



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE  
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**FACTORES DE RIESGO PARA HEPATOCARCINOMA Y SU  
INCIDENCIA DESPUÉS DE MANEJO CON ESQUEMA DE  
INTERFERÓN – RIBAVIRINA EN PACIENTES CON  
INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS HEPATITIS C EN LA  
CLÍNICA DE HÍGADO DEL HOSPITAL REG. “LIC. ADOLFO  
LOPEZ MATEOS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA  
JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ FUENTES**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN  
GASTROENTEROLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:**

**026.2017**

**CIUDAD DE MÉXICO 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
**COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE**  
**AVILA FEMMAT**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER**  
**PROFESOR TITULAR**

---

**DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL GARCIA SAMPER**  
**ASESOR DE TESIS**

## RESUMEN

**Antecedentes:** La infección crónica por el VHC es un problema de salud pública y una de las principales causas de cirrosis hepática y muerte por cáncer de hígado en nuestro país, existe muy poca literatura local que determine el impacto del tratamiento y los factores de riesgo asociados a su aparición.

**Objetivo:** Determinar la influencia que ejercen los principales factores de riesgo edad, genotipo viral y tipo de respuesta al final del tratamiento en el desarrollo de carcinoma hepatocelular de la población mexicana.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo analítico tipo casos y controles, determinado como caso pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón – ribavirina que desarrollaron en el seguimiento carcinoma hepatocelular y como controles pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón – ribavirina que no desarrollaron carcinoma hepatocelular, se recolectaron variables en el instrumento de recolección de la información y se analizó por medio de pruebas específicas si la edad, la respuesta virológica al final del tratamiento y el genotipo influían en la aparición de carcinoma hepatocelular.

**Resultados:** Los resultados del presente estudio fueron analizados de la base de datos en el programa estadístico SPSS en su versión 24, las variables de edad mostro una distribución normal con edad media de 67,4 años en el grupo de casos y 54,9 años en el grupo de controles, asociando una edad más alta con mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular  $p: <0.001$ , el sexo masculino se presentó de manera más frecuente en el grupo de casos, el genotipo viral de los pacientes analizados se distribuyó en los subtipos 1, 2 Y 3 sin mostrar asociación de alguno con la aparición de carcinoma hepatocelular  $p: 0.479$ , el tipo de respuesta al final del tratamiento tampoco se asoció con la aparición del evento  $p: 0.077$ , este no alcanza significancia estadística por un error tipo 2.

**Conclusión:** El desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C está asociado a una mayor edad, posiblemente se relacione con la respuesta final al tratamiento y no está asociado al genotipo viral en la población estudiada.

## SUMMARY

**Background:** Chronic HCV infection is a public health problem and one of the main causes of liver cirrhosis and death from liver cancer in our country, there is very little local literature that determines the impact of the treatment and associated risk factors to its appearance.

**Objective:** To determine the influence of the main risk factors age, viral genotype and type of response at the end of treatment in the development of hepatocellular carcinoma of the Mexican population. .

**Material and Methods:** A retrospective analytical study was carried out, such as cases with chronic hepatitis C virus infection in treatment with interferon - ribavirin that developed hepatocellular carcinoma in the follow - up and as controls in patients with chronic hepatitis C virus infection. Hepatitis C treated with interferon-ribavirin that did not develop hepatocellular carcinoma, variables were collected in the information collection instrument and analyzed by means of specific tests whether age, virological response at the end of treatment and genotype influenced the occurrence of hepatocellular carcinoma.

**Results:** The results of the present study were analyzed from the database in the statistical program SPSS in its version 24, the age variables showed a normal distribution with a mean age of 67.4 years in the case group and 54.9 years in the group of controls, associating a higher age with a higher risk of developing hepatocellular carcinoma  $p: <0.001$ , the male sex was more frequent in the case group, the viral genotype of the patients analyzed was distributed in the subtypes 1, 2 and 3 without showing any association with the appearance of hepatocellular carcinoma  $p: 0.479$ , the type of response at the end of treatment was also not associated with the occurrence of the event  $p: 0.077$ , this does not reach statistical significance due to a type 2 error .

**Conclusion:** The development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection is associated with a higher age, possibly related to the final response to treatment and is not associated with viral genotype in the population studied.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco en primer lugar a Dios por darme la vida y la oportunidad de estudiar esta linda profesión y poder especializarme en gastroenterología, agradezco a mi familia en especial a mis padres por su apoyo incondicional, a todos mis maestros en la especialidad por todas sus enseñanzas valiosas y a mis compañeros sin ellos no hubiera sido posible esto.

