



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, CENTRO MÉDICO NACIONAL 20
DE NOVIEMBRE

TESIS TITULADA

EFFECTO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA
FIBROSIS HEPÁTICA Y EL HEPATOCARCINOMA, EN PACIENTES
INFECTADOS POR EL VIRUS DE HEPATITIS C.

SRPI: 407.2020.

PRESENTA

DR. CHRISTIAN NAVARRO GERRARD

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

ASESORA

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ





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.

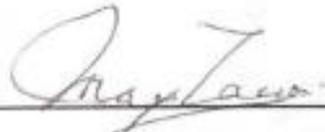
EFFECTO DE LOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA SOBRE LA FIBROSIS HEPÁTICA Y EL HEPATOCARCINOMA, EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIRUS DE HEPATITIS C.

AUTORIZACIONES.



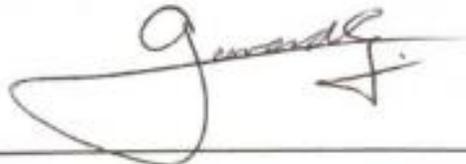
DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Sub-director de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ

Profesor titular del curso de gastroenterología y asesor de tesis
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E



DR. CHRISTIAN NAVARRO GERRARD

Médico residente de gastroenterología
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

DEDICATORIA.

Este trabajo está dedicado a mi familia, en especial a mis padres, que han sido el pilar más importante en mi vida. Mis héroes y ejemplos a seguir, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTOS.

Doy gracias a Dios, por haberme permitido llegar hasta aquí, por brindarme el amor por lo que hago, y la fuerza para continuar.

A mi familia:

En especial a mis padres, Anne Mary y Rey David, por haberme inculcado los valores que han forjado mi persona, por su amor y apoyo incondicional, por su ejemplo de cómo ser mejor persona y dar lo mejor de sí ante cualquier adversidad. No existen palabras en el mundo que se acerquen a lo agradecido que estoy.

A mis compañeros:

Gracias por sembrar en mí el espíritu de la curiosidad, por la convivencia y el apoyo en las experiencias compartidas, siempre amenizaron el camino que se fue haciendo al andar.

A mis maestros:

Los arquitectos de este proyecto profesional, gratitudes a todos mis profesores por enseñarme a través de su experiencia y conocimiento.

Gracias a mis profesores de gastroenterología, en especial a la Dra. Mayra Virginia Ramos, por darme la oportunidad y las herramientas para formarme como gastroenterólogo.

Al Dr. José Halabe Cherem, estoy honrado de poder llamarlo mi mentor. Gracias por siempre impulsarme a cumplir mis objetivos y ser el mejor de los ejemplos en cómo llevar a cabo esta noble profesión.

INDICE.

Portada	0
Título del proyecto	1
Autorizaciones	1
Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
Abreviaturas	7
Introducción	9
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	12
Justificación	12
Hipótesis (si es el caso)	12
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Diseño del estudio	13
Población de estudio	14
Tiempo de ejecución	14
Criterios de inclusión	15
Tipo de muestreo	17
Descripción operacional de variables	18
Análisis estadístico	23
Aspectos éticos	23
Recursos	24
Resultados y Discusión	25
Conclusiones	34
Referencias	36

RESUMEN.

Introducción:

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. En México se estima que actualmente hay alrededor de 600 mil personas infectadas con VHC. El estado necro-inflamatorio, propiciado por la infección crónica del virus C, favorece la progresión de fibrosis hepática, misma que progresa a cirrosis y sus múltiples complicaciones incluyendo el Hepatocarcinoma (HCC). En el año 2011 se introdujeron al mercado los Antivirales de Acción Directa (AAD) y algunos estudios de cohorte iniciales arrojaron datos controversiales acerca de su efectividad. Hasta el momento desconocemos el alcance de los resultados del tratamiento con AAD en una población mexicana.

Objetivo:

Analizar el efecto del tratamiento con AAD sobre la progresión de la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes infectados con VHC.

Material y Métodos:

Estudio de cohorte retrospectivo en donde se seleccionarán pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se dividieron en 2 grupos: aquellos que recibieron el tratamiento con ADD y quienes no recibieron terapia. Posteriormente, estos 2 grupos fueron subclasificados según el grado de fibrosis hepática con la que contaban los pacientes. La fibrosis fue determinada por los índices APRI y FIB-4. Asimismo, se realizó una revisión de las imágenes radiológicas utilizadas para diagnóstico de HCC que rutinariamente se llevan a cabo cada 6 meses en pacientes con hepatopatía crónica. Las variables cualitativas se analizaron con X² o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas <5. Para comparación de variables cuantitativas se utilizó la prueba T de "Student" en sus modalidades: comparación de muestras independientes y comparación de muestras relacionadas. Para el análisis tiempo hasta el evento (fibrosis y hepatocarcinoma), se utilizó la prueba de Kaplan-Meier y los grupos se compararon con la prueba de Log-Rank. Los sujetos que se incluyeron este estudio fueron pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en el periodo comprendido entre el 1 de enero 2009 y el 31 de diciembre 2019.

Resultados:

El 82% de la población analizada inició el estudio con una fibrosis moderada a grave sin evidenciar una descompensación de la hepatopatía crónica o datos bioquímicos de hipertensión portal. El paciente promedio llegó con una elevación leve de las transaminasas y únicamente normalizaron en los pacientes del grupo de pacientes que fueron tratados con AAD. Entre un 37% y 66% de los pacientes con APRI moderado y severo, respectivamente, mejoraron notoriamente el grado de fibrosis

al utilizar AAD. Al final del seguimiento, se presentaron 15 casos de hepatocarcinoma, de los cuales solo 1 paciente (2.8%) correspondió al grupo que fue tratado con AAD. Aproximadamente el 70% de estos casos de HCC se presentaron en el contexto de fibrosis grave. En el grupo de pacientes que no recibió tratamiento con AAD se contabilizaron todas las defunciones del estudio (n=21)

Conclusiones:

Este estudio determinó, en pacientes infectados por VHC, un impacto positivo de los AAD en 4 parámetros. En primer lugar, mejoría de las pruebas de función hepática normalizando la transaminasemia presente en los pacientes con VHC. En segundo lugar, los pacientes con AAD demostraron una regresión de la fibrosis hepática que inicialmente era moderada y grave. En tercer lugar, el grupo de pacientes bajo tratamiento con AAD solo presentó 2.8% de los casos de hepatocarcinoma. Finalmente, todas las defunciones pertenecieron al grupo de pacientes que no tuvo tratamiento con AAD.

ABREVIATURAS.

%	Porcentaje
AAD	Antivirales de acción directa
AASLD	Asociación americana para el estudio de enfermedades del hígado
ALB	Albúmina
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
BT	Bilirrubina total
CM	Centímetros
CMN	Centro Médico Nacional
DS	Desviación estándar
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ETC	Etcétera
FA	Fosfatasa alcalina
G/DL	Gramo sobre decilitro
G/L	Gramo sobre litro
GGT	Gamaglutamil transferasa
HB	Hemoglobina
HCC	Hepatocarcinoma
HTCO	Hematocrito
IC	Intervalo de Confianza
IFN	Interferón
INR	"International normalized ratio"
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
LSN	Límite superior normal
MM	Milímetros
MM3	Milímetros cúbicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	"Odds Ratio"
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PFH	Pruebas de función hepáticas
RIC	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética

RVS	Respuesta viral sostenida
TAC	Tomografía axial computarizada
TX	Tratamiento
VHC	Virus de hepatitis C
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

INTRODUCCION.

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto y descrito en 1989 y desde entonces ha sido una causa de investigación médica continua. Está clasificado como un virus RNA perteneciente al género Hepacivirus de la familia Flaviviridae. Clásicamente se han descrito 6 genotipos mayores (del 1 al 6), con más de 50 subtipos. Los genotipos más comunes son el 1a, 1b, 2a, 2b y 3a, su prevalencia depende de la distribución geográfica. En Europa, Estados Unidos y Latinoamérica, el genotipo 1 es el más frecuente. El virus de hepatitis C genera tanto una infección aguda como crónica en sus huéspedes. Aproximadamente el 80% de las infecciones agudas por este agente se convierten en infecciones crónicas que, a largo plazo, tiene graves consecuencias sobre la salud (1).

La infección crónica por VHC afecta a más de 71 millones de individuos globalmente con variaciones según distribución geografía. Camerún, Egipto, Mongolia, Nigeria y Uzbekistán son los países con mayores tasas de infección, reportando una prevalencia de hasta el 5% en su población adulta (1). En México, en el 2012, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), existía una seroprevalencia de 0.27% en personas de 15 a 49 años (2). En el año 2019 la prevalencia estimada de VHC en América Latina, según cifras de la OMS, estaba entre un 2-3%. En México se estima que actualmente hay alrededor de 600 mil personas infectadas con VHC, cifra publicada en el Boletín N°. 1408 de la LXIV Legislatura de la Cámara de diputados del H. Congreso de Unión.

