



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

TESIS DE POSGRADO

**GRADO DE REGRESIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES
CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC LUEGO DE SER TRATADOS
CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA
DR. JOSE RENIERY LAZO MUÑOZ**

**ASESOR DE TESIS
DR. JOAQUÍN MORENO MORENO**

**ASESOR METODOLÓGICO
DR. MIGUEL ÁNGEL SOLIS BRAVO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2024.



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

DR. EDUARDO LICEAGA



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"



DR. EDUARDO LICEAGA

Dra. María Luisa Hernández Medel.

Médico jefe del servicio de infectología.
Profesora titular del curso universitario de infectología.
Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Joaquín Moreno Moreno.

Médico adscrito del servicio de infectología.
Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga"

Asesor de tesis.

Dr. Miguel Ángel Solís Bravo.

Médico adscrito del servicio de infectología.
Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga"

Asesor Metodológico de tesis.

Dr. José Reniery Lazo Muñoz

Residente de segundo año de infectología.

Autor de tesis.

CONTENIDO

	Página
1. AGRADECIMIENTOS.....	2
2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	3
3. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
4. INTRODUCCIÓN.....	6
5. MARCO TEÓRICO.....	7
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
7. JUSTIFICACIÓN.....	13
8. HIPÓTESIS.....	14
9. OBJETIVOS.....	15
10. METODOLOGÍA.....	16
10.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
10.2 POBLACIÓN.....	16
10.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
10.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	17
10.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.....	18
10.6 PROCEDIMIENTO.....	23
9.6.1. FLUJOGRAMA DE PROCEDIMIENTO.....	24
10.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26
12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	27
13. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	28
14. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS).....	29
15. RECURSOS NECESARIOS.....	30
15.1 RECURSOS HUMANOS.....	30
15.2 RECURSOS MATERIALES.....	30
15.3 RECURSOS FINANCIEROS.....	30
16. RESULTADOS.....	31
17. DISCUSIÓN.....	42
18. LIMITACIONES.....	47
19. CONCLUSIONES.....	48
20. REFERENCIAS.....	49

1. AGRADECIMIENTOS

A mi familia que ha sido pilar fundamental en este proceso y en todos los que han involucrado un aspecto formativo desde la índole académica y otros rubros para mi formación personal. A mi madre Doris Muñoz quien con sus consejos y orientación me han permitido alcanzar todas mis metas y forjar un carácter distintivo en mi vida cotidiana. A mis amigos en Honduras que con su motivación han logrado impulsar mi espíritu de crecimiento. A Carlos siempre presente en este y otros procesos; singular y genuino en su apoyo. A mis profesores en México que me han demostrado y enseñado la dedicación, la experticia y la pasión por las enfermedades infecciosas y a cada una de las personas del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga que contribuyeron en mi etapa de entrenamiento como infectólogo. Un agradecimiento infinito y especial a mis asesores: Dr. Moreno su motivación me inspiró en este proceso y al Dr. Solís ejemplo irrestricto del rigor académico.

2. GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **VHC: VIRUS HEPATITIS C.**
- **VHB: VIRUS HEPATITIS B.**
- **VHA: VIRUS HEPATITIS A.**
- **VIH: VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.**
- **RSV: RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.**
- **AAD: ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.**
- **APRI: ÍNDICE RELACIÓN ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y PLAQUETAS.**
- **FIB-4: ÍNDICE DE FIBROSIS HEPÁTICA 4.**
- **ELF: ÍNDICE DE FIBROSIS HEPÁTICO MEJORADO.**
- **AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA.**
- **ALT: ALANINO AMINOTRANSFERASA.**
- **IMC: ÍNDICE DE MASA CORPORAL.**
- **Kg: KILOGRAMOS.**
- **Mts: METROS.**
- **Kpa: KILOPASCAL.**
- **Kb: KILOBASES.**
- **HSH: HOMBRE QUE TIENE SEXO CON HOMBRE.**
- **INSTI: INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE LA CADENA DE INTEGRASA.**
- **OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.**
- **FDA: ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS.**

GRADO DE REGRESIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC LUEGO DE SER TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

3. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1989 es un flavivirus; de ARN monocatenario en sentido positivo, se clasifica en siete genotipos y otros subtipos; la prevalencia global aproximadamente es 1.6%. Con los nuevos antivirales de acción directa con características pangénóticas y bajo perfil tóxico, la epidemiología ha cambiado; ahora es una enfermedad curable y con tratamiento se reduce la posibilidad de avanzar a estadios de enfermedad hepática crónica o hepatocarcinoma; logrando la respuesta viral sostenida. **Justificación:** múltiples estudios demuestran que los nuevos antivirales de acción directa pueden generar la regresión de la enfermedad hepática crónica y en algunas cohortes escalas como FIB-4 y APRI han sido utilizadas para determinar la regresión de la fibrosis. **Objetivo:** Este protocolo de investigación tuvo como propósito caracterizar la regresión de la enfermedad hepática en los pacientes con infección crónica por virus hepatitis C; las características demográficas, las manifestaciones hepáticas y extrahepáticas de la infección y factores relacionados a la regresión de la fibrosis hepática. **Metodología:** Se obtuvo la información de los expedientes clínicos de los pacientes con infección crónica por virus hepatitis C, en la consulta externa de infectología; en aquellos que hayan recibido tratamiento con nuevos antivirales de acción directa, en este centro hospitalario, en mayores de 18 años y que hayan completado el régimen de tratamiento y con variables de interés para el estudio cuyo análisis será descriptivo así como análisis estadístico comparando los resultados de escalas como APRI y FIB-4 como indicadores de fibrosis hepática antes del tratamiento y después de lograr la respuesta viral sostenida. **Resultados:** El 94.2% de los pacientes analizados lograron la respuesta viral sostenida. La media de edad fue de 54 años, 60% correspondía al sexo masculino y con IMC medio de 26.41 kg/mt². El 34.2% de la población presentó datos de cirrosis. Se comprobó la

diferencia de valores medios antes y después del tratamiento con resultados significativos para cada una de las escalas APRI y FIB-4 evidenciando regresión de la fibrosis hepática luego de la respuesta viral sostenida. **Conclusiones:** este como otros estudios que se han realizado demuestran el éxito y el porcentaje de curación de la infección crónica por VHC con los nuevos antivirales de acción directa inclusive en poblaciones con diferentes comorbilidades u otras coinfecciones, así como la regresión de la fibrosis y la enfermedad hepática que puede demostrarse con escalas no invasivas de bajo costo como APRI y FIB-4. **Limitaciones y Recomendaciones:** la naturaleza retrospectiva del estudio y el monitoreo irregular de la población posterior a la respuesta viral sostenida no permitieron realizar otros análisis estadísticos. Realizar otras líneas de investigación con evaluaciones pre y post tratamiento estandarizadas pueden brindar mayor aporte académico y científico sobre el impacto de la cura de la infección crónica por el VHC en la enfermedad hepática.

Palabras clave:

Virus Hepatitis C; Antivirales de acción directa, Regresión del grado de fibrosis.

4. INTRODUCCIÓN

La Infección crónica por VHC, representa una carga importante para la salud pública, a pesar de los avances en los esquemas de tratamiento. Se estima que es la principal causa de trasplante hepático en Estados Unidos ⁽¹⁾. Se ha tratado de correlacionar la regresión de la enfermedad hepática con la respuesta viral sostenida; inclusive previo a la introducción de los AAD ⁽²⁾. Los nuevos AAD pangenotípicos generaron una revolución en el tratamiento de la infección crónica por VHC; siendo introducidos y aprobados por la FDA en 2016^(3,6). Se estima que el 85% de los infectados con VHC desarrollan enfermedad crónica, por otro lado, la OMS reporta aproximadamente 0.39 millones de muertes globalmente secundarias a complicaciones relacionadas con cirrosis descompensada por VHC ⁽⁴⁾. Los esfuerzos por reducir y disminuir la carga de la enfermedad inclusive con metas establecidas por la OMS para la erradicación de la infección para el año 2030, para lo cual nuevas políticas proponen estrategias para diagnósticos oportunos en el punto de atención e iniciar el tratamiento de forma precoz generando un impacto en la regresión del daño hepático establecido ⁽⁵⁾. El virus es heterogéneo desde el punto de vista filogenético con genotipos del 1 al 7 y con distribución mundial diversa, lo cual hoy en día se ha solventado con los esquemas pangenotípicos. Es un flavivirus del género hepacivirus y con un tamaño de 45-65 nanómetros, así como un genoma de aproximadamente 9.6 Kb ⁽⁶⁾. Es de mencionar que la cronicidad de la infección se define como la persistencia de la carga viral luego de seis meses de la infección inicial, de los que desarrollan cronicidad 20 a 30% presentaron cirrosis ⁽⁷⁾. En la actualidad múltiples recomendaciones basadas en guías de manejo o estudios observacionales describen métodos invasivos y no invasivos para determinar la fibrosis hepática antes del tratamiento con AAD y luego de la respuesta viral sostenida. La elastografía es una herramienta de mucha utilidad. Davidov y colaboradores en su estudio en Israel en 2021 describen una regresión de la fibrosis en 56% de los pacientes a través de métodos basado en elastografía ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, existen otras escalas para el seguimiento de la regresión de la fibrosis de la cuales APRI y FIB-4 se han descrito y validado en múltiples ensayos ^(3,27,28,29,30).

5. MARCO TEÓRICO

El virus de la hepatitis C fue descrito e identificado por primera vez en 1989, esta enfermedad viral hepatrópica es capaz de producir fibrosis hepática en diversos grados, cirrosis e inclusive hepatocarcinoma en aquellos pacientes con infección crónica de la misma. Sin embargo, es de mencionar que la historia natural de esta enfermedad ha presentado un giro drástico e inesperado e inclusive un impacto en la salud pública con la instauración de tratamientos altamente eficaces y curativos. En la evolución de la historia de esta enfermedad en los últimos años se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas y hoy en día se disponen de nuevos antivirales de acción directa que representan una cura para la infección. Generando un cambio para más de 70 millones de personas globalmente que viven con infección crónica por el virus hepatitis C ⁽⁵⁾.

El virus de la hepatitis C es un virus de ARN de una sola cadena de sentido positivo hepatotrópico perteneciente a la familia Flaviviridae ⁽⁹⁾, que causa hepatitis aguda y crónica y se estima que aproximadamente entre el 50-80% de la población que desarrolla una infección aguda progresa a una infección crónica ^(6,9). La infección crónica por VHC produce eventos fisiopatológicos que finalmente desencadenan lesión hepática progresiva y está consecuentemente puede resultar en cirrosis y complicaciones asociadas, incluyendo enfermedad hepática descompensada y carcinoma hepatocelular ⁽²⁶⁾. La entrada viral desempeña un papel fundamental en el ciclo de replicación, así como en el tropismo hepatocitario del VHC ⁽⁹⁾.