## ÍNDICE

RESÚMEN.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	17
REFERENCIAS.....	18



## INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una de las más comunes neoplasias malignas presentes en países asiáticos, con una alta frecuencia de presentación en países occidentales; estimándose que más 3 % de la población mundial muestra positividad a anticuerpos VHC como principal etiología responsable con una cifra estimada de más de 170 millones de personas infectadas crónicamente en todo el mundo<sup>2</sup>. Según datos de la OMS su incidencia muestra un incremento constante en los últimos 30 años<sup>2</sup>. Se conoce que en su mayor proporción los casos atendidos en la actualidad derivan de la transmisión percutánea por transfusión de hemoderivados previo a los años 90s.<sup>4</sup> Se calcula que el tiempo necesario para el desarrollo de cirrosis y lesión maligna ronda los 20 a 30 años respectivamente por lo que la estadística se mantendrá al alza en los próximos años<sup>4</sup>. Se describe en la literatura médica que la tasa de progresión anual para el desarrollo de hepatocarcinoma en infectados con VHC y Ab anti-VHC (+) es de 1.4 a 7 % por año<sup>1</sup>.

En los pacientes infectados por el virus de forma crónica son varios los factores del huésped y del medio ambiente que parecen influir en la progresión a cirrosis y por consiguiente el desarrollo de hepatocarcinoma. Entre los ya conocidos se incluyen la edad avanzada al momento de adquirir la infección, el sexo masculino, la ingesta excesiva de alcohol, la diabetes, la obesidad y la coinfección con VIH o el VHB. La evidencia sugiere que los factores propios del virus como el genotipo, la carga viral y las cuasiespecies generadas son variables de importancia secundaria al determinar el riesgo de progresión a cirrosis y por consiguiente cáncer de hígado<sup>6</sup>.

El VHC incrementa el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular promoviendo la fibrosis y cirrosis; prácticamente todos los casos de hepatocarcinoma relacionados con la infección por virus de hepatitis C ocurren en pacientes con hígados cirróticos con la excepción de las zonas del mundo donde la hepatitis crónica por virus B es endémica; derivado de ello resulta poco frecuente encontrar hepatocarcinoma en ausencia de cirrosis<sup>4</sup>.

En la actualidad en la clínica de hígado el servicio de gastroenterología se ha observado un incremento de los casos de carcinoma hepatocelular relacionado con la infección crónica por virus de hepatitis C. Cabe destacar que el fenómeno en mención es reflejo de lo sucedido en otros países, por lo tanto las medidas que han resultado efectivas tras su aplicación a nivel mundial supondrían una reducción de la cantidad de casos presentes en nuestro servicio. De acuerdo con los datos generados en el registro de la clínica de hígado del servicio el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en su mayor proporción ocurre en pacientes con infección crónica por VHC en etapas avanzadas de cirrosis generalmente debutando con estadios tumorales avanzados donde las posibilidades de curación o sobrevida se ven opacadas por el rápido desarrollo de la neoplasia; quedando como únicas opciones las terapias de carácter paliativo. Lo referido anteriormente hace necesaria la instauración de conductas preventivas más agresivas en el escenario de un paciente con un riesgo incrementado de carcinogénesis hepática. Una situación de importancia que se hace cada vez más presente en la literatura es la aparición de lesiones malignas en individuos con infección por virus de hepatitis C que concluyeron su esquema de tratamiento de forma satisfactoria y alcanzaron el criterio de curación virológica, dejando algunas dudas en relación con los periodos de seguimiento de la enfermedad post tratamiento y los factores que influyen esta progresión subclínica que lo vuelven imperceptible para el responsable del manejo y seguimiento, haciendo necesaria la caracterización de la población y búsqueda intencionada de las condiciones que propician su desarrollo.

## ANTECEDENTES

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una malignidad común que representa en la actualidad la segunda causa global de muerte por cáncer y el quinto tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado alrededor del mundo<sup>6</sup>. La importancia de la búsqueda intencionada en la población susceptible deriva en que el hepatocarcinoma es relativamente silente y la presentación en la mayoría de los pacientes se muestra de manera tardía. Como las opciones para tratamientos curativos están limitados a estadios tempranos, el diagnóstico en individuos asintomáticos es crucial. Las guías de manejo internacionales recomiendan la vigilancia regular de las poblaciones de alto riesgo<sup>7</sup>; sin embargo las herramientas disponibles en la actualidad carecen de la suficiente sensibilidad para la detección de estadios tumorales tempranos en el escenario de un hígado cirrótico<sup>4</sup>.