El estado necro-inflamatorio, propiciado por la infección crónica del virus C, favorece la progresión de fibrosis hepática, misma que evoluciona a cirrosis y sus múltiples complicaciones, incluyendo el hepatocarcinoma. La posibilidad de diagnosticar y determinar el grado de fibrosis hepática ha sido un tema trascendental en la investigación, sobre todo, por las implicaciones que tiene en el manejo del paciente. Los métodos diagnósticos de fibrosis hepática se clasifican en invasivos y no invasivos, siendo estos últimos los más utilizados en la actualidad por su baja tasa de complicaciones y su alta efectividad. Los índices de FIB-4 (Fibrosis index based on the 4 factor) y APRI (Aspartate aminotransferase to platelet ratio index TP) son 2 métodos no invasivos ampliamente validados para la determinación del estado de fibrosis hepática. La sensibilidad demostrada por Guangqin Xiao 2016 fue de 85% para FIB-4 y de 91% para APRI en un estudio que midió la exactitud de estos métodos diagnósticos en pacientes con hepatitis virales, cirrosis y HCC (3).

La fibrosis hepática avanzada, llamada cirrosis, se ha descrito como el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de hepatocarcinoma, independiente de su etiología (4). El hepatocarcinoma es la neoplasia maligna primaria del hígado más prevalente, el quinto cáncer global más frecuente, además de la segunda causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. Es la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis (5).

El riesgo de desarrollar HCC se incrementa hasta 20 veces en paciente con infección crónica por VHC, comparado con población no infectada. En algunas naciones el VHC es la primera causa de cirrosis y hepatocarcinoma. Seropositividad con anticuerpos contra VHC se han demostrado en hasta 50-60% de los pacientes con HCC (6). Tanto la Guía de Hepatología Europea (EASL) como la Guía Americana (AASLD) recomiendan un seguimiento y vigilancia estrecha en pacientes que tienen un riesgo anual mayor a 1% de generar HCC. El riesgo anual de desarrollar HCC en pacientes infectados por VHC y que además son cirróticos oscila entre 2-4% (7).

ANTECEDENTES.

El único motivo por el cual se podría no administrar tratamiento antiviral contra el VHC es en un paciente con una expectativa de vida menor a 1 año. Por tal motivo, el antiviral está indicado en la mayoría de los casos de infección crónica por VHC.

La hepatopatía crónica por VHC comenzó a tratarse con Interferón (IFN) en el año 1991. Inicialmente como monoterapia para después combinarse con otros fármacos. Durante más de una década los regímenes basados en Interferón dominaron el esquema de tratamiento para la infección crónica por VHC, sin embargo, únicamente lograban una tasa de curación en aproximadamente 40% de los casos. Además de no ser tan efectivos, más de la mitad de los usuarios mostraron múltiples efectos adversos; entre ellos la depresión clínica grave, anemia, glomerulopatías, cefalea, pirexia, mialgias, artralgias, náusea, fatiga e insomnio. Los efectos adversos más graves son la agranulocitosis y enfermedades autoinmunes como la tiroiditis (1).

Durante décadas, numerosos estudios buscaron terapias farmacológicas contra el VHC que lograran mejores tasas de respuesta con menos efectos adversos, hasta que en el año 2011 se introdujeron al mercado los Antivirales de Acción Directa (AAD). Los inhibidores de la proteasa, Telaprevir y Boceprevir, fueron los primeros en utilizarse en combinación con Interferón Pegilado y Ribavirina. Aquel esquema solo estaba indicado para el tratamiento de VHC genotipo 1, e incluía los efectos adversos del IFN, por lo que también se vio limitado su uso. En el año 2013 se introdujeron al mercado nuevos AAD que actuaban sobre diversos pasos del ciclo de la replicación viral, revolucionando el manejo de esta enfermedad. El objetivo principal de estos medicamentos era generar una cura virológica, y con ella, los efectos benéficos del medicamento. En algunos reportes los AAD generaron una cura virológica, definida también como una Respuesta Viral Sostenida (RVS), al menos en el 93% de sus usuarios, y escasos efectos adversos. Además, actualmente existen fármacos de esta familia que erradican a los 6 genotipos conocidos del VHC (Pangenómicos). La respuesta viral sostenida (RVS) se define como un estado en el suero del paciente en donde el RNA del VHC es indetectable

por el método de laboratorio denominado reacción en cadena de polimerasa (PCR). Doce semanas posterior a culminar el tratamiento se mide la carga viral y si el resultado es menor a 12 IU/MI se establece una RVS o cura virológica. Los AAD han mejorado el manejo de pacientes infectados por VHC, sin embargo, han surgido dudas acerca de su efectividad a mediano y largo plazo.

Un principio médico establece que, al eliminar el factor agresor en cualquier patología, se reduce el riesgo de complicaciones de esta. Por tal motivo, se infiere, que en el momento de tratar el VHC se detiene el desarrollo y progresión de la fibrosis hepática y el HCC. Esta hipótesis fue probada por distintas investigaciones en pacientes infectados por VHC. El metaanálisis realizado por Morgan, R. L. (2013) analizó 12 estudios observacionales con más de 25,497 pacientes concluyendo que al obtener RVS con el tratamiento basado en Interferón (IFN) había una reducción de 4 veces el riesgo de desarrollar HCC. A partir del descubrimiento de los AAD en 2011 varios científicos dirigieron sus esfuerzos para determinar si estos fármacos tenían efectividad igual o superior que los basados en IFN, en cuanto a la prevención de la fibrosis hepática y el desarrollo de HCC.

Estudios iniciales con AAD arrojaron datos controversiales, mismos que por más de una década crearon duda en la comunidad científica, lo que propició el desarrollo de más trabajos de investigación para determinar si los AAD reducían o no el riesgo de desarrollar HCC. El estudio de cohorte italiano llevado a cabo por Sangiovanni (2006) aunado al estudio de cohorte español desarrollado por María Reig (2016) sugirieron un aumento, no despreciable, en la incidencia de HCC de novo; además de una presentación más agresiva del mismo posterior tratar el VHC con AAD. En el año 2016 Conti F, Ravi S y Llovet JM, reportaron altas tasas de recurrencia temprana y desarrollo de HCC de novo precozmente en pacientes quienes fueron tratados con esta misma terapia.

Contrario a estas conclusiones, una revisión sistemática y metaanálisis del 2017 concluyó que al obtener RVS con AAD se reduce no solo la mortalidad general sino también las tasas de hepatocarcinoma (8). Pol S. analizó 3 cohortes prospectivas, en poblaciones francesas, en donde demostró una disminución en la incidencia de HCC de novo en los pacientes cirróticos que fueron tratados con AAD. Otro análisis acerca del efecto de los AAD y la tasa de desarrollo de HCC de novo, dedujo que en pacientes cirróticos con infección crónica por VHC el hecho de obtener una RVS confería reducción del riesgo de desarrollar HCC en hasta un 75% (6). Un estudio de cohorte retrospectivo con 22,500 veteranos de guerra norteamericanos, infectados por el VHC, tratados con AAD y con seguimiento durante 1 año, reveló que un 87% logró RVS. En esta población se determinó una incidencia anual de 1.18% para HCC contra un 3.45% en aquellos pacientes que no lograron la erradicación viral. Señalaron entonces que la RVS estaba asociada a una reducción en el riesgo de desarrollar HCC, sin embargo, aclararon que una vez erradicado el virus los pacientes con fibrosis avanzada tenían la misma incidencia de desarrollo de HCC que los pacientes con cirrosis por cualquier otra etiología (9). Esta

conclusión fue ampliamente citada en las Guías de Práctica Clínica de Hepatología americana y europea para sugerir el seguimiento de cribado para HCC en pacientes cirróticos a pesar de haber erradicado el virus. Un estudio de cohorte esclareció que el riesgo de desarrollar HCC en pacientes infectados por VHC, posterior al tratamiento con AAD y la obtención de RVS, permanece en un 0.33% anual y que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de HCC en este contexto son la fibrosis avanzada del hígado, diabetes, infección por VHC genotipo 3 y edad avanzada (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿En pacientes del centro médico nacional 20 de noviembre que estén infectados por VHC, qué efecto tiene sobre la progresión de la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma el tratamiento con AAD comparado con los pacientes que no fueron tratados?

JUSTIFICACIÓN.

La actualización de la guía de práctica clínica de la AGA 2019: “Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma” de Amit G. Singal, afirmó que no hay suficiente evidencia científica de calidad para determinar si la terapia con AAD se asocia con un aumento o decremento en el riesgo de desarrollar HCC de novo (7).

El Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C (2018) publicó textual “Desafortunadamente existe poca información del tratamiento con AAD”.

Aproximadamente, en el año 2015 se introdujeron al mercado mexicano los AAD para el tratamiento del VHC. Sin embargo, fue a partir del 2017 cuando fueron tratados la mayoría de estos pacientes, motivo por el cual desconocemos el alcance de los resultados del efecto de los AAD en esta población descrita.