A nivel mundial, entre 64 y 103 millones de personas están infectadas crónicamente, datos que pueden variar según la prevalencia regional. Según datos de la Organización Mundial de la Salud aproximadamente cinco millones de personas viven con infección crónica en el continente americano. Es notable resaltar que la mayor carga de morbilidad se encuentra en el mediterráneo oriental con doce millones de personas. En México algunos estudios mencionan que la prevalencia

nacional de anticuerpos contra VHC es de 0.38% en población mayor a 20 años y 14.9% de esta población tuvo presencia de ARN viral en sangre ⁽³¹⁾.

Los principales factores de riesgo para esta infección son: el uso de drogas inyectables y los procedimientos médicos poco estériles en países con alta prevalencia del VHC ⁽⁶⁾. Sin embargo, se han descrito otros factores de riesgo en relación con prácticas sexuales, privación de libertad e inclusive transfusiones de hemoderivados predominantemente en regiones de alta prevalencia ^(5,6).

El tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C se puede dividir en dos etapas: la era basada en interferón/ribavirina y posteriormente los antivirales de acción directa. Inicialmente los esfuerzos terapéuticos contra el VHC estuvieron determinados por esquemas basados en interferón con menor porcentaje de curación y mayor proporción de efectos adversos. Posteriormente con el desarrollo de nuevos esquemas antivirales de acción directa que curan la infección crónica por VHC en un porcentaje superior al 95% incluso hoy en día en grupos de pacientes que en el pasado representaban un reto terapéutico ⁽¹³⁾.

La hepatitis C es una de las principales causas de cirrosis en Estados Unidos al igual que en otras regiones del mundo, siendo la infección por hepatitis C y la descompensación hepática una de las principales causas de trasplante hepático ⁽¹³⁾. La historia natural de la infección se caracteriza por hepatotropismo y linfotropismo del virus lo cual se caracterizó desde las primeras descripciones del ciclo de replicación viral hasta la completa comprensión del ciclo de este virus en 2005 ⁽⁹⁾. El hepatotropismo representa los riesgos de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular como todas las hepatitis crónicas. El linfotropismo se caracteriza por la replicación del virus dentro de las células B y explica la detección de crioglobulinemia en aproximadamente la mitad de los pacientes infectados ⁽¹³⁾.

La investigación molecular y virológica sobre el VHC ha desenredado componentes críticos del complejo ciclo de vida del virus, lo que ha contribuido en gran medida al

desarrollo de antivirales de acción directa altamente eficaces. Estos fármacos proporcionan una cura para el VHC en la mayoría de las personas tratadas⁽¹⁴⁾. Entre enero de 2011 y noviembre de 2016, la FDA en Estados Unidos aprobó diez terapias y otras dos en Japón. La experiencia clínica del mundo real ha confirmado los resultados de varios ensayos clínicos de los antivirales de acción directa. Los estudios han incluido pacientes infectados con todos los genotipos del VHC y con enfermedad hepática avanzada^(14,24). Así como otras características de poblaciones en diferentes cohortes que incluyen enfermos renales crónicos o coinfectados en donde los resultados son similares. Tal fue el impacto de estas terapias con antivirales de acción directa que hoy en día son el tratamiento de primera línea en todas las guías de manejo de infección crónica por virus hepatitis C.

El punto final de la terapia antiviral exitosa es lograr la respuesta virológica sostenida. La respuesta virológica sostenida se ha asociado con la detención de la progresión de la enfermedad y mejoras en la calidad de vida y la reducción de complicaciones relacionadas con el hígado y el riesgo de carcinoma hepatocelular^(1,3). La fibrosis hepática puede ser reversible después de la resolución temprana de la infección por el virus hepatitis C. A pesar de la notable eficacia de los antivirales de acción directa utilizados actualmente para erradicar el virus de la hepatitis C en más del 95 % de los casos, esto no significa una cura de la fibrosis o cirrosis en etapa tardía⁽⁴⁾. Se ha postulado que: estas terapias que presentan excelentes perfiles de seguridad, la potente eficacia y escasas interacciones farmacológicas niegan la necesidad de un seguimiento intensivo del tratamiento o al finalizar el mismo⁽⁵⁾. La coinfección crónica por el virus de la hepatitis C es común en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana y se asocia con una progresión más rápida de la fibrosis hepática y el desarrollo de una enfermedad hepática terminal. La fibrosis hepática en el período previo al tratamiento contra el VHC y después de la erradicación del VHC no se comprende bien⁽⁸⁾. Annelys Roque Gardner y colaboradores en una cohorte de coinfección de VIH y VHC encontraron regresión en la escala APRI y FIB-4 luego del tratamiento con antivirales de acción directa⁽¹⁶⁾.

Es difícil determinar los factores que impactan en la efectividad del tratamiento contra la infección crónica por VHC dados los regímenes de tratamiento y variabilidad en el seguimiento y monitoreo de los pacientes luego de la respuesta viral sostenida. El bajo porcentaje de fracaso del tratamiento observado en los estudios contribuyen de igual forma en dicho aspecto para correlacionar con el grado de regresión de fibrosis hepática ⁽¹⁷⁾.

La fibrosis puede retroceder posterior a alcanzar la respuesta viral sostenida, tanto en modelos experimentales como en enfermedades hepáticas humanas en diferentes grados de afectación ⁽⁴⁾. Tradicionalmente y desde el punto de vista conceptual la progresión de la fibrosis se describe como lineal a través del tiempo y directamente proporcional a los años de infección crónica por VHC, así como otros factores, se clasifica usualmente en estadios del 0 hasta el 4 en escalas utilizadas en los sistemas de clasificación típicos. Sin embargo, hoy en día se considera que esta afirmación es excesivamente simplificada y se sabe que la progresión de la fibrosis está relacionada con el avance de la enfermedad y otros factores que conllevan hacia estadios más avanzados ^(4,18). La tasa de progresión del VHC se ha asociado con una serie de factores que incluyen el índice de masa corporal, la enfermedad del hígado graso alcohólico o no alcohólico concurrente, la diabetes, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana y otros determinantes genéticos ⁽¹⁸⁾. Los ensayos clínicos que se conocen no han conceptualizado de forma homogénea la regresión de la fibrosis sin embargo se han realizado estudios invasivos y no invasivos para determinar el retroceso de la afectación hepática luego de la respuesta viral sostenida. Los marcadores no invasivos de fibrosis hepática, como la relación aspartato aminotransferasa/plaquetas, el índice de fibrosis-4 para fibrosis hepática y la elastografía transitoria, se han convertido en el nuevo estándar de oro para evaluar el estadio de fibrosis en personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C con o sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana antes de comenzar la terapia contra el VHC y cuyas herramientas son utilizadas para caracterizar adecuadamente el estadio de fibrosis en los pacientes previamente a recibir tratamiento con antivirales de acción directa. Sin embargo,

algunos autores mencionan un punto de no retorno con severa afectación de la arquitectura hepática inclusive luego de la respuesta viral sostenida ^(4,19).

Según las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, la biopsia hepática ahora se reserva sólo para casos en los que existe incertidumbre o etiologías potencialmente adicionales ⁽¹⁹⁾. Curiosamente, se ha demostrado que la regresión de la fibrosis continúa incluso años después de la erradicación viral; sin embargo, la regresión de la fibrosis se documentó principalmente poco después del final del tratamiento ⁽⁴⁾. Se menciona que pocos pacientes son sometidos a biopsia hepática posterior a erradicar la infección por VHC lo que en parte dificulta caracterizar adecuadamente la dinámica de regresión de la fibrosis hepática. Por otro lado, el concepto de regresión de fibrosis no se ha esclarecido completamente ya que este puede abarcar determinantes que van relacionados con la reducción en el contenido de fibrosis u otros componentes vasculares o incluso en el colágeno hepático o nódulos que no se conoce a precisión la dinámica de regresión, así como en enfermedad avanzada como cirrosis descompensada. Se menciona que la regresión de la fibrosis puede ocurrir en población con diferentes características de tal forma que se espera que algunos pacientes presentan regresión mínima y otros regresión pronunciada ⁽¹⁹⁾. Múltiples herramientas han sido utilizadas para describir estas determinantes de regresión algunos estudios han utilizado escalas de bajo costo, prácticas y no invasivas como APRI y FIB-4 para demostrar la regresión de la fibrosis ^(26, 27). La comprensión de que la constante replicación de VHC en los hepatocitos y la generación de citoquinas proinflamatorias contribuyen al estado de fibrosis es determinante. Varios estudios que han seguido pacientes hasta tres años posterior a la respuesta viral sostenida han determinado algún grado de regresión que puede extenderse hasta varios años después de la erradicación del virus, estos estudios han utilizado diversas herramientas para caracterizar la regresión tanto invasivas como no invasivas ⁽⁴⁾.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección crónica por el virus de la hepatitis C cambió su evolución clínica luego de la introducción de antivirales de acción directa; la Organización Mundial de la Salud adoptó una estrategia para alcanzar la eliminación de esta infección para el 2030. Aumentando el diagnóstico y el inicio del tratamiento. Actualmente la disponibilidad de nuevos antivirales de acción directa ha revolucionado la historia natural de esta infección. Sin embargo, existen todavía brechas en relación con el diagnóstico oportuno y subsecuentemente el inicio del tratamiento. México presenta una prevalencia de infección crónica de virus hepatitis C similar a otras regiones del mundo. Con los nuevos tratamientos antivirales de acción directa; pangenotípicos la respuesta viral sostenida luego de 12 semanas de tratamiento alcanza un porcentaje de más del 95%. Es determinante establecer la relación entre el inicio del tratamiento; el grado de fibrosis y la regresión de esta luego de instaurado y finalizado el tratamiento a través de métodos no invasivos y escalas pronósticas; así como las diferencias que pueden surgir en cuanto a las características demográficas de la población y el impacto con otras comorbilidades. No existen estudios metodológicamente homogéneos en el grado de regresión de fibrosis en pacientes tratados con antivirales de acción directa. Por lo anteriormente expuesto describir el comportamiento en cuanto al grado de regresión de la fibrosis y la evolución de la enfermedad hepática en aquellos pacientes con etapas avanzadas de la misma, con escalas pronósticas no invasivas al finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa; así como los desenlaces clínicos luego de alcanzar la respuesta viral sostenida, es prioritario para generar nuevas líneas de investigación.