En la actualidad en México la estadística es limitada; sin embargo a partir del consenso mexicano de diagnóstico y manejo del carcinoma hepatocelular publicado en el año 2014 en México se ha observado un incremento de esta patología en las últimas 3 décadas. Cortes-Espinosa et al. demostraron que esta incidencia se duplicó en un lapso de 25 años (1965-1990), dato obtenido de un análisis de necropsias (n: 12,556) en un hospital de concentración de la Ciudad de México (0.35% para los años 1965-69 Vs .69% en 1985-89)<sup>1</sup>. Más recientemente Mendez-Sanchez et al. analizaron certificados de defunción oficiales en México desde el año 2000 al 2006 e informaron un incremento nacional del 14% en la mortalidad por CHC. El sexo femenino experimentó el mayor cambio con un incremento del 15%, respecto al 12.5% en el sexo masculino<sup>1</sup>. Finalmente el sistema nacional de información en salud analizó causas de defunción desde 1979 hasta el 2008 en la población mexicana y corrobora un incremento en la mortalidad por esta enfermedad del 0.4% en la década de los 80 a 1.3% para el 2008<sup>1</sup>. La información disponible refiere que los grupos de edad más afectados son los mayores de 55 años, mientras que la tasa de mortalidad es igual en hombres que en mujeres.

En la población mexicana está descrito que un 70 - 90% de los pacientes con CHC tienen como principal factor de riesgo la cirrosis hepática. De acuerdo a 2 series de estudio publicadas en nuestro país se consideró como principales causas de cirrosis hepática la enfermedad hepática alcohólica (39.5%), infección por el virus de la hepatitis C (36.6%) y en menor proporción cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (10.4%), colangitis biliar primaria y hepatitis B en el 5.7% y 5% respectivamente<sup>3</sup>; sin embargo los análisis epidemiológicos más recientes han reportado al virus de hepatitis C como el principal factor de riesgo asociado a cirrosis hepática y CHC.

Cabe destacar que en presencia de infección crónica por virus de hepatitis B (VHB) existe mayor riesgo asociado a HCH debido a la mayor actividad inflamatoria y mayor carga viral; sin embargo en México no parece ser causa frecuente de CHC, ya que la infección crónica por el virus de la hepatitis B se considera de baja prevalencia (AgSHB < 2% en la población general) según datos de la OMS<sup>4</sup>. Además de estrategias preventivas como la implementación de vacunación universal en México contra la hepatitis B desde 1998 con una cobertura mayor del 80% de la población infantil para el año 2007, de acuerdo con la información publicada en el sitio oficial de esta organización.

El único estudio Mexicano publicado el año 2014 en la gaceta médica de México por Villalobos-Bourlon y cols, donde se involucró población derechohabiente del ISSSTE, entre otras instituciones de carácter público y privado de la Cd. de México, demuestra en relación al CHC un incremento en su incidencia en la Ciudad de México y la República Mexicana al grado de ocupar la 5ta causa de malignidad más frecuente de tubo digestivo solo detrás de cáncer de estómago, colorectal, vía biliares y páncreas proyectándose a futuro con un incremento en su incidencia y prevalencia.