HIPÓTESIS.

-H0: Tratar a los pacientes con AAD no reduce los grados de fibrosis ni la probabilidad de desarrollar HCC a corto y mediano plazo (≤ 10 años).

-H1: Tratar a los pacientes con AAD sí reduce los grados de fibrosis y la probabilidad de desarrollar HCC a corto y mediano plazo (≤ 10 años).

OBJETIVOS.

- Generales.

* Analizar el efecto del tratamiento con AAD en la progresión de la fibrosis hepática y el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en los pacientes infectados con VHC.

-Específicos.

* Describir las principales características demográficas de los pacientes mexicanos infectados por VHC.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en donde partes de la metodología se basaron en el estudio “Differential Effect of HCV Eradication and Fibrosis Grade on Hepatocellular Carcinoma and All-cause Mortality”, de Bin Lee Y. (2018). Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC a través del sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª. Edición (CIE-10), registrado en el sistema electrónico SIAH. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se dividieron en 2 grupos según recibieron o no el tratamiento con AAD. Cabe resaltar que los antivirales administrados actualmente en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre son: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir, Velpatasvir/Sofosbuvir y Grazoprevir/Elbasvir.

Posteriormente estos 2 grupos fueron subclasificados según el grado de fibrosis hepática, determinada por medio de los índices APRI y FIB-4. El índice APRI se calculó con la siguiente fórmula: $APRI = [ALT \text{ (del paciente)} / 35] / \text{plaquetas} * 100$; y el índice FIB-4 se calculó con la siguiente fórmula: $FIB-4 = (Edad * AST) / (\text{Plaquetas} * \sqrt{ALT})$. Asimismo, se realizó una revisión de todas las imágenes radiológicas de cribado o diagnóstico para HCC, las cuales fueron realizadas cada 6 meses en los pacientes hepatópatas crónicos.

Para la selección del sujeto, debió haber cumplir con diagnóstico de infección crónica por VHC, mismo que fue confirmado por dos estudios de laboratorio: anticuerpos contra VHC positivos y carga viral positiva para RNA del virus. El análisis se realizó en 3 momentos fundamentales del seguimiento de estos pacientes: 1) la primera consulta en el servicio de Gastroenterología, 2) la cita médica en donde se dio inicio a la terapia con antivirales de acción directa y 3) en la última consulta registrada del paciente en Gastroenterología. Los pacientes debieron de haber contado con los siguientes laboratorios bioquímicos: Plaquetas, albúmina, bilirrubina total, ALT, AST e INR en los 3 meses más cercanos a las consultas previamente descritas, y con ellos, se calcularon los índices de FIB-4 y APRI. Mismos que sirvieron para subclasificar a los pacientes de acuerdo al grado de fibrosis hepática, definiendo como APRI leve <0.5 , APRI moderado $0.5 - 1.5$ y

APRI grave >1.5 . Por otro lado, el FIB-4 fue interpretado como leve <1.45 , FIB-4 moderado $1.45 - 3.25$ y FIB-4 grave >3.25 . Tanto el APRI como el FIB-4 tienen un valor predictivo negativo para excluir fibrosis de 94.7% ($\geq F3$) y un valor predictivo positivo para confirmar fibrosis severa de 82.1% (11).

Asimismo, en los pacientes cirróticos, se realizó una revisión de todos los ultrasonidos de cribado para HCC realizados cada 6 meses. Ante la sospecha de neoplasia, se recurrió a otros métodos diagnósticos como tomografía computarizada y/o resonancia magnética para que un equipo multidisciplinario, comprendido por especialistas de oncología médica, oncología quirúrgica, trasplante hepático, radiología y gastroenterología, consensarán el diagnóstico de HCC. En caso de duda diagnóstica se procedió a realizar una biopsia de la lesión hepática con respectivo estudio histopatológico para determinar la estirpe del tumor.

Para descartar la presencia de neoplasia subrepticia antes del periodo del estudio, el investigador realizó una búsqueda retrospectiva de todas imágenes radiológicas abdominales.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se obtuvo de los expedientes electrónicos de los pacientes de hospitalización y consulta externa de la clínica de hepatitis C del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. La delimitación de la población se realizó al restringir la búsqueda de los pacientes basado en 2 diagnósticos del CIE-10 en el archivo electrónico del hospital; Hepatitis Viral Tipo C Crónica, y Hepatitis Viral No Especificada. Posteriormente solo se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC con los criterios previamente mencionados.

UNIVERSO DE TRABAJO

Consistió en una cohorte de pacientes con diagnóstico positivo para infección crónica por VHC. Estos pacientes fueron divididos en 2 grupos, los que recibieron y no tratamiento, y posteriormente fueron subclasificados según su grado de fibrosis hepática.

TIEMPO DE EJECUCIÓN.

Primero de enero del 2009 a 31 de diciembre 2019. Un total de 10 años.

DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR.

Pacientes del servicio de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, que en el periodo comprendido por el estudio, cumplieran con las siguientes pautas: 1) Contar con un diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C, 2) Haber recibido tratamiento con AAD, 3) Cumplir con los criterios de inclusión para el análisis, 4) Tener un seguimiento mínimo de aproximadamente 1 año en el servicio de gastroenterología. Este último punto asegura que los resultados descritos tengan validez y un nivel de confianza propuesto de 99%.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes derechohabientes del ISSSTE.
- Pacientes con expediente clínico electrónico completo en el CMN 20 de Noviembre.
- Paciente reportado en el expediente clínico electrónico con diagnóstico de CIE-10 de Hepatitis Viral Tipo C Crónica y Hepatitis Viral No Especificada.
- Pacientes diagnosticados en el hospital 20 de Noviembre con VHC confirmado en el laboratorio del hospital, con anticuerpos contra VHC además de carga viral positiva.
- Pacientes atendidos por diagnóstico de VHC en el servicio de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre entre el 01 de enero 2009 y 31 de diciembre 2019 con diagnóstico de infección por VHC.
- Pacientes con un seguimiento mínimo de 1 año en el servicio de Gastroenterología.
- Pacientes mayores a 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes con laboratorios (Plaquetas, Albúmina, Bilirrubinas, ALT, AST, GGT, INR) 3 meses previos o posteriores a la fecha del inicio del estudio.
- Pacientes con laboratorios (Plaquetas, Albúmina, Bilirrubinas, ALT, AST, GGT, INR) 3 meses previos o posteriores al inicio del tratamiento con AAD.
- Pacientes con laboratorios (Plaquetas, Albúmina, Bilirrubinas, ALT, AST, GGT, INR) 3 meses previos o posteriores a su última consulta en Gastroenterología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Seguimiento de menor a 1 año.
- Pacientes con estudios de laboratorio y gabinete ajenos al CMN 20 de Noviembre.
- Pacientes con tratamiento antiviral no administrado en el CMN 20 de Noviembre.
- Pacientes sin estudios de laboratorio y/o gabinete completos.
- Paciente receptor de trasplante hepático previo al periodo que comprendió el estudio.
- Pacientes que acudieron con carga viral de VHC indetectable antes del periodo comprendido por el estudio.
- Pacientes que fueron tratados y obtuvieron una RVS con cualquier esquema basado en Interferón y/o Ribavirina.
- Pacientes que recibieron tratamiento con AAD y no cumplieron con citas de control y seguimiento en el servicio de Gastroenterología posterior a terminar su tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes atendidos fuera del periodo de estudio propuesto, enero 2009 y diciembre 2019.
- Expediente clínico electrónico incompleto o no disponible en el sistema hospitalario.
- Historia de HCC previo al periodo que comprendió el estudio.
- Pacientes en tratamiento activo basado en Interferón.
- Pacientes en tratamiento activo basado en Ribavirina.
- Pacientes con anticuerpos contra VHC positivos, pero carga viral de RNA para VHC negativa.
- Coinfección con virus de hepatitis B o VIH.
- Historia de alcoholismo.
- Otras etiologías de hepatopatía diferente a VHC.
- Otras causas concomitantes de hepatopatía sobreagregados al VHC.

TIPO DE MUESTREO.

- Muestreo probabilístico.

No procede.

- Muestreo no probabilístico.

Muestra no aleatorizada por conveniencia.

- Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se utilizará la fórmula de $n = [(z^2) * p(1-p)] / e^2$: (20)

Donde:

- n = es la muestra que se busca.
- z = es el nivel de confianza que aplicas, en este caso es de 99% y en las tablas normales = 2.575.
- p = es el estimado de la proporción de la población, en este caso según la revista de Gastroenterología Mexicana Vol. 78. Núm. 3. (2013) y cifras oficiales de la OMS 2019, en donde se estima una prevalencia de VHC en América Latina de entre 2-3%.
- e = es el error permitido no mayor que 10%.