7. JUSTIFICACIÓN

La infección crónica por virus hepatitis C es un problema de salud pública que inclusive hoy en día representa una alta carga de morbilidad en relación con el desarrollo de enfermedad hepática crónica o hepatocarcinoma al no ser tratada oportunamente. Es de mencionar que en consonancia con la evidencia científica sobre la variabilidad de la regresión de la fibrosis en diferentes poblaciones es relevante enfatizar el adecuado seguimiento de los pacientes tratados con antivirales de acción directa luego de finalizar el tratamiento para establecer la evolución de la enfermedad hepática en los casos de enfermedad avanzada. No se ha establecido una definición exacta de grado de regresión de fibrosis o clínicamente significativa, sin embargo, el uso de escalas no invasivas utilizadas antes y después de la instauración del tratamiento; contribuyó a determinar en el impacto de realizar cribados oportunos para diagnósticos precoces de infección crónica por virus hepatitis C y la instauración y accesibilidad del tratamiento en este y otros entornos, así como el seguimiento integral de los pacientes luego de finalizar el tratamiento.

8. Hipótesis

Se evaluarán los expedientes de pacientes con infección crónica por Virus Hepatitis C; que hayan completado un esquema de tratamiento basado en antivirales de acción directa, teniendo como variables dependientes la respuesta viral sostenida; como variable independiente la infección crónica por virus hepatitis C.

Se propone que: Si la respuesta viral sostenida tras el tratamiento antiviral de acción directa para el virus hepatitis C se asocia a regresión de la fibrosis se espera encontrar una reducción al menos del 50% en APRI y FIB 4 en esta población después de finalizar el tratamiento.

9. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar a través de escalas no invasivas la regresión de la fibrosis hepática, así como la respuesta viral sostenida; en pacientes adultos del servicio de infectología del Hospital General de México; Dr. Eduardo Liceaga.

Objetivos específicos:

1. Enumerar las características demográficas de la cohorte de Infección crónica por VHC en el servicio de infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
2. Enumerar las manifestaciones extrahepáticas de infección crónica por VHC; en el servicio de infectología del Hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
3. Describir las características clínicas, factores de riesgo y comorbilidades en infección crónica por VHC; en el servicio de infectología del Hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
4. Determinar las diferencias entre los coinfectados por VHC/VIH y mono infectados en la regresión de la fibrosis hepática.
5. Enumerar los efectos adversos relacionados con el tratamiento antiviral contra el VHC.
6. Describir el tiempo entre el diagnóstico de VHC crónica y el inicio del tratamiento de antivirales de acción directa.

10. METODOLOGÍA

10.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

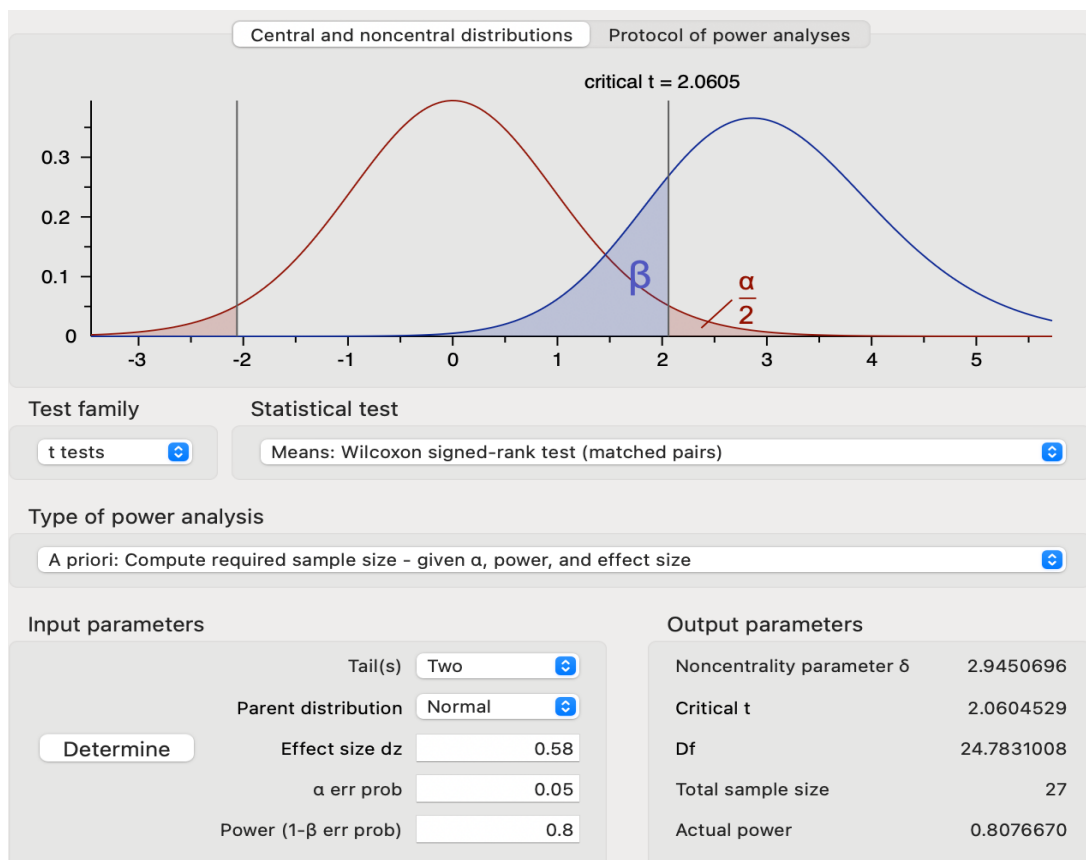
El diseño de estudio para este protocolo fue observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Con los pacientes diagnosticados con infección crónica por virus hepatitis C y tratados mediante nuevos antivirales de acción directa en el periodo comprendido de marzo de 2019 hasta junio de 2024.

10.2. POBLACIÓN

Se utilizaron los expedientes clínicos de pacientes atendidos en la consulta externa de infectología unidad 405 del Hospital General de México con diagnóstico de infección crónica por virus hepatitis C confirmada mediante carga viral y que hayan sido tratados con antivirales de acción directa y con posterior evaluación en consulta externa al finalizar la terapia antiviral.

10.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se calculó con el programa G*Power, basado en el estudio: “Low-Cost Predictors for Liver Function and Clinical Outcomes after Sustained Virological Response in Patients with HCV-Related Cirrhosis and Thrombocytopenia” de Sesil et al; que reporta un valor de Z para FIB-4 de 5.56 con prueba de rangos con signo de Wilcoxon; se calculó a través de la fórmula de Rosenthal un tamaño del efecto de 0.58; con un α error probable de 5% y poder estadístico del 80% se obtiene una muestra total de 27 pacientes, considerando un 20% de pérdidas, se calcula una muestra de 33 pacientes.



10.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN: INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico documentado con carga viral y serología para VHC.
- Edad mayor o igual a 18 años.
- Escalas de progresión de la enfermedad APRI, FIB-4.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no completaron el esquema de tratamiento de antivirales de acción directa.
- Pacientes en cuyo seguimiento no se pudo clasificar la fibrosis hepática antes o después del tratamiento antiviral de acción directa.

Criterios de eliminación:

- Expediente clínico con información incompleta.

10.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.

TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES				
Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento.	Años	Cuantitativa	0. 18-30 años. 1. 31-40 años. 2. 40-50 años. 3. Mayor de 50 años.
Sexo	Condición del paciente de acuerdo con el género.	Hombre Mujer	Cualitativa Nominal.	0. Hombre 1. Mujer 2. Transexual. 3. Otros.
Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	No aplica	Cualitativa Nominal.	0. Diabetes mellitus tipo 2. 1. Obesidad. 2. Hipertensión arterial. 3. Dislipidemia 4. Enfermedad Renal. 5. Esteatosis hepática. 6. Carcinoma hepatocelular. 7. Otras.
Peso	Mide la masa corporal total de un individuo.	Kg.	Cuantitativa Discreta.	Kilogramos.
Talla	Altura que tiene un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en posición de pie.	Mts.	Cuantitativa Discreta.	Metros.
Historia de consumo de alcohol.	Cualquier deterioro en el funcionamiento físico, mental o social de una persona, cuya	No aplica	Cualitativa. Dicotómica.	0. Si 1. No

	naturaleza permita inferir razonablemente que el alcohol es una parte del nexo causal que provoca dicho trastorno.			
Historia de uso de drogas intravenosas	Administración en algún momento de la vida de drogas consideradas ilegales por vía intravenosa.	No aplica	Cualitativa Dicotómica.	0. Si 1. No
Transfusión de hemoderivados.	Transferencia de productos sanguíneos de un donador a un receptor en algún momento de la vida.	No aplica	Cualitativa Dicotómica.	0. SI 1. NO
Tatuajes o perforaciones.	Antecedente de ser portador de tatuajes o perforaciones realizadas en cualquier área corporal.	No aplica.	Cualitativa Dicotómica.	0. SI 1. NO
Privación de libertad.	Antecedente de pena impuesta por un juez o tribunal como consecuencia de un proceso penal y que consiste en quitar su efectiva libertad personal ambulatoria.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Prácticas sexuales de tipo HSH.	Antecedente de prácticas sexuales receptivas o insertivas hombre con hombre.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO

Manifestaciones extrahepáticas.	Presencia de manifestaciones clínicas no hepáticas relacionadas con la infección crónica por VHC.	No aplica.	Cualitativa Nominal.	0. Vasculitis. 1. Linfoproliferativas. 2. Enfermedad renal crónica. 3. Diabetes mellitus tipo 2. 4. Eventos cardiovasculares. 5. Otras.
Coinfecciones asociadas.	Enfermedades de transmisión sexual diagnosticadas durante la atención y seguimiento del paciente.	No aplica	Cualitativa Nominal.	0. VIH 1. VHB 2. Otras
Tratamiento Recibido.	Esquema de tratamiento recibido a base de antivirales de acción directa.	No aplica	Cualitativa Nominal.	0. Glecaprevir/Pibrentasvir 1. Sofosbuvir/Velpatasvir 2. Ledipasvir/Sofosbuvir. 3. Ribavirina con antivirales de acción directa.
Efectos adversos.	Eventos clínicos no deseados relacionados al tratamiento antiviral de acción directa.	No aplica.	Cualitativa Nominal.	0. Disnea. 1. Cefalea. 2. Síntomas gastrointestinales. 3. Fatiga. 4. Anemia.
Tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento.	Tiempo transcurrido entre la instauración del tratamiento y el diagnóstico de VHC.	Años	Cuantitativa Continua.	0. 1 año. 1. 1-3 años. 2. Más de 3 años.
APRI	Método estimado para determinar la gravedad de la fibrosis hepática.	Puntos.	Cuantitativa Continua.	0. Menor a 0.5. 1. 0.5-1.5. 2. Mayor a 1.5.
CHILD PUG	Evaluación pronóstica en los pacientes con diagnóstico de cirrosis.	Puntos	Cuantitativa Continua.	0. 5-6 1. 7-9 2. 10-15