Se estima que el número de muertes por año por la lesión son virtualmente similares a la tasa de incidencia alrededor del mundo; eso consecuencia del agresivo comportamiento biológico de la lesión con una alta tasa de letalidad. Los reportes estadísticos lo relacionan hasta en un 80 % con la presencia de infección de virus de hepatitis B y C, mientras que los datos epidemiológicos actuales muestran un incremento de la incidencia en algunas partes del mundo incluyendo Norteamérica, América Latina y Europa Central con una incidencia que sobrepasa 3 veces más en los hombres en comparación con las mujeres (11.5 Vs 3.9 por cada 100 000 habitantes)<sup>5</sup>.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la influencia que ejercen los principales factores de riesgo edad, genotipo y respuesta al tratamiento en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, en pacientes atendidos en la clínica de hepatitis del hospital regional Licenciado Adolfo López Mateos de la ciudad de México.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Evaluar la falla de las terapias duales disponibles a base de interferón y ribavirina en el desarrollo de hepatocarcinoma.
- 2.- Realizar una exploración en los factores de riesgo mayores conocidos de carcinogénesis hepática y establecer mediante métodos estadísticos la influencia que generan de manera individual o en conjunto en el desarrollo de cáncer de hígado.
- 3.- Determinar el riesgo acumulativo de desarrollo de cáncer de hígado de acuerdo al criterio de respondedor/no respondedor a tratamiento.
- 4.- Establecer los determinantes principales para desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- 5.- Factores de riesgo para desarrollo de hepatocarcinoma en infección crónica por virus de hepatitis C en respondedores.
- 6.- Influencia del subtipo de infección en el desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- 7.- Crear un perfil de riesgo individual de acuerdo con los resultados del estudio con la información más nueva disponible, capaz de orientar al responsable a cargo y diseñar un plan de actuación con medidas específicas para su aplicación en tiempo y forma en la consulta externa.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un estudio retrospectivo analítico de tipo casos y controles de los pacientes en clínica de hepatitis C en seguimiento en el servicio de Gastroenterología en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE. Se definió como caso pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con interferón – ribavirina y desarrollaron carcinoma hepatocelular y como controles pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C que recibieron tratamiento con interferón – ribavirina y no desarrollaron carcinoma hepatocelular.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico serológico documentado de Infección crónica por virus de hepatitis C genotipos 1, 2, 3 y 4.
- Pacientes que prueben tener hepatitis por métodos radiológicos o con algún grado de insuficiencia hepática por escalas clínicas validadas.
- Pacientes que hayan recibido manejo y seguimiento en nuestra unidad con terapias que incluyan interferón y ribavirina durante su tratamiento.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con serología positiva para AgsHBV u otras formas de enfermedad hepática crónica (como enfermedad hepática alcohólica, enfermedades autoinmunes, asociada a fármacos, cardiopatías y metabólicas).
- Pacientes que a su ingreso en el seguimiento muestren lesiones sugestivas de malignidad en estudios serológicos o radiológicos sin haber recibido terapia contra infección por virus de hepatitis C.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con posibles inmunodeficiencias asociadas a padecimiento hepático; específicamente infección por virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades medicas simultaneas graves o de pronostico funesto a corto plazo.
- Expedientes clínicos incompletos en los cuales no sea posible recabar información necesaria completa.

## **PRUEBA DE HIPOTESIS**

HIPOTESIS NULA: La edad, el genotipo viral y la respuesta al final del tratamiento no son factores de riesgo para la aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes con diagnóstico de hepatitis C en tratamiento con interferón- ribavirina.

HIPOTESIS ALTERNA: La edad, el genotipo viral y la respuesta al final del tratamiento son factores de riesgo para la aparición de carcinoma hepatocelular en pacientes con diagnóstico de hepatitis C en tratamiento con interferón- ribavirina.

La información necesaria para llevar acabo el desarrollo del estudio se obtuvo del registro de pacientes de la clínica de hepatitis del servicio de gastroenterología en conjunto con el servicio de oncología médica del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos; ya que la información se encuentra completamente documentada en el archivo clínico con la protocolización realizada al momento del ingreso a terapia y seguimiento durante el transcurso de su evolución.