Remplazamos y : $n = [(2.575)^2 * .03(1-.03)] / .10^2$.

$$= (6.6303 * 0.0291) / 0.01.$$

$$= 0.1929 / 0.01.$$

$$= 19.29 = 20\% \text{ de la población provista}$$

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa continua (Años)	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento; la edad se suele expresar en años. Presente en documentación anexada en el expediente clínico
Sexo	Nominal (Hombre, Mujer)	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras, al hombre de la mujer, ya sea en seres humanos y animales, y estará definido por los gametos que produce. Presente en documentación anexada en el expediente clínico
Infección por VHC	Nominal (Presente o ausente)	Presente: Si se detectan anticuerpos anti-VHC mediante examen serológico de anticuerpos o si bien cuenta con prueba de RNA viral en suero mediante técnica de PCR para VHC para confirmar infección, carga viral y genotipo específico del virus. Asentado en hojas de laboratorio y/o notas médicas en el expediente clínico
Años de seguimiento	Cuantitativa continua	Tiempo de vigilancia durante la cual el paciente acudió a sus citas de Gastroenterología y se sometió al protocolo de abordaje diagnóstico terapéutico, cribado y prevención normado por la clínica de hepatitis viral, Gastroenterología, del CMN 20 de Noviembre ISSSTE
Genotipo de VHC	Cuantitativa continua (1,2)	Cepas diferentes del VHC diferenciados por secuencias de genes que difieren unos de otros por adaptaciones del virus. Definen la agresividad de la cepa y la probabilidad de respuesta a tratamientos basados en IFN. Asentado en hojas de laboratorio y/o notas médicas en el expediente clínico

Plaquetas	Cuantitativa continua (u/mcl)	Se originan en la fragmentación citoplasmática del megacariocito. Se encuentran en concentración que oscila entre 150 a 400 células x 10 ⁹ /L y tienen un tamaño de 0.5 a 2.5µm. Se tomarán en cuenta cuantitativamente el número de plaquetas en U/mcl de tres meses previos o posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente
Albúmina Sérica	Cuantitativa continua (g/dL)	Proteína sérica fundamental para múltiples funciones homeostáticas incluyendo presión osmótica del compartimiento vascular. Compone más del 50% de las proteínas séricas totales. Cuantitativamente se analizará la cantidad de albúmina sérica en mg/dl de tres meses previos o posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente.
Bilirrubina Total	Cuantitativa continua (mg/dL)	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina. La degradación se produce en el bazo y se conjuga en el hígado. La bilirrubina total sérica es la suma de la bilirrubina directa e indirecta. Se tomará en cuenta cuantitativamente de la cantidad de bilirrubina total sérica en mg/dL de tres meses previos o posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente.
Niveles de AST	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima aspartato aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. También conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y que pueden ser utilizadas para identificar daño hepático y cardiaco (no tan específica para tejido hepático). Se tomará en cuenta cuantitativamente la cantidad de AST (aspartato aminotransferasa) sérica en UI/L de tres meses previos o tres meses posteriores al inicio del estudio o

		tratamiento del paciente registrado en expediente electrónico.
Niveles de ALT	Cuantitativa continua (UI/L)	Enzima alanino aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. También conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), es una aminotransferasa más específicamente hepática. Se tomará en cuenta cuantitativamente la cantidad de ALT sérica en UI/L de tres meses previos o tres meses posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente registrado en expediente electrónico.
Niveles de INR	Cuantitativa continua (seg)	Tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición del factor tisular. Este parámetro permite medir la calidad de la vía extrínseca (así como la vía común) de la coagulación. Se tomará en cuenta cuantitativamente el INR en segundos de tres meses previos o tres meses posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente registrado en expediente electrónico.
Índice de APRI	Cuantitativa continua (<0.5; 0.5-1.5; >1.5)	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas y aspartato aminotransferasa (AST) para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 89% y especificidad de 70.9%. Se tomará en cuenta cuantitativamente el índice de APRI de tres meses previos o tres meses posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente registrado en expediente electrónico. Fórmula: $APRI = [AST / 35] / \text{plaquetas} * 100$.
Índice de FIB-4	Cuantitativa continua (<1.45; 1.45-3.25; >3.25)	Modelo bioquímico no invasivo a partir de niveles de plaquetas, edad, AST y ALT para la predicción de fibrosis hepática con sensibilidad de 81% y especificidad de 97%. Se tomará en cuenta

		cuantitativamente el índice de FIB-4 de tres meses previos o tres meses posteriores al inicio del estudio o tratamiento del paciente registrado en expediente electrónico. Fórmula: $FIB-4 = (Edad \times AST) / (Plaquetas * \sqrt{ALT})$
Diabetes Mellitus 2 (DM2)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico en donde existe una anomalía metabólica en la producción de insulina, llevando a aumentos dañinos de la glucosa sérica que culminan en complicaciones micro y macro-vasculares con daño a órganos blanco.
Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)	Nominal (Presente, Ausente)	Estado patológico cardiovascular en donde las cifras de tensión arterial superan los límites superiores definidos como normales. Mismas cifras que conllevan a daños a órganos blanco.
Hepatocarcinoma	Nominal (Presente, Ausente) Variable Dependiente	Neoplasia maligna primaria del hígado más frecuente cuyo pronóstico está ligado a su detección temprana. Se diagnostica a través de características imagenológicas por TAC o RM. Está íntimamente relacionado al daño y fibrosis hepática coexistente y obliga a establecer seguimientos estrictos. Se determinará su aparición durante el periodo de seguimiento en los diferentes grupos de estudio.
Tratamiento Previo	Nominal (Presente, Ausente)	En este estudio de investigación se refiere a positividad de que un paciente tuvo tratamiento previo para el VHC, Específicamente tratamientos basados en Interferón (IFN)
Antivirales Directos	Nominal (Presente, Ausente) Variable Independiente	Múltiples familias de fármacos disponibles para el tratamiento de la infección del VHC con tasa de erradicación mayores al 95%. Se establecerán los diversos grupos de estudio según su uso o no en los pacientes.

Respuesta Sostenida	Viral Nominal (Presente, Ausente)	Definida como una carga de RNA sérica indetectable por método de PCR con un límite menor de detección de 12 IU/mL en 12 semanas posterior al inicio del tratamiento. Se determinará su aparición durante el periodo de seguimiento en los diferentes grupos de estudio.
Trasplante hepático	Nominal (Presente, Ausente)	El trasplante de hígado o trasplante hepático es un procedimiento quirúrgico en donde se reemplaza un hígado enfermo por un hígado sano. Método de curación quirúrgico de múltiples patologías hepáticas.
Otras neoplasias	Nominal (Presente, Ausente)	En esta investigación se refiere a la positividad de la presencia de algún otro tipo de cáncer que haya presentado el paciente tanto en su historia como desarrollo durante el estudio.
Deceso	Nominal (Presente, Ausente)	En este estudio se refiere a la presencia del deceso del paciente secundario a complicaciones de la patología hepática durante el periodo que comprende el estudio.
Fibrosis Hepática	Nominal (Presente, Ausente) Variable dependiente	Presencia de tejido cicatrizal acumulado en el tejido conectivo del hígado. La mayor afección se ve en la matriz extracelular

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

Se realizaron múltiples búsquedas sistemáticas en el archivo electrónico hospitalario del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que en algún momento de su seguimiento se les diagnosticó, según el CIE-10, como Hepatitis Viral Tipo C Crónica y Hepatitis Viral No Especificada. De este universo de pacientes solo se seleccionó a la población con diagnóstico de infección crónica por VHC para después ser reclutados en el estudio únicamente a los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la realización del análisis estadístico, se procedió a estratificar el total de la población en dos grupos: a) pacientes que recibieron tratamiento con AAD y b) pacientes que no recibieron tratamiento con AAD. Posterior a esta división se procedió a la realización de pruebas estadísticas según correspondiera el caso para variables cualitativas y cuantitativas. Los datos se presentan como medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se analizaron con X² o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas <5. Para comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba de T de "Student" en sus modalidades: comparación de muestras independientes y comparación de muestras relacionadas. Para el análisis de la efectividad del tratamiento se utilizó la prueba de McNemar. Se consideró un valor significativo $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 25.

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los artículos 16, 17 y 23 del capítulo I, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo físico alguno para los pacientes, que estrictamente no amerita del consentimiento informado. Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

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

CONFLICTO DE INTERESES.

No existen conflictos de interés.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

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

RECURSOS.

- Recursos humanos.

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez, jefa del servicio de Gastroenterología y profesora titular del programa de especialidad de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre. Asesora del trabajo de investigación.

Dr. Christian Navarro Gerrard, residente de tercer año de Gastroenterología del CMN 20 de Noviembre.

- Recursos materiales.

Formularios para recolección de datos.

Computadora.

Programa de Windows Excel 2016.

Programa SPSS versión 25.

- Recursos financieros.