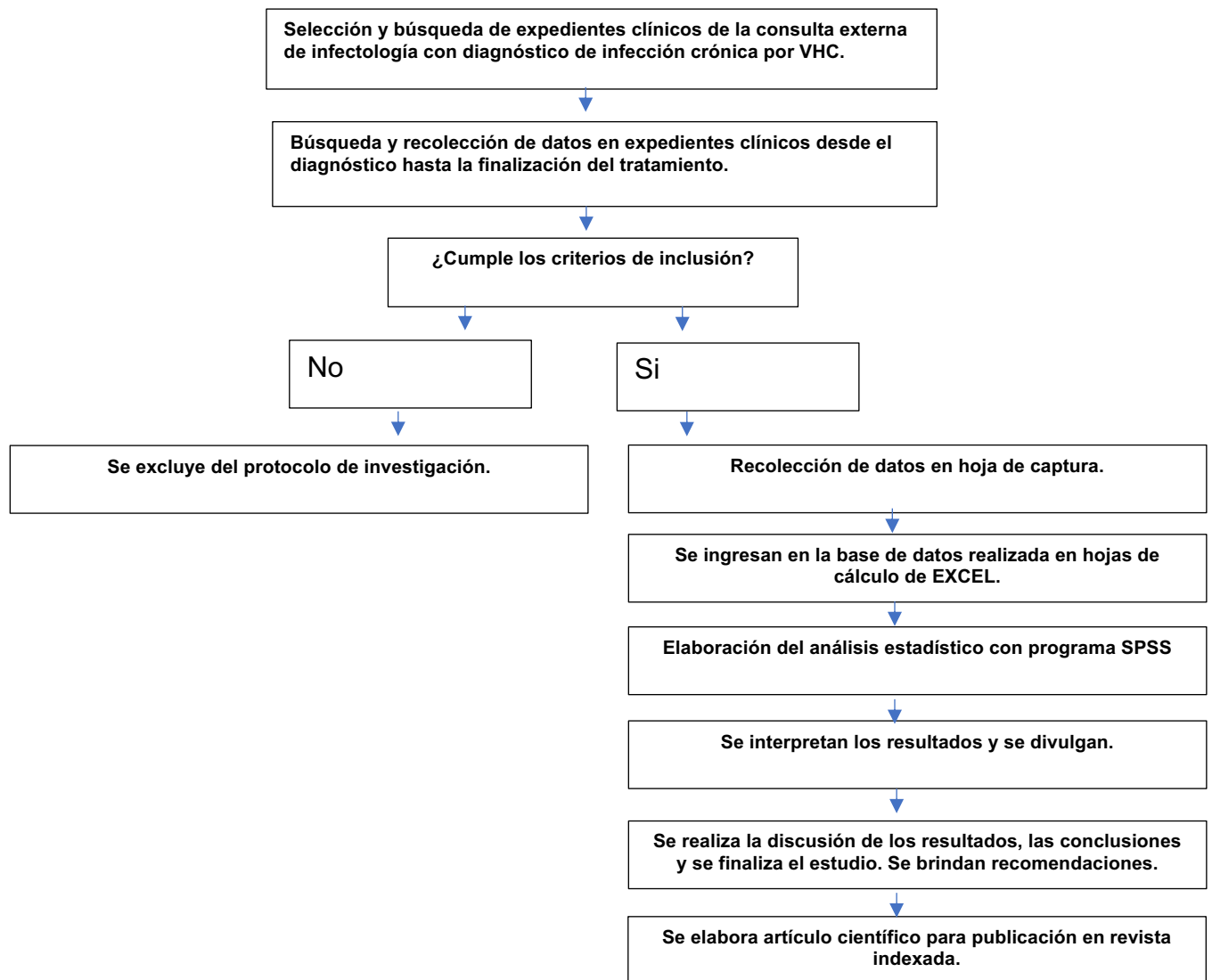
FIB-4	Método estimado para determinar la presencia y el grado de fibrosis hepática.	Puntos.	Cuantitativa Continua.	0. Menor de 1.45 1. 1.45-3.25 2. Mayor de 3.25
Plaquetas	Valor del recuento total de plaquetas en el estudio hematológico de biometría.	Plaquetas x10e3/uL	Cuantitativa Discreta.	Conteo total de plaquetas en número x10e3/uL
AST	Enzima hepática medida como el conteo total presente en sangre.	u/l	Cuantitativa Discreta.	Número absoluto en sangre expresado en u/l.
ALT	Enzima hepática medida como el conteo total presente en sangre.	u/l	Cuantitativa Discreta.	Número absoluto en sangre expresado en u/l.
BT	Valor total de bilirrubina en sangre resultado del total de bilirrubina directa e indirecta.	mg/dl	Cuantitativa Discreta.	Número absoluto en sangre expresado en mg/dl.
Albúmina	Proteína producida en el hígado que pasa posteriormente al torrente sanguíneo.	g/dL	Cuantitativa discreta.	Número absoluto en sangre expresado en g/dL.
INR	índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) es un tipo de cálculo que se basa en los resultados de las pruebas de tiempo de protrombina.	No aplica.	Cuantitativa discreta.	Valor absoluto.

Ascitis	Acumulación de líquido en el abdomen, concretamente dentro de la cavidad peritoneal.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Encefalopatía	Acumulación de toxinas sanguíneas por disfunción hepática que atraviesa la barrera hematoencefálica que condiciona manifestaciones neurológicas.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Sangrado digestivo producido por varices esofágicas.	Hipertensión portal que desencadena aumento de la presión variceal, ruptura de estas y consecuentemente sangrado digestivo.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Ultrasonido hepático.	Estudio no invasivo que caracteriza la arquitectura hepática y sus vasos sanguíneos.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Endoscopia digestiva alta.	Procedimiento invasivo que determina la presencia de varices esofágicas.	No aplica.	Cualitativa dicotómica.	0. SI 1. NO
Elastografía.	Método no invasivo para el diagnóstico de fibrosis hepática.	Kpa.	Cuantitativa Discreta.	Valor absoluto en Kilopascals.

10.6. PROCEDIMIENTO

Se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes clínicos de la consulta externa de infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C. El diagnóstico se realizó con serología y carga viral. Posteriormente se incluyó los expedientes desde el diagnóstico hasta la finalización del tratamiento con antivirales de acción directa. Recolectando los valores de las escalas no invasivas de fibrosis documentadas antes y después del tratamiento. Una vez recolectada la información y elaborada la base de datos se interpretó los resultados, se realizó la discusión contrastada con la información académica publicada en los últimos cinco años respecto a este tópico. Finalmente se brindaron conclusiones y recomendaciones. Se finalizó el protocolo de estudio y se divulgaron los resultados. Finalmente se elaborará el artículo científico para publicación en revista indexada.

10.6.1. FLUJOGRAMA DE PROCEDIMIENTO:



10.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De los resultados obtenidos se realizó análisis estadístico descriptivo. Para cada variable se calculó sus estadísticas descriptivas; se probó la normalidad de la distribución de variables utilizando la prueba de normalidad de Shapiro. Si la distribución fue normal, comparamos las medias de los grupos utilizando una prueba t pareada (prueba t de varianzas desiguales de Welch, que es una versión más robusta de la prueba t de Student); en caso contrario, utilizamos como alternativa la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN 2024.								
Actividad / Fecha	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Revisión bibliográfica								
Elaboración del protocolo de investigación.								
Presentación del protocolo de investigación al servicio de infectología.								
Presentación de protocolo a unidad de docencia.								
Recolección de datos.								
Análisis de datos.								
Revisión bibliográfica.								
Interpretación de resultados.								
Presentación de tesis.								
Elaboración de artículo para publicación en revista indexada.								

12. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El siguiente protocolo de investigación cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos como se ha estipulado en las diferentes recomendaciones internacionales y nacionales.

Esta investigación se rige en los principios éticos descritos en la declaración de Helsinki y verificada en múltiples asambleas. Así mismo dicho protocolo se alinea con lo dictado en la Ley General de Salud en sus artículos 96 a 103 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en sus artículos 13 y 14.

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo I, Artículo 17, párrafo I, se trata de una investigación sin riesgo. “...Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta...”

Finalmente, por tratarse de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo no existe riesgo para la población de estudio. Toda la información obtenida de los sujetos de estudio se obtuvo del expediente clínico de la consulta externa de infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, donde fue manejada con estricta confidencialidad y cuyo contenido solo lo conocieron los investigadores responsables del mismo. No existe conflicto de interés de ningún tipo.

13.RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Es un estudio que describió a los pacientes tratados con nuevos antivirales de acción directa en el contexto de la infección crónica por virus hepatitis C, para determinar el grado de afectación de la enfermedad hepática en el momento de la instauración del tratamiento y posteriormente a través de escalas predictoras para determinar la regresión de progresión de la fibrosis, estos datos serán parteaguas para otros estudios con la misma línea de investigación, así mismo se enfatizará a través de los resultados de la importancia de realizar un oportuno tamizaje diagnóstico, así como la clasificación adecuada del daño hepático y la disponibilidad de un tratamiento efectivo que cambia la historia natural de un proceso infeccioso que por años fue un problema grave de salud pública instaurado de forma inmediata al momento del diagnóstico; así como la relevancia del seguimiento y monitoreo luego de finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa. Así mismo al finalizar la investigación se sustentará la tesis de postgrado para obtener el grado de especialista en infectología.

14. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Para realizar el siguiente protocolo de investigación se dispuso de recursos humanos para revisión de los expedientes clínicos y realizar el análisis de los resultados; así como la asesoría metodológica y temática de los adscritos al servicio de infectología. Se contó con instrumental electrónico para realizar la base de datos y análisis estadístico. Recursos materiales: Expedientes clínicos del Archivo clínico de la consulta externa de infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Recursos financieros: este estudio no contó con patrocinios o recursos financieros.