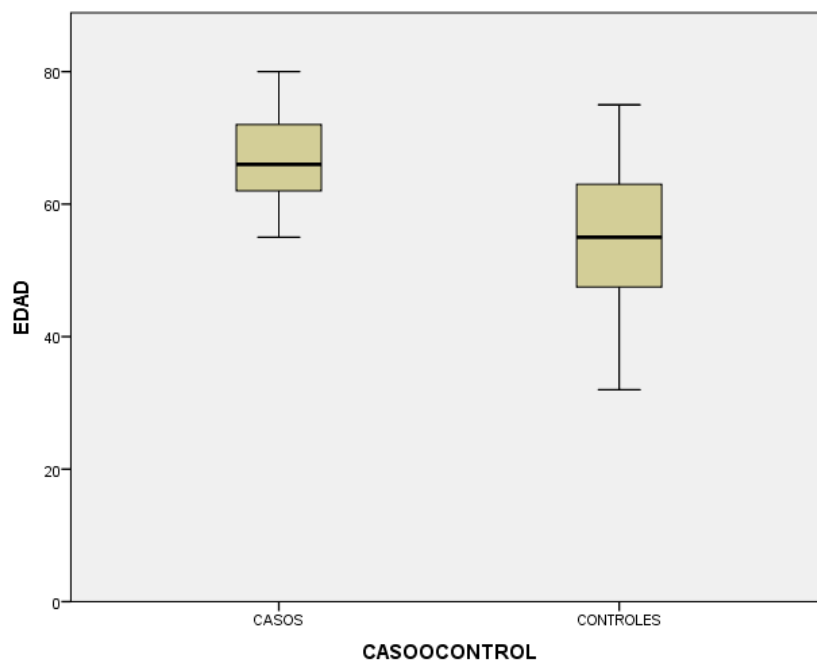
Todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión serán incluidos en la base de datos, el instrumento de recolección de la información, consta de variables sociodemográficas, genotipo viral, datos propios de la enfermedad de base en el que destacan niveles de alfafetoproteína en el casos tomando en cuenta la determinación más próxima al diagnóstico de carcinoma hepatocelular y en los controles la determinación más reciente, de igual manera se describe la presencia de cirrosis hepática, con escalas de clasificación en cada grupo y descripción del diagnóstico histopatológico en los casos, cuando este fue necesario; posteriormente a través del análisis de los datos recogidos se realiza una división en siete grupos en base a la respuesta demostrada a las 4, 12, 24, 48 y 72 semanas; en el primer grupo se dispondrá de los pacientes con respuesta virológica rápida, virológica temprana, virológica tardía, respuesta nula, recaída, respuesta final al tratamiento y respuesta viral sostenida de acuerdo con las definiciones especificadas en secciones previas de este documento y las establecidas en la guía de práctica clínica de la EASL (European Association for the study of the liver) el año 2013.

La población total del estudio consto de 82 pacientes 35 casos y 47 controles, el análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS versión 24, sobre las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central y dispersión, en las variables cualitativas tablas de frecuencia, se determinó la importancia que presentaban las siguientes variables en la aparición de carcinoma hepatocelular: subtipo de genoma viral involucrado (genotipo), tipo de respuesta virológica

desarrollada a la terapia, edad al momento de diagnóstico de hepatocarcinoma, la variable de ser caso o control es una variable cualitativa dicotómica, en el cruce de esta con variables cuantitativas se aplicó prueba t de student y con variables cualitativas prueba de chi cuadrada y en caso de obtener menos de 5 datos en alguna de las variables se aplicó prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS

Finalmente se incluyeron para el análisis estadístico 35 pacientes en el grupo de casos y 47 en el grupo de controles. Las características demográficas se incluyeron la edad, en el grupo de casos la media fue de 67,4 años, presento una distribución normal, la edad mínima fue 55 años y máxima fue 80 años, la desviación estándar fue 6,83. En el grupo de controles la media fue de 54,98 años, presento una distribución normal, la edad mínima fue 32 años y máxima fue 75 años, la desviación estándar fue 10,34, en la figura 1 se esquematiza a través de un diagrama de cajas la distribución de la edad en los dos grupos.



El sexo se analizó por medio de tablas de frecuencia, mostrando variación importante en los dos grupos puesto que en los casos únicamente el 40% de pacientes fueron de sexo femenino, mientras que en los controles el sexo femenino alcanzó el 61,7%. El genotipo en los casos y en los controles se distribuyó de acuerdo a lo indicado en la tabla 1 y tabla 2.

**Tabla 1. GENOTIPO EN CASOS**

	Frecuencia	Porcentaje
1a	13	37,1
1b	15	42,9
2a	3	8,6
2b	4	11,4
Total	35	100,0

**Tabla 2. GENOTIPO EN CONTROLES**

	Frecuencia	Porcentaje
1a	21	44,7
1b	15	31,9
2a	4	8,5
2a/2c	2	4,3
2b	3	6,4
3	2	4,3
Total	47	100,0

La dosis acumulada de interferón fue variable en cada paciente, ya que en algunos pacientes este fue suspendido antes de concluir el tratamiento, por indicación médica, efectos adversos o por determinación del paciente, es de destacar que 2 pacientes en el grupo de controles recibieron 2 ciclos de tratamiento de 48 semanas, presentando una dosis acumulada de interferón más alta que el resto de pacientes, la variable se convirtió en cualitativa estableciendo grupos de acuerdo a rangos de dosificación y esta se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3. DOSIS TOTAL ACUMULADA DE INTERFERON**

		CASOS	CONTROLES
DOSIS TOTAL IFN (mcg)	menos de 2000 mcg	4	0
	2000 a 4000 mcg	7	12
	4000 a 6000 mcg	14	9
	más de 6000 mcg	10	26
Total		35	47

Se destaca que un porcentaje importante de pacientes 21 (25,6%), no completaron el tratamiento debido a múltiples causas de ellas la más importante se representó por los efectos adversos hematológicos, seguido de la respuesta nula.