No requiere recursos financieros.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Posterior a la búsqueda en el archivo clínico digital del CMN 20 de Noviembre se identificaron 313 pacientes con los diagnósticos CIE-10 de hepatitis viral tipo C crónica y hepatitis viral no especificada, en el periodo comprendido entre enero 2009 y diciembre 2019. De este universo, 220 cumplieron con criterios diagnósticos de infección por VHC, mismos que recibieron algún tipo de tratamiento en aproximadamente 80% de los casos. Un total de 111 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para este análisis, más de la mitad de ellos recibió algún tipo de tratamiento para VHC durante la evolución de su enfermedad. Se aclara que los AAD fueron introducidos en el mercado mexicano hace aproximadamente 5 años; sin embargo, la mayor parte de los pacientes analizados en este estudio (92%) fueron tratados con estos fármacos a partir del 2017. Este fenómeno se suscitó por cuestiones administrativas y ajenas al servicio médico. Fueron excluidos 5 pacientes que recibieron tratamiento con AAD y seguimiento fuera del ISSSTE. Un total de 37 pacientes fueron excluidos al no poder cumplir con 1 año de seguimiento en el servicio de gastroenterología. Sin este tiempo de seguimiento no se podría valorar plenamente el efecto del medicamento sobre la progresión de la fibrosis y el desarrollo de HCC; de lo contrario estos pacientes le restarían confiabilidad al estudio y pudiesen falsear las pruebas aquí descritas. Se puntualiza que para obtener un nivel de confianza de 99%, la muestra requería entre 19 y 22 pacientes. Este análisis incluyó a 38 pacientes que fueron diagnosticados con infección crónica por VHC, que cumplieron con los criterios de inclusión y además recibieron tratamiento con algún esquema de AAD en el CMN 20 de Noviembre, se realizaron en el hospital una carga viral 12 semanas posterior a terminar su esquema de antiviral y que subsecuentemente tuvieron seguimiento durante al menos 1 año por el servicio de gastroenterología del CMN 20 de Noviembre antes del 31 de Diciembre 2019.

El grupo de control fue conformado por el total de los pacientes del Centro Médico que no recibieron tratamiento con AAD para VHC en 10 años (n=73). De estos pacientes un 25% ya habían sido previamente tratados con Interferón sin obtener cura virológica. Este grupo de pacientes permitió analizar la evolución natural de la enfermedad en esta población mexicana, obteniendo datos demográficos actualizados, además de servir como un grupo comparativo para la población que si recibió tratamiento antiviral y valorar el efecto de este sobre la progresión de la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma. A continuación, se aprecia el comportamiento demográfico de la población analizada.

Tabla 1. Demografía general de la población.

Variable	Total n= 111 (%)	Tx con AAD n= 38 (%)	Sin AAD n= 73 (%)	p
Genero				
• Hombres	25 (22.5)	10 (26.3)	15 (20.5)	0.32
• Mujeres	86 (77.5)	28 (73.7)	58 (79.5)	
Edad (años ± DE)	58.34 ± 11.85	54.7 ± 8.9	60.23 ± 12.7	0.19
Genotipo				
• 0	66 (59.5)	12 (31.6)	54 (74.0)	
• 1	3 (2.7)	3 (7.9)	0	
• 1A	17 (15.3)	10 (26.3)	7 (9.6)	
• 1B	19 (17.1)	11 (28.9)	8 (11.0)	N/A
• 2A	2 (1.8)	0	2 (2.7)	
• 2B	3 (2.7)	2 (5.3)	1 (1.4)	
• 3A	1 (0.9)	0	1 (1.4)	
DM2	40 (36)	13 (34.2)	27 (37.0)	0.47
HAS	29 (26.2)	11 (28.9)	18 (24.7)	0.39
Tx. Previo	42 (37.8)	24 (63.2)	18 (24.7)	0.0001
RSV	36 (32.4)	36 (97.3)	0	<0.0001
Hepatocarcinoma (HCC)	15 (13.5)	1 (2.6)	14 (19.2)	0.01
Otra neoplasia	18 (16.2)	6 (15.8)	12 (16.4)	0.58
Defunción	21 (18.9)	0	21 (28.8)	<0.0001
Plaquetas (x 10⁹ /L ± DE)	155.34±88.65	166.7 ± 79.4	149.4 ± 93.0	0.33
Albumina (g/dL ± DE)	3.72 ± 0.60	3.94 ± 0.48	3.61 ± 0.62	0.07
Bilirrubina (mg/dL ± DE)	1.29 ± 1.07	1.21 ± 0.20	1.33 ± 0.96	0.57
ALT (U/L ± DE)	88.2 ± 12.88	103 ± 30.0	80.15 ± 65.2	0.33
AST (U/L ± DE)	91.7 ± 10.88	100.58 ± 25.6	87.08 ± 57.22	0.51
INR (media ± DE)	1.15 ± 0.39	1.03 ± 0.11	1.22 ± 0.47	0.02
APRI	2.04 ± 1.96	1.80 ± 0.31	2.17 ± 0.23	0.35
FIB-4	5.54 ± 4.86	4.12 ± 2.8	6.28 ± 5.5	0.02

AAD: Agentes antivirales directos, **DM2:** Diabetes mellitus 2, **HAS:** Hipertensión arterial sistémica, **RVS:** Respuesta viral sostenida, **Tx.:** Tratamiento, **ALT:** Alanino amino-transferasa, **AST:** Aspartato amino-transferasa, **INR:** International Normalized Ratio, **APRI:** AST to Platelet Ratio Index, **FIB-4:** Fibrosis 4.

Los valores expresados en relación a los marcadores bioquímicos, así como los resultados de los índices expresados en la tabla, son valores registrados al inicio del seguimiento de los pacientes; la evolución y el Δ se observan en tablas subsecuentes y en el texto.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas basales de los pacientes, englobados por el estudio, acorde a su respectivo grupo. Entre los 111 pacientes con infección crónica por VHC incluidos en el análisis final, 38 recibieron tratamiento con AAD, y 73 no. Dentro del grupo de los pacientes tratados con AAD, 36 lograron obtener una RVS (94.7%) y 2 no lograron una RVS (5.3%) siendo este valor estadísticamente significativo ($P=<0.0001$). Los pacientes que fallaron al tratamiento fueron tratados con los esquemas de Sofosbuvir/Ledipasvir y Velpatasvir/Sofosbuvir. Los pacientes que fueron tratados y lograron una RVS

recibieron los siguientes esquemas de AAD; en primer lugar, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (n=9) 23.6%; en segundo lugar, Sofosbuvir/Ledipasvir (n=11) 28.9%; en tercer lugar, Velpatasvir/Sofosbuvir (n=12) 31.5%, y, por último, Grazoprevir/Elbasvir (n=6) 15.7%.

La duración media de seguimiento fue de 5.5 años en ambos grupos. La edad promedio de la población estudiada fue de 58 años. Predominó el sexo femenino con un 77.5%, mismas que representaron el 73.7% de los pacientes tratados con AAD.

Estadísticas publicadas por la OMS y la revista de Gastroenterología Mexicana determinaron que el genotipo de VHC más prevalente en América Latina es el tipo 1 (12). El 35.1% de la muestra estaba infectada por este genotipo, siendo así el más prevalente del CMN 20 de Noviembre. Mismo genotipo que acumuló la mayor proporción de pacientes tratados con AAD (63.1%). Se ha propuesto al genotipo 3 del VHC como uno de los tantos factores de mal pronóstico para desarrollar HCC (13). Solo 1 de los pacientes en el estudio presentó infección por este genotipo y no desarrolló HCC.