15. RECURSOS NECESARIOS

11.1. RECURSOS HUMANOS: investigador principal y asesores metodológicos y temáticos.

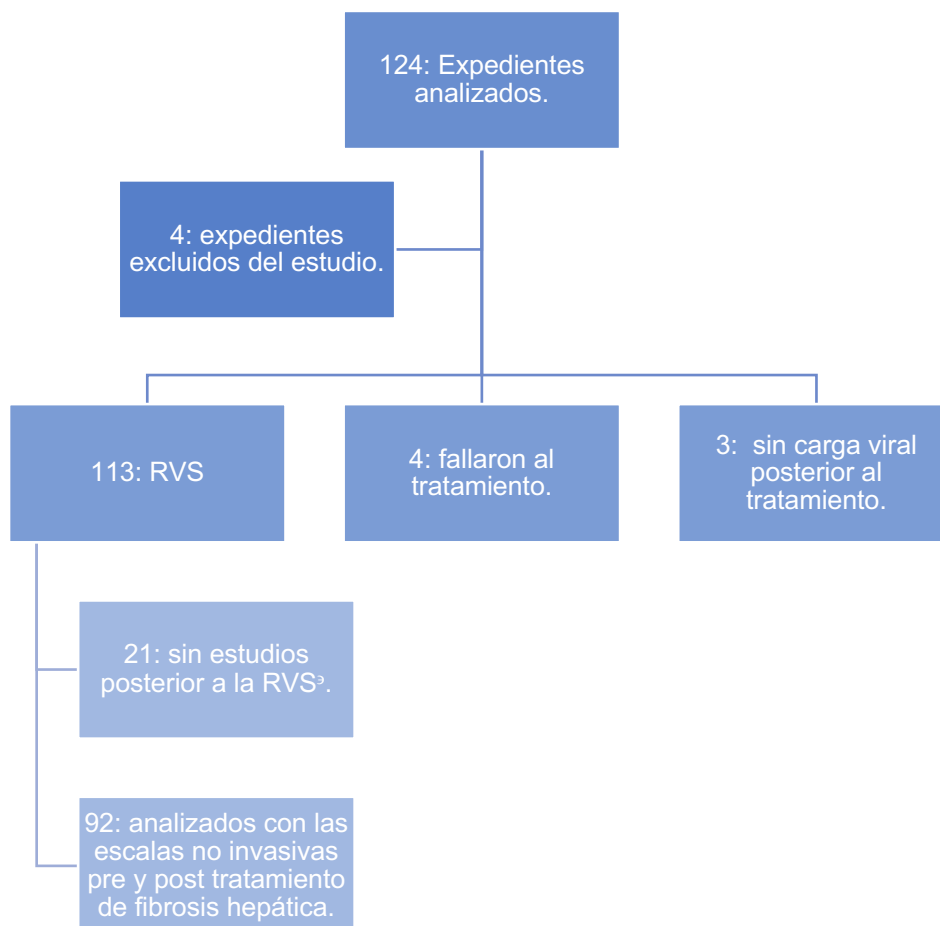
11.2 RECURSOS MATERIALES: Formato de captura de datos para el protocolo de estudio. Expediente físico y electrónico de pacientes diagnosticados con infección crónica por virus hepatitis C y tratados con antivirales de acción directa en la consulta externa de infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Computadora personal. Software IBM SPSS STATISTICS 29.

11.3 RECURSOS FINANCIEROS: no se requirieron.

16. RESULTADOS

Se analizaron un total de 124 expedientes clínicos de la clínica de hepatitis C del servicio de infectología de adultos del Hospital General de México Dr. “Eduardo Liceaga”, en un periodo comprendido de cinco años del 2019 hasta el 2024. De los cuales se excluyeron 4 expedientes que no completaron el seguimiento clínico durante el tratamiento con antivirales de acción directa por lo que se desconoce si completaron el tratamiento.

FIGURA 1: FLUJOGRAMA DE ANÁLISIS DE LOS CASOS.



⌘: Respuesta viral sostenida.

De los 120 expedientes analizados posteriormente e incluidos en el análisis estadístico; 92 cumplían con la información necesaria para determinar la regresión de la fibrosis con las escalas no invasivas (APRI y FIB-4). El 94.2% de los pacientes analizados lograron la respuesta viral sostenida, 3.3% fallaron al tratamiento y 2.5% completaron el tratamiento, pero no acudieron al seguimiento con la carga viral luego de finalizar el esquema de tratamiento. Finalmente 92 sujetos de estudio que completaron el tratamiento lograron la respuesta viral sostenida, contenían la información necesaria con estudios laboratoriales posterior a finalizar el esquema para contrastar las escalas pre y post tratamiento.

De los 120 pacientes en estudio se describieron las características demográficas y clínicas en el seguimiento inicial de pacientes no experimentados con antivirales de acción directa dichos resultados se detallan en la tabla 1; de los cuales es de mencionar que: la media de edad fue de 54 años, 60% correspondía al sexo masculino y con IMC medio de 26.41 kg/mt². En cuanto a las comorbilidades que fueron descritos en los pacientes que acudieron a la evaluación de seguimiento previo al inicio del tratamiento; cirrosis fue la más frecuente 34.2%, mientras que obesidad, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus estaban presentes en un 27.5%, 20.8% y 18.3% respectivamente. Comorbilidades relacionadas y que contribuyen a los cambios fibróticos hepáticos aunados a la infección crónica por VHC. Es de mencionar que de los pacientes estudiados ninguno fue diagnosticado con carcinoma hepatocelular previo al inicio del tratamiento y 35 pacientes no presentaron otra comorbilidad además de la infección crónica por VHC lo que corresponde al 29% de la población. En cuanto a las coinfecciones el 13.3% Vivían con VIH y 1.7% coinfectados con el virus hepatitis B; 2 de los pacientes en estudio concurren con VIH, infección crónica por VHB y VHC. En los primeros casos reclutados para iniciar el esquema de tratamiento a 42 de los pacientes les realizaron genotipo como parte de su abordaje siendo el genotipo 1a el más frecuente en un 19.2%. En cuanto a las manifestaciones clínicas 22.5% de los pacientes acudieron a la evaluación en la consulta externa sin manifestar ningún síntoma, sin embargo 15% presentaba varices esofágicas y de estos el 8.3%

sangrado digestivo manifiesto. En cuanto a manifestaciones extrahepáticas el 37.5% presentaba algún rasgo extrahepático, siendo diabetes mellitus o resistencia a la insulina en el 25% documentada en el seguimiento del paciente previo a iniciar el tratamiento. Se realizaron algunos estudios complementarios en los pacientes en seguimiento para caracterizar el daño hepático establecido por el VHC de los cuales 60.83% contaban con ultrasonido abdominal y de estos 22.5% presentaban datos de cirrosis y 39.2% contaban con FIBROSCAN de los cuales evidenciaron un valor de mediana y rango Intercuartil de elastografía de 10.80 (12.9) Kpa y 26.66% con endoscopia digestiva alta y de ellos 21 pacientes con presencia de varices esofágicas.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

VARIABLE	n: (120)
Edad	54.01 (± 13.327) *
Sexo:	
Masculino.	72 (60%)•
Femenino.	48 (40%)•
Peso (Kg)	68.946 (± 14.725) *
Talla (Mts)	1.6123 (± 0.1097) *
IMC ^y (kg/mt ²)	26.4097 (± 4.3212) *
COMORBILIDADES:	
Diabetes mellitus.	22(18.3%)•
Hipertensión arterial sistémica.	25(20.8%)•
Enfermedad renal crónica.	4(3.3%)•
Obesidad.	33(27.5%)•
Dislipidemia.	6(5%)•
Esteatosis hepática metabólica.	12(10%)•
Cirrosis.	41(34.2%)•
Consumo de Alcohol.	61(50.8%)•
COINFECCIONES:	
VIH.	16(13.3%)•
VHB.	2(1.7%)•

GENOTIPO	N:(42)
1 ^A	23(19.2%)•
1 ^B	11(9.2%)•
2 ^A	4(3.3%)•
3 ^A	2(1.7%)•
MANIFESTACIONES HEPÁTICAS	93 (77.5%)•
Varices esofágicas.	18(15%)•
Ictericia.	8(6.7%)•
Encefalopatía hepática.	4(3.3%)•
Ascitis.	8(6.7%)•
Sangrado digestivo por várices esofágicas.	10(8.3%)•
Asintomáticos.	27(22.5%)•
MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS	45(37.5%)•
Vasculitis.	2(1.7%)•
Diabetes mellitus.	30(25%)•
Enfermedades tiroideas.	11(9.2%)•
Manifestaciones renales.	2(1.7%)•
Otras.	11(9.2%)•
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	
ULTRASONIDO	73(60.83%)•
Sin datos de cirrosis.	22(18.3%)•
Cirrosis.	27(22.5%)•
Esteatosis.	21(17.5%)•
Hepatomegalia.	3(2.5%)•
ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	32(26.66%)•
Varices esofágicas.	21(17.5%)•
FIBROSCAN	47 (39.2%)•
ELASTANCIA (kPa)	10.80(12.9) ^Φ

γ: Índice de masa corporal.

* Media y (Desviación Estándar).

•Frecuencia y (Porcentaje).

kPa: Kilopascales.

Φ: Mediana y rango Intercuartil.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

VHB: Virus hepatitis B.

Se identificaron los factores de riesgo para la infección crónica por VHC. El 75.8% de los pacientes contaba con el antecedente de alguna intervención quirúrgica previa al diagnóstico de infección crónica por VHC y 49.2% recibió alguna transfusión de hemoderivados previo al diagnóstico. El 14.2% fue usuario de drogas intravenosas como factor establecido para la infección crónica por VHC. El 1.7% de los pacientes no tenían un factor de riesgo identificado para la infección crónica por el VHC. El resto de los factores identificados se detallan en la tabla 2.

TABLA 2: FACTOR DE RIESGO ASOCIADO A INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.

FACTOR DE RIESGO	n: (120)
Procedimientos médicos previos.	91 (75.8%)*
Transfusiones.	59(49.2%)*
Uso de drogas intravenosas.	17(14.2%) *
Tatuajes.	29(24.2%)*
Perforaciones.	14(11.7%)*
HSH ^α	20 (16.7%)*
Privación de libertad.	1(0.8%)*
Factor de riesgo no identificado.	2 (1.7%)*

*Frecuencia y (Porcentaje).

^αHombre que tiene sexo con hombre.

La totalidad de los pacientes en estudio recibieron tratamiento con antivirales de acción directa para la infección crónica por VHC. Es de mencionar que la mediana de tiempo entre el diagnóstico de la infección crónica y el inicio del tratamiento con AAD fue de un año con un rango Intercuartil de 2 años. El 86.7% de los pacientes recibió tratamiento con el esquema: sofosbuvir/velpatasvir. Es de mencionar que 5.8% recibieron tratamiento contra la infección crónica por VHC previo a la era de los antivirales de acción directa con fracaso al mismo basado en regímenes de interferón o ribavirina. En cuanto a los efectos adversos reportados el 32.5% de los pacientes manifestó algún efecto asociado al tratamiento. La cefalea fue el efecto más reportado en un 16.7% y 7.5% de los pacientes reportaron otros efectos como manifestaciones dermatológicas o neuropatías. Es de destacar que ningún paciente del estudio abandonó el tratamiento en relación con la presencia de efectos

adversos reportados. Finalmente, el 94.5% lograron la respuesta viral sostenida; sin embargo, es de mencionar que 2.5% de los pacientes que completaron el tratamiento con antivirales de acción directa no continuaron su seguimiento y se desconoce si lograron la respuesta viral sostenida ya que no se realizaron carga viral posterior al tratamiento. El resto de los esquemas utilizados en el seguimiento de los pacientes y los efectos adversos documentados se describen en la tabla 3.