**Tabla 4. CAUSA DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO**

		Frecuencia	Porcentaje
EFFECTOS	ADVERSOS	14	66,7
HEMATOLOGICOS			
INTOLERANCIA AL FARMACO		2	9,5
RESPUESTA NULA		4	19,0
DESICION DEL PACIENTE		1	4,8
Total		21	100,0

A la semana 24 de tratamiento se determinó la respuesta virológica, de acuerdo a las definiciones establecidas en respuesta virológica rápida: RNA del VHC indetectable con un método de análisis sensible a las 4 semanas de tratamiento; respuesta virológica temprana: RNA del VHC detectable a la semana 4 pero indetectable en la semana 12, manteniéndose indetectable hasta el final del tratamiento; respuesta virológica tardía: disminución de más de 2 log del RNA de VHC en la semana 12 respecto al valor inicial, pero con valor detectable seguido de un valor indetectable en la semana 24 y un mantenimiento hasta el final del tratamiento; respuesta nula: disminución de menos de 2 Log10 UI/ml del nivel de RNA VHC respecto al valor inicial, a las 12 semanas de tratamiento; respuesta parcial: disminución de más de 2 Log10 UI/ml del nivel de RNA VHC respecto al valor inicial en la semana 12 de tratamiento respecto a su situación basal, pero con RNA de VHC detectable en la semana 24, recaída: reaparición de RNA de VHC en cualquier momento el tratamiento después de un resultado negativo o aumento de 1 log respecto al valor mínimo. En 2 pacientes del grupo de casos no se determinó porque en estos pacientes se suspendió la terapia antes de completar las 24 semanas de tratamiento, en la tabla 5 se resumen la respuesta presentada en este periodo.

**Tabla 5. TIPO DE RESPUESTA VIROLOGICA A LAS 24 SEMANAS DE TRATAMIENTO**

		RAPIDA	TEMPRANA	TARDIA	NULA	PARCIAL	RECAIDA	NO VALORABLE	Total
CASOS	Recuento	1	6	15	5	4	2	2	35
	Porcentaje	2,9%	17,1%	42,9%	14,3%	11,4%	5,7%	5,7%	100,0%
CONTROLES	Recuento	5	14	15	10	3	0	0	47
	Porcentaje	10,6%	29,8%	31,9%	21,3%	6,4%	0,0%	0,0%	100,0%

Al final del tratamiento se categorizó a los pacientes en respondedores aquellos con respuesta viral sostenida hasta las 72 semanas y no respondedores diferenciando en este grupo la causa de la no respuesta, es de destacar que un paciente en el grupo de casos presentó respuesta con pérdida de seguimiento y posterior aparición de cáncer hepatocelular.

**Tabla 6. RESPUESTA AL FINAL DEL TRATAMIENTO**

		NO RESPONDEDOR	NO RESPONDEDOR	NO RESPONDEDOR	RESPONDEDOR	RESPONDEDOR SIN SEGUIMIENTO, REAPARECE CON LESION	
		SUSPENDIO TERAPIA POR EFECTOS ADVERSOS	SUSPENDIO TERAPIA POR RECAIDA	NO RESPONDEDOR POR RESPUESTA	NO RESPONDEDOR CON CURACION VIROLOGICA	NO RESPONDEDOR CON LESION MALIGNA	
CASOS	Recuento	11	19	2	2	1	35
	Porcentaje	31,4%	54,3%	5,7%	5,7%	2,9%	100,0%
CONTROLES	Recuento	8	22	6	11	0	47
	porcentaje	17,0%	46,8%	12,8%	23,4%	0,0%	100,0%