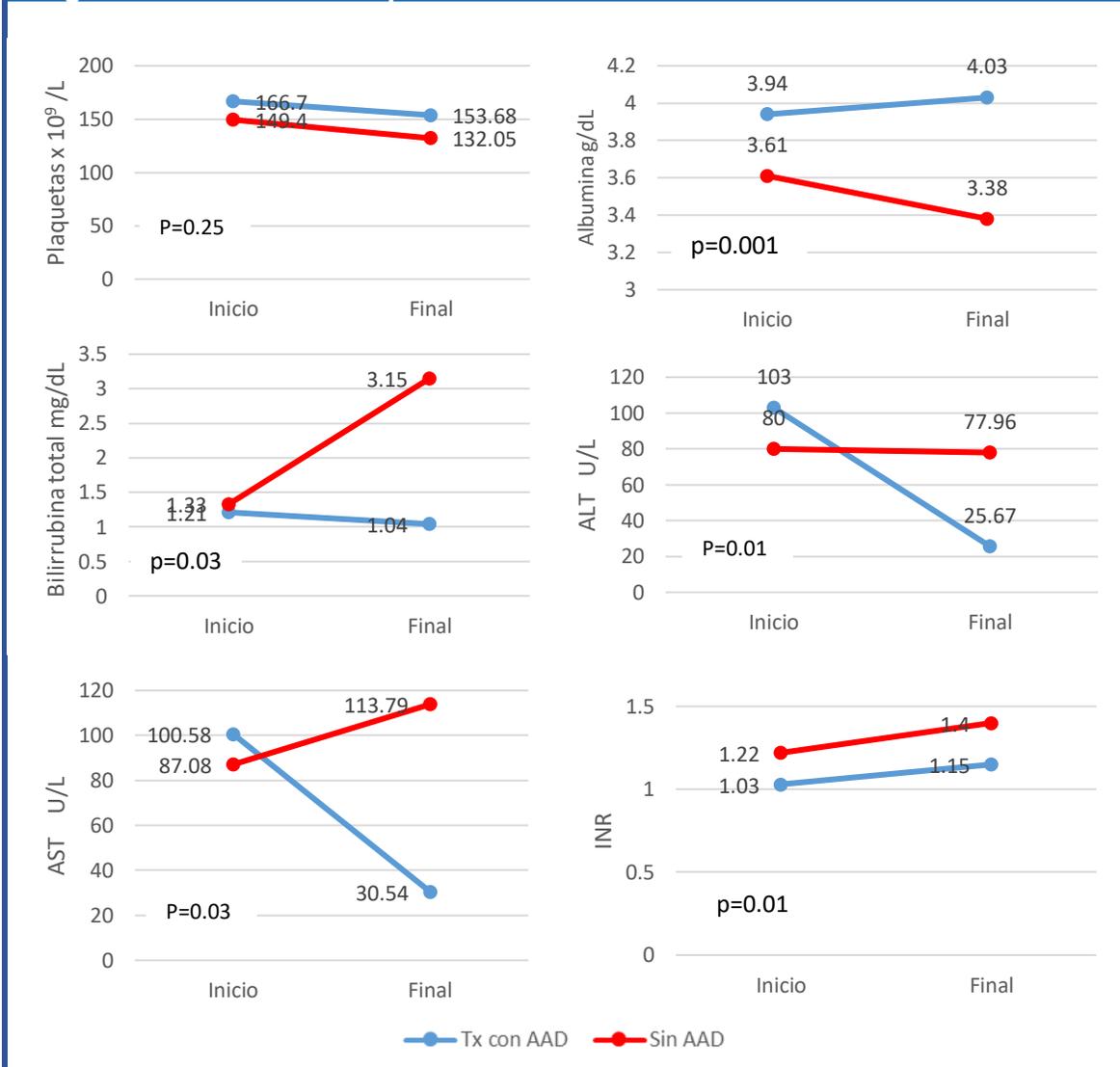
En una edición de "The Lancet" se estimó que la prevalencia mundial de cáncer hepático en pacientes con VHC fue de 26% (14). En la muestra aquí estudiada, el hepatocarcinoma se presentó en el 13.5% de la población (n=15) en un promedio de 4.8 años y con un claro predominio masculino, representando el 60%. El 70% de los HCC se desarrollaron en el contexto de fibrosis hepática moderada a grave. La guía de práctica clínica de la AGA puntualizó que el riesgo anual de desarrollar HCC, teniendo infección crónica por VHC y cirrosis, está entre 2-4% (7). Considerando una media de 3% de riesgo anual, sumado a 5 años, que fue el promedio de años en los que se desarrolló el HCC en esta población, se infiere la existencia de un riesgo para desarrollar HCC en pacientes mexicanos con infección por VHC y fibrosis hepática grave de aproximadamente 15% en 5 años. Solamente 1 caso de hepatocarcinoma se desarrolló en el grupo de pacientes bajo tratamiento con AAD, el resto, (n=14) se presentó en pacientes sin tratamiento antiviral (P=0.01). Finalmente, 4 pacientes fueron trasplantados de hígado como método terapéutico, tres de ellos indicado por hepatocarcinoma, 1 falleció y 1 recibió AAD con esquema de Grazoprevir/Elbasvir posterior al trasplante obteniendo una RVS.

Se presentaron 21 decesos, 18.9% de la población examinada. Todas las muertes se presentaron en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento (P=<0.0001). La causa más común de muerte fue secundaria a complicaciones por HCC, un 42.8% (n=9) siendo esto estadísticamente significativo (P=<0.0001). Este resultado corrobora la afirmación de que la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis es secundaria a complicaciones y por el mismo HCC (15) .

El promedio inicial del índice APRI y FIB-4 de los pacientes captados fue 2.04 (P=0.35) y 5.54 (P=0.02) respectivamente. La fibrosis severa se diagnosticó con un

APRI (>1.5) y FIB-4 (>3.25), por lo que el 82% de los pacientes estudiados acudieron con un grado de fibrosis moderada o severa.

Figura 1. Comportamiento del perfil bioquímico de los pacientes con diagnóstico de infección por VHC.



Se presenta el Δ de los principales valores bioquímicos tomados en cuenta en el seguimiento de los pacientes. Así mismo se realiza la comparación entre ambas poblaciones estudiadas (con y sin tratamiento a base de AAD).

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

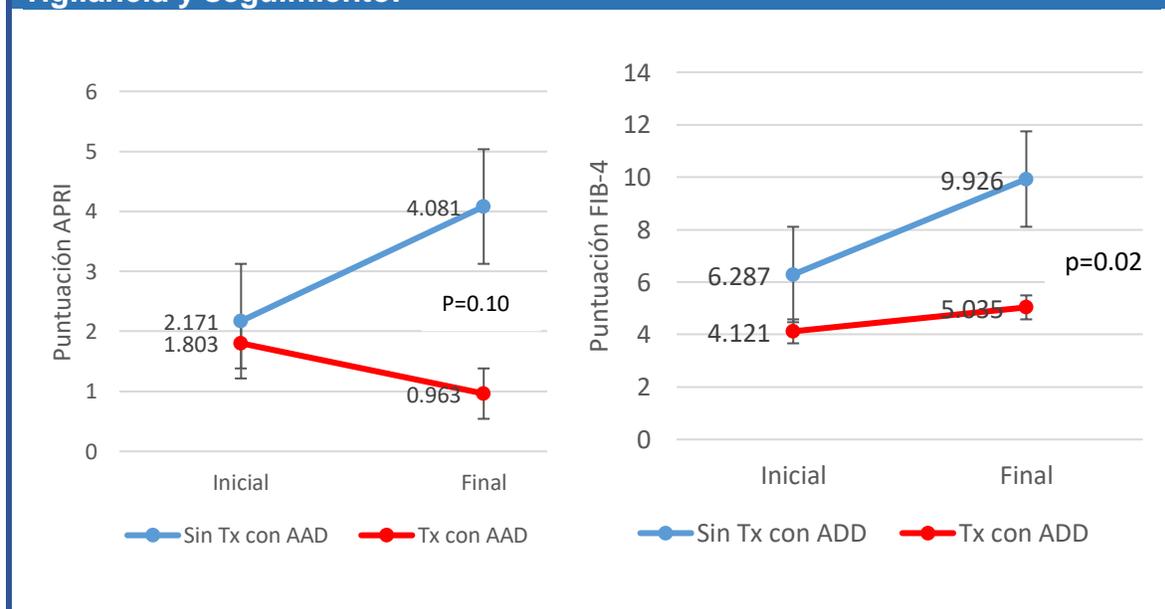
La figura 1 ejemplifica la tendencia que tuvieron de los bioquímicos de los pacientes infectados con VHC según recibieron o no tratamiento con AAD. Inicialmente el promedio de los pacientes infectados por VHC, atendidos en el hospital, no presentaron una afección importante de la función hepática con albúmina promedio

de 3.72g/dL e INR promedio de 1.15. Estos valores no variaron significativamente al final del estudio en ambos grupos.

El Consenso Mexicano de Hipertensión Portal, concluyó que pacientes con plaquetas $\geq 140,000$, diámetro de vena porta $\leq 13\text{mm}$ y ultrasonido sin evidencia de circulación colateral con Child Pugh A, podrían no beneficiarse del tamizaje para várices esofágicas con endoscopia (16). El paciente promedio que se presentó en el servicio de gastroenterología no tenía una trombocitopenia importante como manifestación bioquímica de hipertensión portal. Ambos grupos del estudio contaban con plaquetas promedio por arriba de $140 \times 10^9/\text{L}$. Es así como se infirió, basado en evidencia literaria, que el paciente promedio que se atendió en el CMN 20 de Noviembre acudió con una fibrosis hepática grave, sin datos indirectos bioquímicos de descompensaciones en la función hepática o de hipertensión portal.

La alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, fue prevalente en los estudios iniciales de los pacientes infectados por VHC en el hospital. En promedio, las transaminasas presentaron elevaciones leves de entre 2-3 veces el límite superior normal. La ALT promedio inicial fue de 88.2U/L, más elevada en pacientes que recibieron AAD comparado con los pacientes sin tratamiento. La AST promedio inicial total fue de 91U/L, igualmente presentando mayor elevación en el grupo que recibió tratamiento con AAD, comparado con los pacientes que no recibieron AAD. Tanto la ALT como AST se normalizaron, al finalizar el estudio, únicamente en los pacientes que recibieron AAD siendo estadísticamente significativo (ALT $P=0.01$ AST $P=0.03$). Contrario al comportamiento mostrado por los pacientes que no recibieron tratamiento en donde la ALT y AST permanecieron elevadas e inclusive empeoraron.