TABLA 3: TRATAMIENTO ESTABLECIDO Y FACTORES ADVERSOS RELACIONADOS.

VARIABLE	VALOR
TIEMPO ENTRE EL DIAGNOSTICO Y EL TRATAMIENTO. (años)	1 (2) ^Φ
ESQUEMA DE TRATAMIENTO.	
AAD [∘] /Ribavirina.	3(2.5%) [•]
Glecaprevir/Pibrentasvir.	8(6.7%) [•]
Sofosbuvir/Velpatasvir.	104(86.7%) [•]
Sofosbuvir/Ledipasvir.	5(4.2%) [•]
TRAMIENTOS PREVIOS A LOS AAD [∘] .	
Ribavirina/Interferón.	7(5.8%) [•]
EFFECTOS ADVEROS.	39(32.5%) [•]
Cefalea.	20(16.7%) [•]
Fatiga.	17(14.2%) [•]
Gastrointestinales.	10(8.3%) [•]
Disnea.	4(3.3%) [•]
Otros.	9(7.5%) [•]
RVS ^³	113(94.2%) [•]
Falla al tratamiento.	4(3.3%) [•]

Φ: Mediana y rango Intercuartil.

•: Frecuencia y (porcentaje).

∘: Antivirales de acción directa.

³: Respuesta viral sostenida.

En cuanto a los estudios laboratoriales relevantes previo al tratamiento es de mencionar que el valor de ALT (U/L) fue de 58.5 (66.8),^Φ el de AST (U/L) fue de 53.5 (68.8) ^Φ y finalmente el valor de las plaquetas (10⁹/L) fue de 179.5 (124) ^Φ resaltando la necesidad de estos estudios de laboratorio para realizar la medición de escalas no invasivas y determinar el grado de fibrosis hepática previo al tratamiento con un valor de APRI de 0.95 y de FIB-4 de 2.34 cuyo valor de ambas escalas representa fibrosis significativa presente en los pacientes previo al inicio del tratamiento. De los pacientes catalogados como cirróticos el 42.5% fue clasificado como Child Pugh A. El resto de los estudios solicitados previo al tratamiento se describen en la tabla 4.

TABLA 4: ESTUDIOS DE LABORATORIO Y ESCALAS DE FIBROSIS HEPÁTICA PREVIO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

VARIABLE	VALOR
ALT(U/L) n: 120	58.5 (66.8) ^Φ
AST(U/L) n: 120	53.5 (68.8) ^Φ
Plaquetas (10 ⁹ /L) n: 120	179.5 (124) ^Φ
Albúmina (g/dL) n: 114	4.08 (0.78) ^Φ
INR n: 112	1.0 (0.20) ^Φ
Bilirrubina total (mg/dL) n:114	0.68 (0.68) ^Φ
FIB-4	2.34 (3.71) ^Φ
APRI	0.95 (1.6) ^Φ
CHILD-PUGH n: 67	
A	51 (42.5%)•
B	13 (10.8%)•
C	3 (2.5%)•

Φ: Mediana y rango Intercuartil.

•: Frecuencia y (porcentaje).

Luego de finalizar el tratamiento y alcanzar la respuesta viral sostenida 92 pacientes contaban con estudios laboratoriales al finalizar el tratamiento a los cuales se pudo

realizar las escalas de fibrosis luego de alcanzar la respuesta viral sostenida es de mencionar que los estudios se solicitaron con tiempo medio de 14 semanas posterior a finalizar el tratamiento. Se sometió a los pacientes a las escalas no invasivas de fibrosis con un valor de APRI y FIB-4 de: 0.40 (0.70)^Φ y 1.735 (1.344)^Φ compatible con fibrosis mínima o significativa. El resto de los estudios realizados se describen en la tabla 5.

TABLA 5: ESTUDIOS DE LABORATORIO Y ESCALAS DE FIBROSIS HEPÁTICA POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

VARIABLE n: 92	VALOR
ALT(U/L)	20.5 (18.1) ^Φ
AST(U/L)	25.0 (15.0) ^Φ
Plaquetas (10 ⁹ /L)	155.0 (134.5) ^Φ
Albúmina (g/dL)	4.15 (0.76) ^Φ
INR	1.0 (0.11) ^Φ
Bilirrubina total (mg/dL)	0.71 (0.62) ^Φ
FIB-4	1.735 (1.344) ^Φ
APRI	0.40 (0.70) ^Φ
CHILD-PUGH n: 61	
A	45 (37.5%) [•]
B	13 (10.8%) [•]
C	3 (2.5%) [•]
Tiempo de los laboratoriales luego de la RVS (meses)	3.5 (11) ^Φ

Φ: Mediana y rango Intercuartil.

•: Frecuencia y (porcentaje).

En cuanto a los resultados en relación con la comparación de las escalas de fibrosis tanto el APRI como el FIB-4 tuvieron una regresión de sus valores en comparación a lo demostrado previo al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa con un valor de P estadísticamente significativo para ambas escalas, así como el análisis de los estudios de laboratorio que integran cada una de ellas con resultado cuyo valor de P fue < 0.001. Dichos resultados se enumeran en la tabla 5 y 6. Observándose un descenso de las escalas APRI y FIB-4 respecto al valor previo al

tratamiento de 2 veces menor del valor inicial para APRI y 1.4 veces menor del valor inicial para FIB-4.

TABLA 6: COMPARACIÓN EN LAS ESCALAS DE FIBROSIS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO PRE Y POST TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

ESCALAS Y SUS COMPONENTES	Pretratamiento. N=92	Postratamiento. N=92	Valor de P.	SE.
APRI	0.95 (1.6) ^Φ	0.40 (0.70) ^Φ	< 0.001	219.976
FIB 4	2.34 (3.71) ^Φ	1.735 (1.344) ^Φ	< 0.001	256.808
AST (U/L)	56.0 (72.3) ^Φ	25 (15.0) ^Φ	< 0.001	265.175
ALT (U/L)	55 (73.0) ^Φ	20.5 (18.1) ^Φ	< 0.001	256.804
Plaquetas (10 ⁹ /L)	168.5 (134.75) ^Φ	155.0 (134.5) ^Φ	0.030	260.967

Φ: Mediana y rango Intercuartil.

SE: error estándar.

Se realizaron pruebas no paramétricas para ambas escalas de fibrosis utilizando la prueba de Wilcoxon y para cada una de dichas escalas se comprobó la diferencia de valores medios antes y después del tratamiento con resultados significativos para cada una de las escalas como se evidencia en las figuras 2 y 3. Así mismo se detallan los resultados numéricos en la tabla 6. Las diferencias en los estudios AST, ALT y plaquetas pre y postratamiento se observan en las figuras 4,5 y 6.

FIGURA 2: REGRESION DE LA FIBROSIS CON ESCALA NO INVASIVA FIB-4 N=92 PACIENTES.

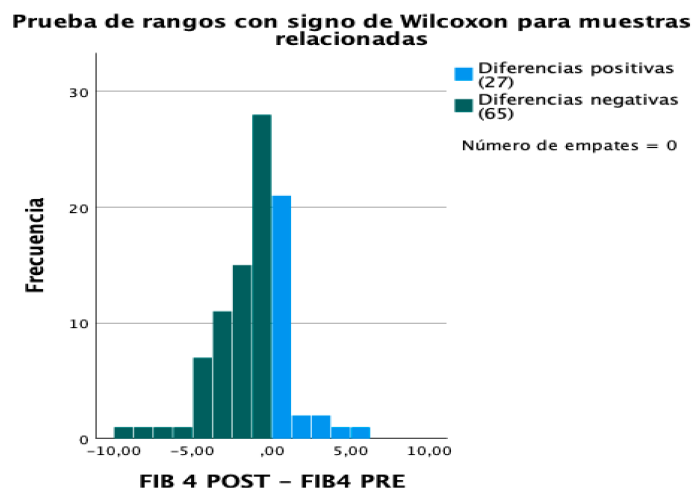


FIGURA 3: REGRESIÓN DE LA FIBROSIS CON ESCALA NO INVASIVA APRI N=92 PACIENTES.

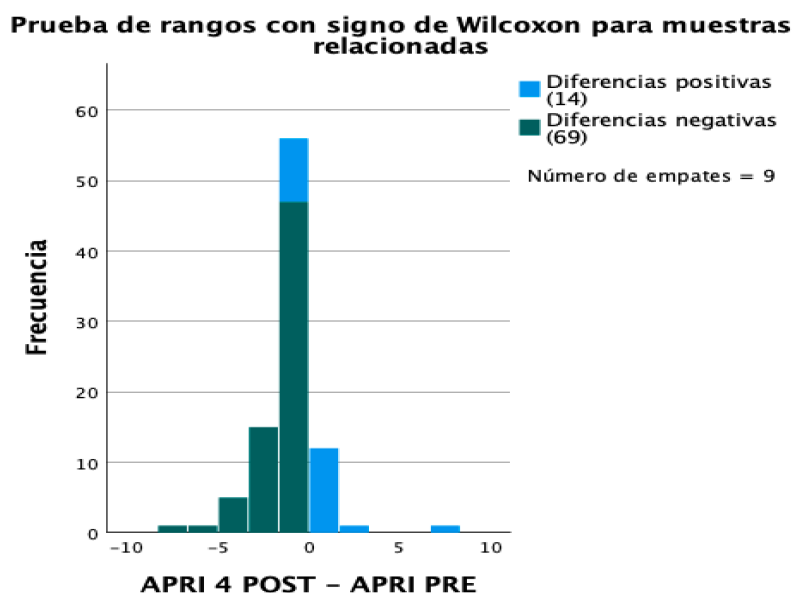


FIGURA 4: ESTUDIO AST PRE Y POST TRATAMIENTO. N=92 PACIENTES.