En el seguimiento de la enfermedad de base de los pacientes se analizaron las siguientes variables el nivel sérico de alfafetoproteína tomando como determinación en los casos el valor más cercano antes del diagnóstico de carcinoma hepatocelular y en los controles el último valor antes de terminar el seguimiento, en el grupo de casos el valor medio fue de 273,86 ng/dL y en los controles fue de 15,77 ng/dL, a estos valores se aplicó prueba t de student, como es de esperar el valor de alfafetoproteína se relaciona con la aparición de carcinoma hepatocelular con  $p < 0.0001$ . Todos los pacientes en el grupo de casos presentaban lesiones sugestivas en el estudio de ultrasonido, mientras que en el grupo de controles 1 paciente (2,1%), presentó lesión sugestiva que actualmente se encuentra en protocolo de estudio. Por medio de ultrasonido también se determinó la presencia de características de cirrosis hepática que en los casos estuvo presente en 34 pacientes (97,1%) y en los controles en 7 pacientes (14,9%), de los casos todos los pacientes se evaluaron por escala Child Pugh, 13 pacientes (37,1%) se categorizaron dentro de la escala como B y 22 pacientes (62,9%) se categorizaron como C.

En los casos para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular se requirió realización de biopsia hepática en 10 pacientes (28,6%), y dentro de estos se describieron el subtipo macroscópico en donde el nodular, difuso y masivo fueron los más frecuentes con 3 casos cada uno; el subtipo microscópico por arquitectura el sólido fue el más frecuente con 6 casos; el subtipo citológico el clásico fue el más frecuente con 8 casos (80%) y el pleomorfo con 2 casos (20%).

En el análisis de factores de riesgo se determinó por medio de tabla cruzada y realización de chi cuadrada si el genotipo que presentaba el paciente influía en la aparición de carcinoma hepatocelular, el valor de Chi cuadrada fue de 4,50 con  $p: 0,479$ , IC 95%, lo que nos permite decir que el genotipo viral del paciente no influye en la aparición de carcinoma hepatocelular en esta población. El otro factor de riesgo que se analizó fue determinar el ser respondedor al final del tratamiento, influía en la aparición de carcinoma hepatocelular, este se realizó con tabla cruzada y prueba Chi cuadrada con resultado de 3,117 y con  $p: 0,077$ , IC 95%, (OR 0.366 (0.110 – 1215)), con resultado final negativo lo cual nos permite decir que la respuesta al tratamiento no influye en la aparición de carcinoma hepatocelular en esta población. La última variable que se analizó fue la



edad, esta presentó distribución normal en ambos grupos, se realizó prueba t de student para diferencia de medias con  $p: <0.001$ , lo que no permite decir que la edad es un factor de riesgo que si influye en la aparición de carcinoma hepatocelular.

## DISCUSIÓN

La infección crónica por el VHC es un problema de salud pública y una de las principales causas de cirrosis hepática y muerte por cáncer de hígado en nuestro país. Hasta la fecha no hay vacuna disponible que sea efectiva; por ello, constituye un tema importante, que a nivel local ha sido abordado en varias ocasiones desde el punto de vista epidemiológico y clínico pero en pocas ocasiones desde el enfoque preventivo y terapéutico; esto, aunado a la poca literatura nacional del impacto que se genera tras recibir manejo médico en la probabilidad de desarrollo de CHC. Las escasas publicaciones locales sobre la experiencia del tratamiento farmacológico para la infección crónica del VHC en los hospitales de salud de la Ciudad de México, son del tipo descriptivos simples. Realizamos un estudio analítico tipo casos y controles en los cuales queríamos determinar cuáles son los factores de riesgo que más se asocian a aparición de carcinoma hepatocelular en los pacientes atendidos en nuestro centro. Las variables demográficas no difieren de las reportadas en la literatura, mostrando para nuestro estudio una distribución anormal del sexo en los grupos, presentando 40% de sexo femenino en el grupo de casos y 61,7% en el grupo de controles, sugiriendo aun sin ser el objetivo del presente estudio que el sexo masculino puede estar asociado a aparición de carcinoma hepatocelular lo cual se encuentra ampliamente demostrado en los reportes de literatura.

Las variables relacionadas con el tipo de respuesta a las 24 semanas de tratamiento y la respuesta al final del tratamiento, evidencian la baja efectividad de la terapia para mantener respuesta virológica sostenida la cual solo se presentó en 2 pacientes (5,7%) de los casos y en 11 pacientes (23,4%) de los controles, lo cual se encuentra ligeramente por debajo de los registros de respuesta favorable reportados en otros centros, la principal causa para la no respuesta fue la recaída que se presentó en 19 pacientes (54,3%) de los casos y en 22 pacientes (46,8%) de los controles, seguido de los efectos adversos, 11 pacientes (31,4%) en los casos y 8 pacientes (17%) en los controles que es lo esperado para los pacientes que reciben la terapia, el efecto adverso que se presentó con mayor frecuencia fueron los de tipo hematológico siendo el más frecuentemente reportado en la literatura.