Figura 2. Valores iniciales y finales de los índices APRI y FIB-4 durante su vigilancia y seguimiento.



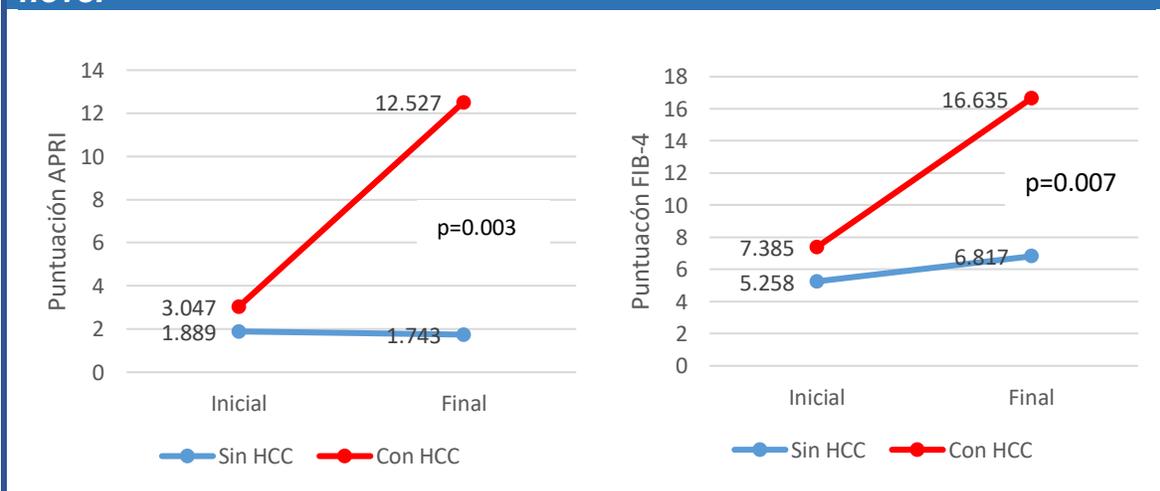
En ambas graficas se muestra el Δ de los índices APRI y FIB-4 tomando en cuenta las medias de su valor inicial y final. Así mismo se muestra el valor estadístico (p) en relación a las diferencias existentes en las medias de los valores finales y la influencia del tratamiento con AAD.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

La figura 2 muestra el comportamiento del desarrollo y progresión de la fibrosis que presentaron los pacientes durante los 10 años, al igual que la influencia que tenían los AAD sobre esta variable.

Utilizando el índice de FIB-4 se mostró que el uso de AAD ayudó a evitar una progresión acelerada del daño hepático y mantuvo la enfermedad estable. El FIB-4 promedio inicial de pacientes con AAD fue de 4.121 culminando el estudio con un promedio de 5.035. La afección hepática final fue de casi el doble, según esta escala, en los pacientes que no recibieron tratamiento ($P=0.02$). Por otro lado, el comportamiento ilustrado por la escala APRI esclareció una regresión de la fibrosis hepática progresando de un APRI promedio inicial de 1.8 a un APRI promedio final de 0.9 posterior al uso de AAD. En el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento el APRI final promedio del estudio fue de 4.08. Estos resultados fueron mejores que las conclusiones publicadas en el Consenso Mexicano para el Tratamiento de Hepatitis C que afirman como mínimo una ligera una reducción en la tasa de progresión de la fibrosis hepática con el uso de AAD (17).

Figura 3. Relación entre los índices APRI y FIB-4 y la presencia de HCC de novo.



En ambas graficas se muestra el Δ y la comparación de los índices APRI y FIB-4 tomando en cuenta las medias de su valor inicial y final; en los pacientes que desarrollaron HCC y los que no lo desarrollaron.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

La figura 3 ejemplifica el comportamiento que tuvo la población conforme a la relación existente entre el desarrollo de hepatocarcinoma de novo y la progresión de la fibrosis hepática medida por APRI y FIB-4.

Tanto la escala APRI como la FIB-4 sugirieron que, a mayor grado de fibrosis hepática, mayor riesgo para desarrollar HCC. Tanto los valores de la escala APRI como el FIB-4 fueron estadísticamente significativos. Este resultado ratifica una premisa que la cirrosis es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de hepatocarcinoma, independiente de su etiología (4).

Tabla 2. Influencia de la RVS sobre la evolución de la fibrosis hepática y el desarrollo de HCC de novo.

Variable	Con AAD y RVS	Sin Tratamiento	p
	n=36 (%)	n=73 (%)	
Hepatocarcinoma de novo	1 (2.8%)	14 (18.9)	0.016
Índice de APRI			
Leve	17 (47.2)	16 (21.6)	0.006
Moderado	10 (27.8)	20 (27)	0.55
Grave	9 (25)	38 (51.4)	0.01
Índice de FIB-4			
Leve	7 (19.4)	13 (17.6)	0.50
Moderado	18 (50)	9 (12.2)	<0.001
Grave	11 (30.6)	52 (70.3)	<0.001

Se consideró el valor al final del seguimiento de los índices APRI y FIB-4 para la realización del análisis comparativo.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

La tabla 2 ilustró la influencia de la RVS sobre la fibrosis hepática, medida por los índices APRI y FIB-4, y el desarrollo de HCC de novo. Estos valores fueron obtenidos en la última consulta médica a la que acudieron los pacientes con el servicio de gastroenterología.

Según la escala APRI, 47.2% de los pacientes que recibieron tratamiento con AAD terminaron el estudio con fibrosis leve. Recordamos que el 82% de la población analizada inició el estudio con una fibrosis moderada/grave. Al final del seguimiento, el hepatocarcinoma se presentó solo en 1 paciente (2.8%) del grupo que obtuvieron una RVS con los AAD. El grupo de pacientes que no fueron tratados desarrolló 14 de los 15 casos de esta neoplasia. Aproximadamente el 70% de estos casos de HCC se presentaron en el contexto de fibrosis grave. El índice FIB-4 mostró un comportamiento similar, en especial sobre pacientes con fibrosis grave, con la diferencia de que la mayoría de los pacientes que se sometieron a un tratamiento con AAD terminaron el estudio con fibrosis moderada y no leve como en el índice APRI (50%). Se identificó un impacto positivo de los AAD sobre la fibrosis hepática, que a su vez tuvo efecto sobre el desarrollo de HCC. La incidencia anual de HCC

en pacientes curados de VHC se estima entre 1 y 2.2% (18) comparado con una incidencia anual de casi el doble, 2-4%, en caso de no presentar una cura virológica (15).

Tabla 3. Influencia del tratamiento con AAD en la progresión de la fibrosis con base a la estratificación de los índices APRI y FIB-4.

Índice	Evolución de la fibrosis al final del seguimiento.	Uso de AAD	Sin AAD	p	
		n= 38 (%)	n= 73 (%)		
APRI	Leve	Empeoró	1 (14.3)	4 (36.4)	0.30
		Igual	6 (85.7)	7 (63.6)	
		Mejóro	0	0	
	Moderado	Empeoró	4 (25)	10 (38.5)	0.53
		Igual	6 (37.5)	10 (38.5)	
		Mejóro	6 (37.5)	6 (23.1)	
Severo	Empeoró	0	0	0.02	
	Igual	5 (33.3)	26 (72.2)		
	Mejóro	10 (66.7)	10 (27.8)		
FIB-4	Leve	Empeoró	2 (22.2)	5 (50)	0.43
		Igual	7 (77.8)	5 (50)	
		Mejóro	0	0	
	Moderado	Empeoró	2 (33.3)	9 (52.9)	0.08
		Igual	4 (66.7)	4 (23.5)	
		Mejóro	0	4 (23.5)	
	Severo	Empeoró	13 (56.5)	6 (13)	0.0001
		Igual	10 (43.5)	40 (87)	
		Mejóro	0	0	

Para determinar el resultado final de los índices tras la utilización de AAD, se realizó una comparación entre el valor cualitativo inicial del índice y el valor cualitativo final, de esta manera se clasificó en tres resultados finales: mejoría, igualdad o empeoramiento.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

En la tabla 3 se utilizaron los índices APRI y FIB-4 para clasificar a los pacientes por su grado de fibrosis inicial como leve, moderado y severo. Posteriormente, se analizó el efecto que tuvieron los AAD sobre la progresión de la fibrosis hepática al finalizar el periodo de observación.

Entre un 37% y 66% de los pacientes con APRI moderado y severo, respectivamente, mejoraron su grado de fibrosis al utilizar AAD, siendo esto estadísticamente significativo en la fibrosis severa (P=0.02). A diferencia de los pacientes que no recibieron tratamiento, grupo en donde la fibrosis moderada y severa inicial se vio sin cambios al final del estudio en el 38% y 72%

respectivamente. La obtención de una RVS mejoró el pronóstico de pacientes con VHC al aminorar el grado de fibrosis hepática y sus respectivas consecuencias (19).

