



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”.**

**TÍTULO**

**“FACTORES PRONÓSTICOS PARA DESARROLLAR CARCINOMA  
HEPATOCELULAR EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN  
DIRECTA.”**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DR. ISRAEL SANTANA SALGADO**

**TUTOR:**

**DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS**

---

**CIUDAD DE MÉXICO.**

**FEBRERO 2021**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

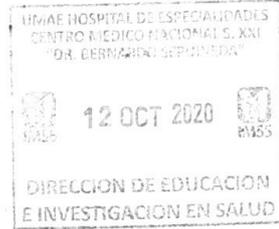


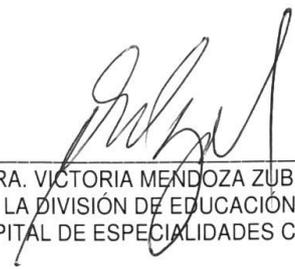
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

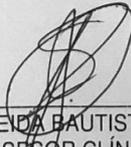
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
JEFE DE LA DIVISI3N DE EDUCACI3N EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACI3N EN  
GASTROENTEROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. ALEVA BAUTISTA SANTOS  
ASESOR CLÍNICO.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 27 de febrero de 2020**

**M.E. Aleida Bautista Santos**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FACTORES PRONÓSTICOS PARA DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2020-3601-012

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

A dios por darme salud, fortaleza y esta oportunidad de aprendizaje.

A mi hija Romina Santana Huicochea, por darle luz a mi vida desde el primer día que supe que llegarías a nuestras vidas, por ser mi motor y mi inspiración para seguir adelante.

A mi esposa Magaly Huicochea Medina, por todo tu apoyo incondicional, por el amor y confianza, por tu entusiasmo para lograr esto juntos, por ser mi complemento y mi alegría en este camino de la vida.

A mi mamá Guadalupe Teresita Salgado Mastache, por ser siempre mi ejemplo a seguir, por darme la vida, por el cariño y por todo el esfuerzo que has hecho por mí.

A mi abuela Elvira Salgado Mastache, por ser una segunda madre en mi vida y por ahora cuidarnos desde el cielo.

A mi hermana Jatziri Santana Salgado, por hacerme siempre una persona más fuerte, enseñarme a tener confianza en mí y no dejarme rendir.

A mi cuñado René Roberto Castañeda Gómez, a mis sobrinos Fabio Santiago y René Roberto Castañeda Santana, por estar ahí cuando los necesite.

A Norma Elizabeth Medina, Arnoldo Media y María de Jesús García, por brindarme su apoyo en todo momento y estar siempre dispuestos a ayudarme.

A mis profesores; Dra. Moreno, Dra. Bautista, Dra. Ortiz, Dra. Rodríguez, Dr. Mayoral, Dr. Sandoval, quienes depositaron su confianza en mí y dieron su mejor ejemplo en cada enseñanza.

A mi asesora de tesis; Dra. Aleida Bautista Santos, por creer en mí y hacer posible este proyecto.

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. MARCO TEÓRICO .....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. JUSTIFICACIÓN.....	18
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
6. HIPÓTESIS.....	19
7. OBJETIVOS.....	20
8. PACIENTES Y MÉTODOS .....	21
9. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	21
10. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
11. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	25
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	29
13. RESULTADOS.....	32
14. DISCUSIÓN.....	41
15. CONCLUSIÓN.....	45
16. REFERENCIAS.....	46
17. ANEXOS .....	53

## 1. RESUMEN:

### **Factores pronósticos para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales de acción directa.**

**Introducción:** La Hepatitis C es la principal causa de trasplante en Estados Unidos (EU) y a nivel mundial, en México tiene una prevalencia de 0.3-0.5% y representa una de las principales causas de cirrosis hepática junto con el consumo de alcohol.

El tratamiento ha tenido una evolución importante con la llegada de los antivirales de acción directa (AAD) reportando respuesta viral sostenida (RVS) mayor al 95%; las metas del tratamiento son evitar complicaciones de la cirrosis incluyendo carcinoma hepatocelular (CHC) el cual se considera el sexto cáncer más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer. Sin embargo existen estudios que reportan un incremento en este tipo de cáncer con el uso de AAD y se debe estudiar cuales son los factores que predisponen el desarrollo de esta patología.

**Objetivo:** Determinar los factores pronósticos para el desarrollo de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C crónica tratados con antivirales de acción directa.

**Pacientes y métodos:** Estudio de cohorte, observacional, comparativo, realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI-IMSS. De junio de 2017 a junio de 2018 se incluyeron pacientes >18 años, con diagnóstico de Hepatitis C crónica, genotipo 1 y 4, que fueron tratados con antivirales de acción directa (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir "3D", o Ledipasvir, Sofosbuvir con o sin Ribavirina), se registraron datos basales, al término del tratamiento y un año después de haber concluido el mismo.