Las características propias de la enfermedad de base muestra como es de esperar que la elevación de niveles séricos de alfa-fetoproteína se relacionan con la aparición del evento, de igual manera en la mayoría de pacientes 25 (71,4%) el diagnóstico se realizó por medio de estudios de imagen como prueba de tamizaje ultrasonido acompañado de determinación sérica de alfa-fetoproteína cada 6 meses y confirmado por medio de estudio tomográfico, pero en 10 pacientes (28,6%) en el grupo de casos requirió realización de biopsia para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular cuyo subtipo macroscópico, subtipo microscópico por arquitectura y subtipo citológico, no varía de los reportados en la literatura y es de considerar además que el número de pacientes (10) es muy limitado.

Los factores de riesgo que se analizaron para la aparición de carcinoma hepatocelular en este estudio incluyeron la edad la cual muestra un resultado positivo a favor de la hipótesis alterna, confirmando que una edad mayor es un factor de riesgo para la aparición del evento dato que es coherente con lo reportado previamente en otras series de casos; la respuesta final al tratamiento

muestra una diferencia importante en los pacientes respondedores en el grupo de casos fue únicamente 2 pacientes (5,7%) y en el grupo de controles fue 11 pacientes (23,4%), el análisis por medio de Chi cuadrado muestra una diferencia con  $p: 0.077$ , sin significancia estadística para aceptar la hipótesis alterna, es importante destacar que hay una tendencia clara a que la respuesta al tratamiento de manera coherente con lo reportado en la literatura se asocia con disminución en la aparición de carcinoma hepatocelular, lo cual para el presente estudio esté relacionado con un error estadístico tipo 2; el genotipo viral del paciente no se asoció en la presente investigación a aparición de carcinoma hepatocelular, presentado que en nuestros pacientes el genotipo más frecuente es el tipo 1 con sus respectivas sub clasificaciones, seguido del 2 y con muy pocos casos el genotipo 3.

### **LIMITACIONES**

Este es un estudio de casos y controles el cual está limitado por el número de pacientes puesto que los casos fueron representados por 35 pacientes, en el grupo de controles se esperaba una población de al menos 70 pacientes pero no se cuenta en la clínica sino con los 47 pacientes analizados, ese centro cuenta con todos los estudios necesarios para un adecuado diagnóstico, pese a ello algunos pacientes presentaban lesiones dudosas fueron biopsiados para confirmar el diagnóstico.

### **CONCLUSIÓN**

El desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C está asociado a una mayor edad, posiblemente se relacione con la respuesta final al tratamiento y no está asociado al genotipo viral en la población estudiada, el resto de variables analizadas no muestra variación respecto a lo reportado en la literatura mundial, en donde el sexo masculino está asociado con la aparición del evento estudiado, la tasa de respuesta a interferón – ribavirina en nuestra población tuvo una respuesta virológica sostenida por debajo de lo esperado y la presencia de efectos adversos el dominante fue de tipo hematológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Villalobos Pérez, T. Bourlon, Loeza del Castillo, Torres Villalobos et al. Variaciones en la frecuencia de cáncer del aparato digestivo en el transcurso de 35 años en cuatro instituciones de la Ciudad de México de distinto nivel socioeconómico: Gaceta Médica de México. 2014;150:49-57
- 2-González Huezo, Sánchez Ávila et al. Grupo Mexicano de Consenso de Carcinoma Hepatocelular: Revista de Gastroenterología de México. 2014; 79(4):250---262.
- 3-Kim JU, Shariff MIF, Crossey MME, Gomez-Romero M, Holmes E, Cox IJ, Fye HKS, Njie R, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers. World J Hepatol 2016; 8(10): 471-484.
- 4-Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterology 2012; 142:1140.
- 5-Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, Kumada H, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. HEPATOLOGY 1993;18:47-53.
- 6-Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136:E359- E 386.
- 7-Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, Naito M, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T. Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. HEPATOLOGY 1993;17:545-550.
- 8-Jouet P, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, Metreau JM. Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and noncirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis. Gastroenterology 1994;106:686-690.
- 9-Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, Shiomi S, et al. Randomized trial of effects of interferon-a on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet 1995;346:1051-1055.