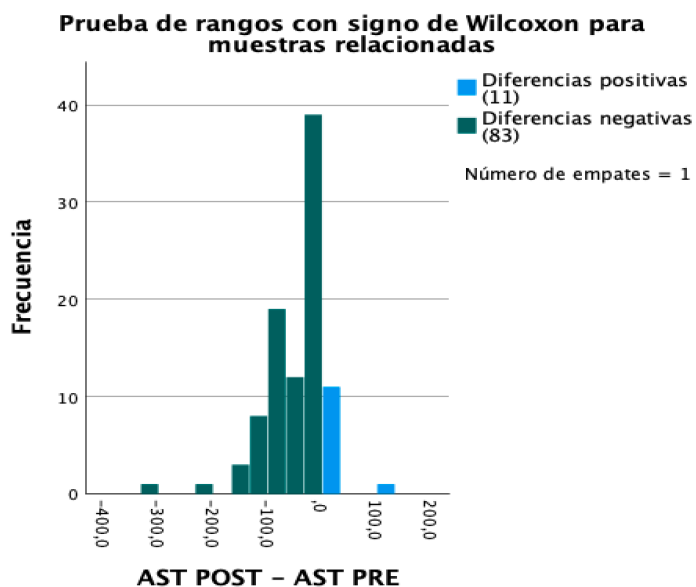


FIGURA 5: ESTUDIO ALT PRE Y POST TRATAMIENTO. N=92 PACIENTES.

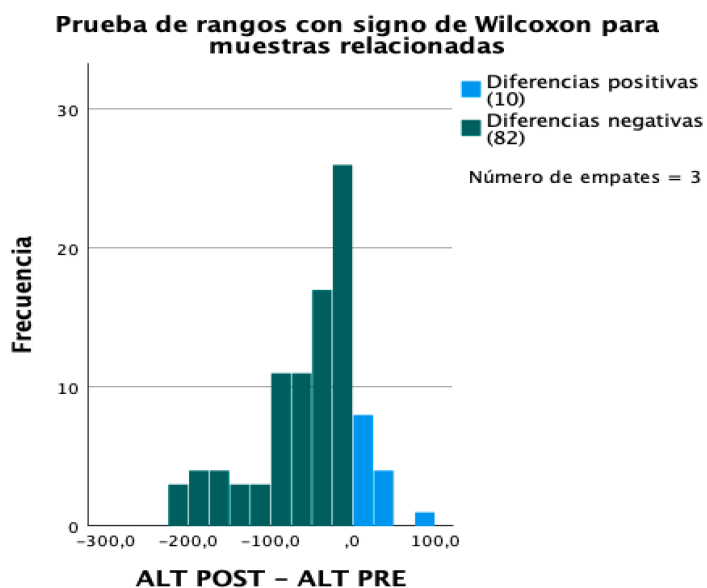
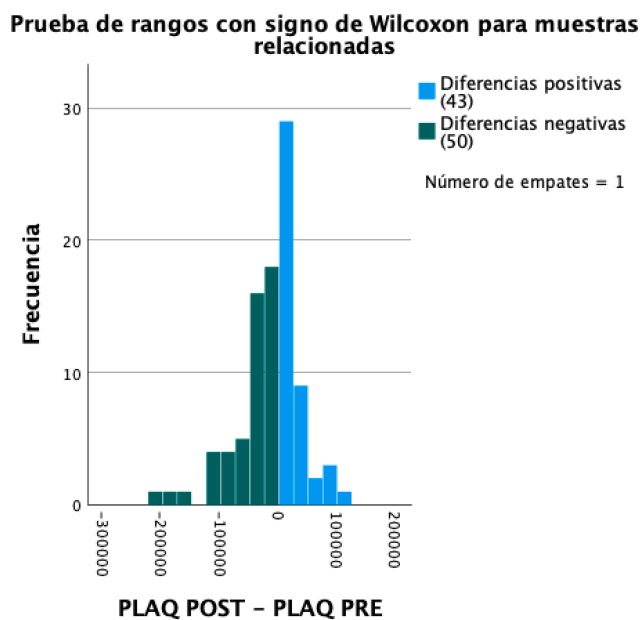


FIGURA 6: ESTUDIO PLAQUETAS PRE Y POST TRATAMIENTO. N=92 PACIENTES.



17. DISCUSIÓN

Desde el descubrimiento del VHC en suero humano como agente viral de afectación hepática; inicialmente caracterizado como una enfermedad viral con tropismo hepático no producida por VHA o VHB; los avances en el mundo científico para el desarrollo de terapias establecidas para el control y manejo del virus han pasado por diferentes momentos históricos, desde los primeros esfuerzos basados en regímenes que incluían interferón o ribavirina; los cuales en muchas ocasiones no eran exitosos y generaban serios eventos adversos. Con el advenimiento de las terapias basadas en antivirales de acción directa la tasa de éxito y cura de esta infección crónica es superior al 95% lo cual se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos del mundo real en diferentes regiones, así como países con diferentes prevalencias de la infección.

La instauración de esta terapia ha generado un cambio en cuanto a la epidemiología de este proceso, sin embargo, aún existen brechas en el diagnóstico y la instauración del tratamiento oportuno. Actualmente se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que describen a través de modelos dinámicos la progresión de la fibrosis hepática asociada a la infección crónica por VHC, así como la asociación de múltiples factores de riesgo que contribuyen a este proceso de fibrosis que cursa por diferentes estadios, hasta finalmente luego de varios años de infección crónica por VHC, producir cirrosis manifiesta. Pragmáticamente se establece que luego de alcanzar la respuesta viral sostenida se puede producir un proceso de regresión de la fibrosis hepática en modelos experimentales así como en ensayos clínicos humanos, sin embargo el tiempo de regresión y los factores asociados a esta no están esclarecidos completamente, ya que no hay pautas de seguimiento una vez que el paciente logra la respuesta viral sostenida, así mismo por convención no se realiza de forma rutinaria estudios histopatológicos posteriores a la erradicación y la cura del VHC. Actualmente se describen algunas técnicas imagenológicas, así como escalas no invasivas para predecir el grado de regresión de la fibrosis hepática una vez alcanzada la respuesta viral sostenida. En

este estudio de mundo real se encontró algunas determinantes y características demográficas en una población luego de ser tratados con antivirales de acción directa.

De la población descrita el 94.3% logró la respuesta viral sostenida, sin embargo, sólo se documentó fracaso del tratamiento en el 3.3% de la población. Lo que contrasta con el estudio de Berenger y colaboradores del 2019, se menciona en una cohorte de paciente mono infectados por VHC y coinfectados con VIH/VHC, el porcentaje de respuesta viral sostenida en quienes fueron tratados con Sofosbuvir/Ledipasvir fue del 97.2% en mono infectados y 91.2% en coinfectados; luego de doce semanas de tratamiento ⁽²⁸⁾. Por otro lado, Jiménez-Macias y colaboradores en un estudio de mundo real con nuevos antivirales de acción directa en el año 2016 en pacientes tratados con diferentes grados de fibrosis en España presentan una respuesta viral sostenida del 87.3% ⁽²¹⁾. Datos que difieren con los resultados encontrados en nuestro estudios a pesar de ello es de mencionar que en la actualidad se describen tasas de curación de más del 95% con los agentes antivirales de acción directa pangenotípicos. Un metaanálisis realizado en Estados Unidos por Ehsaan Akhtar y colaboradores en el año 2014, en pacientes que fueron tratados en la era previa a los antivirales de acción directa establecieron que en aquellos pacientes que lograban la respuesta viral sostenida tenían 2 a 3 veces mayor probabilidad de regresión de la fibrosis con un riesgo relativo de 2.69 y $P < 0,01$ ⁽¹⁾. Es de mencionar que otros estudios como el de Bin Niu y colaboradores publicado en 2023 en China encontraron una respuesta viral sostenida del 98.6% con alguna diferencia por grupos etarios con 99.5% en pacientes jóvenes y 96.9% en pacientes ancianos sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa ⁽³⁾.

En nuestra población la media de edad fue del: 54.01 (± 13.327), 60% correspondían al sexo masculino y el IMC 26.4097 (± 4.3212). En cuanto a comorbilidades cirrosis fue diagnosticada en el 34.2% de los pacientes previamente al inicio del tratamiento, así como diabetes mellitus en un 18.3% y obesidad en un 27.5%. En cuanto a dichas

características los resultados son similares respecto a otros estudios. McPhail y colaboradores en su estudio de 2021, en pacientes en seguimiento y tratados en la Universidad de Alabama en Birmingham: la población fue predominantemente hombres 56% con una edad media de 59 (11.2) años, con genotipo 1 en el 86% y con estadificación de fibrosis F1 en el 57%, con índice de masa corporal de 28.9 ⁽²⁹⁾.

En cuanto a los factores de riesgo identificados en la población los procedimientos médicos previos fueron descritos en el 75.8%, transfusiones en 49.2% y drogas intravenosas en 14.2%. De los 42 pacientes que contaban con genotipo 28.4% correspondían al genotipo 1. La coinfección con VIH estaba presente en 13.3% de los pacientes y la coinfección con VHB en 1.7%. En un estudio realizado por Roque Gardner y colaboradores en 2022 respecto al índice longitudinal de regresión de la fibrosis hasta cuatro años de seguimiento en mujeres coinfectadas con VIH/VHC se encontró que escalas como: ELF, FIB-4 y APRI tuvieron un descenso significativo un año después de inicio del tratamiento antiviral de acción directa. Así mismo comentan que factores como: IMC, consumo de alcohol, la circunferencia de la cintura, el uso de INSTI y recuento de CD4 puede influir discretamente en la trayectoria de las escalas de fibrosis inclusive en el primer año de seguimiento posterior al tratamiento.

En la población en estudio se documentó que 37.5% pacientes presentaron datos que sugieren manifestaciones extrahepáticas en relación con VHC crónica, diabetes mellitus o resistencia a la insulina se documentó en 25% de los pacientes como diagnóstico establecido durante el seguimiento del paciente previo al tratamiento, sin embargo, cabe resaltar que la asociación causal puede estar relacionada a otros factores no establecidos por la naturaleza del estudio. El 1.7% de los pacientes presentaron manifestaciones renales o vasculitis crioglobulinémica como dato de presentación extrahepática. Algunos autores como Cacoub refieren presencia de las manifestaciones extrahepáticas en un tercio de quienes cursan con infección crónica por VHC, se plantea que algunos de los eventos extrahepáticos pueden remitir con la respuesta viral sostenida y se plantea una mayor asociación de

diabetes mellitus y resistencia a la insulina en aquellos que cursan con infección crónica por VHC en relación a diversos eventos fisiopatológicos así como reducción en los niveles de glucosa al finalizar el tratamiento con antivirales de acción directa y lograr la respuesta viral sostenida ⁽³²⁾.

