Davidovich U, Prins M. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014 Jan 22;14:66. doi: 10.1186/1471-2458-14-66. PMID: 24450797; PMCID: PMC4016146.
- Qureshi K, Petersen T, Andres J. Hepatitis C Treatment Differences in Elderly Patients: Single-Center Retrospective Study. *Ann Pharmacother*. 2020 Feb;54(2):113-121. doi: 10.1177/1060028019871352. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31452381.
- Chua JV, Kottlilil S. Are we nearing the end in the fight against hepatitis C? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;11(6):499-500. doi: 10.1080/17474124.2017.1309287. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28335650.
- Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1502-1520.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.065. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529675; PMCID: PMC8601597.
- Assoumou SA, Huang W, Young K, Horsburgh CR, Linas BP. Real-world Outcomes of Hepatitis C Treatment during the Interferon-free Era at an Urban Safety-net

Hospital. *J Health Care Poor Underserved*. 2017;28(4):1333-1344. doi: 10.1353/hpu.2017.0118. PMID: 29176099; PMCID: PMC5873974.

- Perrella A, Rinaldi L, Galeota-Lanza A, Izzi A. DAAs and long-term clinical outcome in hepatitis C: the panacea for all diseases still does not exist. *Am J Gastroenterol*. 2018 Aug;113(8):1251. doi: 10.1038/s41395-018-0062-3. PMID: 29686274.
- Gauthiez E, Habfast-Robertson I, Rüeger S, Kutalik Z, Aubert V, Berg T, Cerny A, Gorgievski M, George J, Heim MH, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Negro F, Semela D, Semmo N, Villard J, Bibert S, Bochud PY; Swiss Hepatitis C Cohort Study. A systematic review and meta-analysis of HCV clearance. *Liver Int*. 2017 Oct;37(10):1431-1445. doi: 10.1111/liv.13401. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28261910.
- Manns MP, von Hahn T. Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Aug;12(8):595-610. doi: 10.1038/nrd4050. Epub 2013 Jun 28. PMID: 23807378.
- Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Uribe M. Assessment of outcomes of hepatitis C treatment. *JAMA*. 2014 Dec 17;312(23):2570-1. doi: 10.1001/jama.2014.14900. PMID: 25514308.
- Akhtar E, Manne V, Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015 Jan;35(1):30-6. doi: 10.1111/liv.12576. Epub 2014 May 22. PMID: 24766091.
- Chagolla, Alex & Olivas-Martinez, Antonio & Valenzuela-Vidales, Ana & Diaz Garcia, Juan Daniel & Cordova, Jacqueline & García-Juárez, Francisco & Romero-Lozanía, José & Huevo, Maria & Milanes-Lizarraga, Guadalupe & Páez-Zayas, Víctor & Chávez-García, Luis & Juárez-León, Oscar & Toapanta-Yanchapaxi, Liz & Sanchez-Avila, J. & García-Juárez, Ignacio. (2020). CHANGING TRENDS IN ETIOLOGY-BASED CHRONIC LIVER DISEASE FROM 2000 THROUGH 2019 IN MEXICO: MULTICENTER STUDY. *Hepatology*. 72. 383A-384A. 10.1002/hep.31579.
- Gonzalez-Chagolla, A., Olivas-Martínez, A., Ruiz-Manriquez, J., Servín-Rojas, M., Kauffman-Ortega, E., Chávez-García, L.C., Juárez-León, Ó.A., Córdova-Gallardo, J., Díaz-García, J.D., González-Huevo, M.S., Milanés-Lizarraga, G., Páez-Zayas, V.M., Castillo-Barradas, M., Cobos-Quevedo, O.D., García-Juárez, F.I., Romero-Lozanía, J.A., Toapanta-Yanchapaxi, L.N., Sánchez-Ávila, J.F., Avila-Rojo,

J.A., Bonilla-Salas, A., Dirthurbide-Hernández, M., Ruiz, I., Valenzuela-Vidales, A.K., & García-Juárez, I. (2022). Cirrhosis etiology trends in developing countries: Transition from infectious to metabolic conditions. Report from a multicentric cohort in central Mexico. *The Lancet Regional Health - Americas*.