Según la escala FIB-4, un 43% de los pacientes con fibrosis inicial severa y un 66% de los pacientes con fibrosis moderada inicial permanecieron con una enfermedad estable gracias a los AAD comparado con el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento. Este último grupo presentó una progresión importante del daño hepático. Enfatizamos que la escala APRI tiene mayor sensibilidad que el FIB-4 para determinar el grado de fibrosis hepática (20).

Tabla 4. Influencia del tratamiento con AAD en la presencia de HCC de novo tomando en cuenta la estratificación inicial de los índices APRI y FIB-4.

Índice	Presencia de Hepatocarcinoma de <i>novo</i>	Uso de AAD	Sin AAD	p
		n= 1 (%)	n= 14 (%)	
APRI	Leve	0	0	N/A
	Moderado	1 (6.2)	5 (83.3)	0.24
	Severo	0	9 (100)	0.03
FIB-4	Leve	0	0	N/A
	Moderado	0	2 (11.8)	0.37
	Severo	1 (4.3)	12 (26.1)	0.02

Se evaluó la presencia de HCC de novo con base a la primera estratificación según los índices APRI y FIB-4.

Fuente: Archivo clínico "CMN 20 de Noviembre" ISSSTE.

La tabla 4 demuestra la influencia que tiene el tratamiento con AAD sobre la presencia de HCC de novo en las poblaciones con fibrosis leve, moderada y severa según los índices APRI y FIB-4 del inicio del estudio.

Los pacientes que presentaron fibrosis moderada y severa, según las escalas iniciales de APRI y FIB-4, y que además no tuvieron tratamiento con AAD fueron los pacientes con más probabilidad de presentar HCC de novo, siendo estadísticamente significativo en casos de fibrosis severa ($P=0.03$ y $P=0.02$). Solo 1 de los 15 pacientes desarrolló HCC posterior al uso de AAD. Este mismo, inició su manejo con AAD en un grado de fibrosis grave según la escala de FIB-4. Por lo tanto, este paciente presentaba un alto riesgo para HCC, independiente del VHC. Estos hallazgos contrastaron con las conclusiones de los estudios de Sangiovanni (2006), María Reig (2016), Conti F, Ravi S y Llovet JM (2016) que reportaron aumentos en la incidencia y desarrollo más temprano de HCC de novo en los pacientes que recibieron tratamiento con AAD además de una presentación más agresiva de esta neoplasia.

CONCLUSIONES.

Existe evidencia limitada del efecto que tienen los AAD en pacientes mexicanos con infección crónica por VHC. El estudio de cohorte, aquí detallado, aparte de caracterizar demográficamente a la población previamente mencionada, describió el impacto que tuvieron los AAD sobre 4 variables: aminotransferasas, fibrosis, hepatocarcinoma y muerte.

En promedio, las transaminasas presentaron elevaciones leves de entre 2-3 veces el límite superior normal. Al terminar el seguimiento, únicamente el grupo que recibió AAD normalizaron los valores de ALT y AST.

La fibrosis hepática, medida por las escalas APRI, mostró una importante regresión en aproximadamente 66% de los pacientes con fibrosis severa inicial. Inferimos así que se reducen los riesgos de las complicaciones por esta patología.

Al final del seguimiento, el hepatocarcinoma se presentó en el 13.5% de la población en un promedio de 4.8 años y con un claro predominio masculino (60%) más prevalente en el contexto de fibrosis hepática moderada a grave (70%). Únicamente se presentó 1 caso en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con AAD.

Se presentaron 21 decesos, 18.9% de la población examinada. Todas las muertes se presentaron en el grupo de pacientes que no recibió tratamiento con AAD. La causa más común de muerte fue secundaria al HCC o sus complicaciones representando esto un 42.8% de los casos.

El estudio presentó algunas limitantes ya que se realizó de manera retrospectiva y a conveniencia en tiempos de una crisis sanitaria mundial por COVID19. Por tal motivo solo podemos deducir que los resultados aquí presentes indican tendencias benéficas por parte de los AAD que merecen mayor estudio y confirmación por lo que proponemos las siguientes sugerencias.

En primer lugar, incrementar el número de muestra de los pacientes incluyendo a más pacientes con otros diagnósticos CIE-10 bajo los cuales pudieron ser clasificados de inicio los pacientes, también recomendamos incluir a los 37 pacientes que recibieron AAD y que no cumplieron con el año de seguimiento. En segundo lugar, obtener los perfiles metabólicos completos de los sujetos estudiados por el impacto que pudiera tener sobre ambas variables estudiadas. Dada la presencia de las variables DM2 y HAS en este estudio y su baja relación con el desarrollo de HCC, es poco probable que los perfiles metabólicos de estos pacientes tuvieran un impacto relevante sobre los resultados del análisis y el desarrollo de fibrosis y HCC. En tercer lugar, con esta misma población, comparar el efecto de los AAD y el interferón sobre la fibrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma en pacientes que tienen infección por VHC crónica. Por último, realizar un estudio de tipo casos y controles, de ser posible multicéntrico, que mida el efecto que tienen los AAD sobre las variables de fibrosis y HCC, confirmando o

rechazando los resultados descritos en este estudio con conclusiones que tengan mayor grado de evidencia.

REFERENCIAS

1. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3.
2. Gutiérrez JP, Sucilla-pérez H, Conde-gonzález CJ, Izazola JA, Romero-martínez M, Hernández-ávila M. Disminución de la seroprevalencia. 2016;58(1):25–32.
3. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of APRI and FIB-4 for predicting hepatitis B virus-related liver fibrosis accompanied with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2016;48(10):1220–6.
4. Martínez J, Lledó JL, Aicart-Ramos M, Mateos B, Albillos A. Carcinoma hepatocelular. *Med.* 2016;12(12):683–92.
5. Baumert TF, Hoshida Y. Addressing the challenges of hepatitis c cure and persistent risk of hepatocellular carcinoma. *Viruses.* 2019;11(5):10–1.
6. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017;140(5):1042–9.
7. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(8):2149–57. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.046>
8. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: Systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):1–19.
9. Beste LA, Green PK, Berry K, Kogut MJ, Stephen K, Ioannou GN. U . S . Department of Veterans Affairs. 2019;67(1):32–9.
10. Li DK, Ren Y, Fierer DS, Rutledge S, Shaikh OS, Lo Re V, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology.* 2018;67(6):2244–53.
11. Bin Lee Y, Nam JY, Lee JH, Chang Y, Cho H, Cho YY, et al. Differential Effect of HCV Eradication and Fibrosis Grade on Hepatocellular Carcinoma and All-cause Mortality. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31839-y>
12. Rubio-Lezama MA, López-Alfárez R, Santillán-Arreygue L, Romero-Figueroa M. Hepatitis C genotipo viral 5 en México: reporte de caso con tratamiento exitoso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol México.* 2013;78(3):191–5.

13. Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 2018;155(5):1436-1450.e6.
14. Reddy KS. Global Burden of Disease Study 2015 provides GPS for global health 2030. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10053):1448–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31743-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31743-3)
15. Baumert TF, Jühling F, Ono A, Hoshida Y. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of new generation antivirals. *BMC Med*. 2017;15(1):1–10.
16. Narváez-Rivera RM, Cortez-Hernández CA, González-González JA, Tamayo-de la Cuesta JL, Zamarripa-Dorsey F, Torre-Delgado A, et al. Consenso Mexicano de Hipertensión Portal. *Rev Gastroenterol México*. 2013;78(2):92–113.
17. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, Castillo-Barradas M, Castro-Narro G, Chávez-Tapia N, et al. The Mexican consensus on the treatment of hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(3):275–324.
18. González Huezo MS, Sánchez Ávila JF, Aguirre García J, Bosques Padilla FJ, González JE, Castillo Barradas M, et al. Mexican consensus on the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma Abstract. *Rev Gastroenterol Mex* [Internet]. 2014;79(4):250–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.09.004>
19. Jézéquel C, Bardou-Jacquet E, Desille Y, Renard I, Lainé F, Lelan C, et al. P0709 : Survival of patients infected by chronic hepatitis c and f0f1 fibrosis at baseline after a 15 years follow-up. *J Hepatol*. 2015;62:S589.
20. Xiao G, Zhu F, Wang M, Zhang H, Ye D, Yang J, et al. Diagnostic accuracy of APRI and FIB-4 for predicting hepatitis B virus-related liver fibrosis accompanied with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2016;48(10):1220–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2016.06.001>
20. Wetherill GB. *Sampling inspection and quality control*. London: Chapman and Hall; 1986.
21. Weiers RM, Gray BJ, Ángel Martínez Sarmiento Miguel, Peters LH. *Introducción a la estadística para negocios*. México D.F. (México): Cengage Learning; 2008.
22. Anderson DR, Sweeney DJ, Williams TA, Camm JD, J. CJ. *Estadística para negocios y economía*. Ciudad de México: Cengage Learning; 2019.