En nuestro estudio que determinó a través de escalas no invasivas el grado de regresión de la fibrosis en aquellos pacientes con respuesta viral sostenida luego de completar un esquema de tratamiento con antivirales de acción directa y cuyas características encontradas en relación al seguimiento previo al tratamiento y posterior al mismo encontramos que el 17,5% presentó varices esofágicas; mientras que el 22.5% acudió sin algún síntoma asociado, 34.2% contaban con un diagnóstico previo de cirrosis. En cuanto a las escalas realizadas antes del inicio de antivirales de acción directa, respecto al FIB-4 el valor de la mediana y el rango Intercuartil correspondiente fue de: 2.34 (3.71) y APRI de 0.95 (1.6). Posterior al tratamiento y en el seguimiento de los pacientes el valor del FIB-4 fue de 1.735 (1.344) con un valor de $P: < 0.001$ y una escala de APRI de 0.40 (0.70) y un valor de $P: < 0.001$. Demostrando una reducción del grado de fibrosis estadísticamente significativa ⁽⁸⁾.

McPhail y colaboradores en su estudio de 2021 encontraron que de 191 pacientes tratados con nuevos antivirales de acción directa el 96% alcanzó la respuesta viral sostenida y de estos 38% tuvieron una mejoría en la estadificación de la fibrosis. Luego de un año de seguimiento 100% de los pacientes con diagnóstico de cirrosis previo al tratamiento ya no tenían datos de cirrosis. Los paciente tenían un valor previo de elastografía del $9,2 \pm 2,24$ frente al $6,3 \pm 1,54$ al finalizar el tratamiento con un valor de $P: 0.00$ ⁽²⁹⁾.

Secil Omer y colaboradores en el año 2022, realizaron un estudio en Bucarest en 46 pacientes tratados con antivirales de acción directa ellos encontraron una edad media de $62,2 \pm 8,9$ años, durante el seguimiento un año después de la respuesta viral sostenida, siete pacientes desarrollaron eventos hepáticos graves. Las puntuaciones APRI y FIB-4 mejoraron significativamente después de 1 año de

seguimiento: con un valor de la mediana y rango primer y cuarto cuartil de APRI pre y postratamiento de 1.90 (1.30, 3.20) y 0.53 (0.38, 0.94) respectivamente. El valor de FIB-4 pre y postratamiento fue de 5.4 (3.9, 9.7) y 3.2 (2.1, 1.50) ⁽³⁰⁾. Bin Niu y colaboradores encontraron que FIB-4 y APRI en pacientes con infección crónica por VHC disminuyeron después del tratamiento con antivirales de acción directa, independientemente del grupo etario en relación con población anciana o joven; logrando regresión de la fibrosis en ambos grupos ⁽³⁾.

Los resultados en nuestro estudio que incluyó 120 pacientes tratados con antivirales de acción directa y de los cuales 92 fueron sometidos a escalas de fibrosis antes y después del tratamiento contrastan con hallazgos similares reportados en la literatura en estudios similares; demostrando un grado de regresión de la fibrosis con datos de fibrosis mínima o ausente catorce semanas después de evidenciar la respuesta viral sostenida.

18. LIMITACIONES

Las características retrospectivas del estudio por sí mismas presentan una limitación del estudio, así mismo es de mencionar que un seguimiento heterogéneo en cuanto a los estudios para determinar las escalas de regresión de fibrosis imposibilita realizar un seguimiento lineal en el tiempo en toda la población sin embargo la mediana de tiempo luego de alcanzar la RVS y los estudios para determinar las escalas de regresión de fibrosis fue de 14 semanas.

De igual forma no todos los pacientes contaban con elastografía, ultrasonido o endoscopia previo al inicio del tratamiento. Lo cual sería beneficioso en otras líneas de investigación para caracterizar adecuadamente los pacientes previo al inicio del tratamiento y determinar el impacto en la regresión de la fibrosis hepática y la cirrosis.

Algunos de los pacientes fueron tratados durante la pandemia de COVID-19 lo cual dificultó los tiempos de seguimiento pretratamiento, peri-tratamiento y posterior al tratamiento. En algunas ocasiones dada la naturaleza de la pandemia el seguimiento fue vía telefónica.

19. CONCLUSIONES

En la actualidad los antivirales de acción directa como tratamiento curativo de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, modificaron considerablemente el curso de la enfermedad, así como la epidemiología de esta. El diagnóstico oportuno y la instauración de los nuevos regímenes terapéuticos antivirales pueden modificar la fibrosis hepática producida por el virus. Este estudio y otros reportados en la literatura del mundo real determinan la probabilidad de regresión de la fibrosis al completar el esquema de tratamiento y lograr la respuesta viral sostenida, obteniendo datos a través de escalas no invasivas y de bajo costo, así como por medio de otros métodos invasivos se ha constatado el grado de regresión de la fibrosis hepática con este tratamiento. Inclusive se puede observar la regresión o la resolución de la cirrosis en estadios tempranos tan pronto como un año después de la respuesta viral sostenida. En nuestra población en estudio con diferentes esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa aquellos que alcanzaron la respuesta viral sostenida; luego de catorce semanas de revaloración se observó que a través de escalas no invasivas de bajo costo como APRI y FIB-4 se demostró modificación en la fibrosis hepática con valores en relación con fibrosis mínima en aquellos pacientes que previo al tratamiento mostraron datos de fibrosis moderada o significativa.

20. REFERENCIAS.

1. 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;35(1):30–6.
2. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo Y-F, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8(2):192–9.
3. Niu B, Zang W, Zhou H, Mi Y, Lu C, Li P. Regression in hepatic fibrosis in elderly Chinese patients with hepatitis C receiving direct-acting antiviral treatment. *BMC Gastroenterol.* 2023;23.
4. Elsharkawy A, Samir R, El-Kassas M. Fibrosis regression following hepatitis C antiviral therapy. *World J Hepatol.* 2022;14(6):1120–30.
5. Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. Hepatitis C virus diagnosis and the holy grail. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(2):425–45.
6. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky J-M, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3(1):1–19.
7. Luna-Cuadros MA, Chen H-W, Hanif H, Ali MJ, Khan MM, Lau DT-Y. Risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus cure. *World J Gastroenterol.* 2022;28(1):96–107.
8. Gardner AR, Ma Y, Bacchetti P, Price JC, Kuniholm MH, French AL, et al. Longitudinal assessment of the Enhanced Liver Fibrosis score in the era of contemporary HIV and hepatitis C virus treatment. *J Infect Dis.* 2023;227(11):1274–81.
9. Dubuisson J, Cosset F-L. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *J Hepatol.* 2014;61(1):S3–13.
10. Davidov Y, Kleinbaum Y, Inbar Y, Cohen-Ezra O, Veitsman E, Weiss P, et al. Noninvasive assessment of fibrosis regression after direct-acting antiviral treatment in hepatitis C virus patients. *Isr Med Assoc J.* 2021; 23(12).

11. Collazos J, Asensi V. Noninvasive liver fibrosis markers in the evaluation of fibrosis regression after direct-acting antiviral therapy. *J Infect Dis.* 2024.
12. Houghton M. Hepatitis C virus: 30 years after its discovery. *Cold Spring Harb Perspect.* 2019;9(12):a037069.
13. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun.* 2019;20(5):436–46.
14. Martinez MA, Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses.* 2020;13(1):41.
15. Preciado MV, Valva P, Escobar-Gutierrez A, Rahal P, Ruiz-Tovar K, Yamasaki L, et al. Hepatitis C virus molecular evolution: Transmission, disease progression and antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):15992.
16. Vermehren J, Park JS, Jacobson IM, Zeuzem S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2018;69(5):1178–87.
17. Martinello M, Naggie S, Rockstroh JK, Matthews GV. Direct-acting antiviral therapy for treatment of acute and recent hepatitis C virus infection: A narrative review. *Clin Infect Dis.* 2023;77 (Supplement_3): S238–44.
18. Beard N, Hill A. Combined “test and treat” campaigns for human immunodeficiency virus, hepatitis B, and hepatitis C: A systematic review to provide evidence to support World Health Organization treatment guidelines. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(2).
19. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: From bench to bedside. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1502-1520.e1.
20. Rockstroh JK. Noninvasive markers for monitoring fibrosis regression after hepatitis C virus cure: What do they promise? *Clin Infect Dis.* 2021; 73(3):478–9.
21. Jiménez-Macías FM, Cabanillas-Casafranca M, Maraver-Zamora M, Romero-Herrera G, García-García F, Correia-Varela-Almeida A, et al. Experiencia en práctica clínica real con los nuevos antivirales de acción directa en hepatitis crónica C. *Med Clin (Barc).* 2017;149(9):375–82.

22. Chigbu D, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C virus infection: Host–virus interaction and mechanisms of viral persistence. *Cells*. 2019;8(4):376.
23. Midgard H, Finbråten AK, Malme KB, Berg-Pedersen RM, Tanum L, Olsen IC, et al. Opportunistic treatment of hepatitis C virus infection (OPPORTUNISTIC): study protocol for a pragmatic stepped wedge cluster randomized trial of immediate versus outpatient treatment initiation among hospitalized people who inject drugs. *Trials*. 2020;21(1).
24. Martinello M, Solomon SS, Terrault NA, Dore GJ. Hepatitis C. *Lancet* 2023;402(10407):1085–96.
25. Nguyen VH, Kam L, Yeo YH, Huang DQ, Henry L, Cheung R, et al. Characteristics and treatment rate of patients with hepatitis C virus infection in the direct-acting antiviral era and during the COVID-19 pandemic in the United States. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(12):e2245424.
26. Omer S, Iftime A, Constantinescu I, Dina I. Low-cost predictors for liver function and clinical outcomes after sustained virological response in patients with HCV-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):146.
27. Soliman H, Ziada D, Salama M, Hamisa M, Badawi R, Hawash N, et al. Predictors for fibrosis regression in chronic HCV patients after the treatment with DAAS: Results of a real-world cohort study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020;20(1):104–11.
28. Berenguer J, Calleja JL, Montes ML, Gil Á, Moreno A, Bañares R, et al. La coinfección por VIH predice el fracaso de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes no cirróticos sin tratamiento previo con VHC genotipo 1. *Foro abierto Infect Dis*. 2019;6(5):ofz214.
29. McPhail J, Sims OT, Guo Y, Wooten D, Herndon JS, Massoud OI. Mejoría de la fibrosis en pacientes con VHC tratados con antivirales de acción directa. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(7):996–1000.
30. Omer S, Iftime A, Constantinescu I, Dina I. Predictores de bajo costo para la función hepática y los resultados clínicos después de una respuesta

virológica sostenida en pacientes con cirrosis y trombocitopenia relacionadas con el VHC. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(1):146.

31. Carnalla M, Barrientos-Gutiérrez T, Vidaña-Perez D, Romero-Martínez M, Martínez-Bohorquez MC, González-Pier E, et al. Prevalence of hepatitis C in the adult Mexican population: National Survey of Health and Nutrition 2018. *Lancet Reg Health Am*. 2022;8(100165):100165.
32. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1038–52.