**Análisis estadístico:** Se realizó estadística descriptiva y comparación de grupos con t-Student y U de Mann-Whitney de acuerdo a distribución de las variables, para mostrar diferencias la prueba de Wilcoxon. Las variables dicotómicas se analizaron con prueba de Chi cuadrada. El tamaño de muestra se calculó con la fórmula para dos proporciones.

**Resultados:** Analizamos 108 pacientes, 71 (65%) mujeres, la media de edad fue 56.24 ( $\pm$ 10.6), el genotipo 1b fue el más frecuente (63%), 49% recibió tratamiento a base de (3D). 34 (31%) pacientes tenían obesidad y 6 (5%) diabetes mellitus. El 53% (58) tenía cirrosis y el 82% (89) estaba en clase funcional Child-Pugh A. La RVS fue del 100%. 8 (7%) pacientes desarrollaron carcinoma hepatocelular (CHC) y de estos el genotipo más común fue 1b (87%).

La presencia de nódulos de regeneración >10 mm (RR 101.00, IC 14.3-710.0,  $p < 0.001$ ), várices esofágicas (RR 9.16, IC 1.1-71.6,  $p 0.020$ ), cirrosis hepática (RR 7.44, IC 5.5-10.4,  $p 0.007$ ), Child-Pugh B y C (RR 4.80, IC 1.4-16.0,  $p 0.024$ ) y niveles de alfafetoproteína (AFP) posterior a un año de tratamiento >20 UI/mL (RR 6.60, IC 1.8-23.2,  $p 0.018$ ) se asociaron de manera significativa para el desarrollo de CHC. No se presentaron efectos adversos que ocasionaran la suspensión del tratamiento.

**Conclusiones:** El tratamiento con AAD (Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir "3D", o Ledipasvir, Sofosbuvir con o sin Ribavirina) logro una RVS12 en 100% de los pacientes.

Nódulos de regeneración >10 mm, várices esofágicas, cirrosis hepática, Child-Pugh B o C y niveles de AFP >20 UI/mL posterior a un año de tratamiento confiere mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.

<b>1.- Datos del alumno</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Santana
<b>Apellido materno</b>	Salgado
<b>Nombre (s)</b>	Israel
<b>Teléfono</b>	777 307 35 94
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma de México.
<b>Facultad</b>	Facultad de Medicina.
<b>Carrera</b>	Especialista en Medicina (Gastroenterología).
<b>Número de cuenta</b>	97360086
<b>2.- Datos del tutor</b>	
<b>Tutor principal</b>	Dra. Aleida Bautista Santos Especialista en Gastroenterología Maestría en Ciencias de la Salud, IPN. Médico adscrito al servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono: 55-56276900 E-mail: <a href="mailto:aleibauti@hotmail.com">aleibauti@hotmail.com</a>
<b>3.- Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	<b>FACTORES PRONÓSTICOS PARA DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.</b>
<b>Número de páginas</b>	56
<b>Año</b>	2020
<b>Número de Registro</b>	R-2020-3601-012

# **FACTORES PRONÓSTICOS PARA DESARROLLAR CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.**

## **2. MARCO TEÓRICO**

La enfermedad hepática crónica se considera un problema de salud a nivel mundial destacando la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), se estima que en EU existen 3.5 millones de personas infectadas por este virus incluyendo 2.7 millones en la población general no institucionalizada (1).

En el año 2005 se reportaron más de 185 millones de personas que presentaban anticuerpos contra el VHC con un porcentaje de prevalencia de 2.8% a nivel mundial (2). En México (ENSANUT, 2012) se ha reportado una seroprevalencia del 0.16% en personas de un rango de edad de 15 a 49 años, 0.18% en personas de 20 a 49 años, 0.24% en hombres y 0.09% en mujeres. La infección crónica por VHC es la causa más común de cirrosis y la indicación más común para el trasplante de hígado en algunos países como Egipto (3).

La población infectada por el VHC tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC) y muerte. El VHC se transmite a través de la exposición percutánea a la sangre infectada, la transmisión vertical (madre a hijo), instrumentos compartidos para el uso de drogas no inyectables y transmisión sexual, excepto en hombres infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen relaciones sexuales sin protección con hombres (4), en nuestro país la principal vía de infección por VHC es por transmisión

sanguínea. Cabe mencionar que los factores de riesgo difieren según la población geográfica estudiada.

Las personas que nacieron de 1945 a 1965 representan casi el 75% de todas las infecciones por VHC con una prevalencia 5 veces mayor (3.25%) que otros adultos, esto refleja una mayor incidencia de infecciones por VHC en los años 70 y 80 (con un máximo de 230,000 por año en Estados Unidos en comparación con un estimado de 30,500 en el año 2014). Es por ello que la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y la USPSTF (The United States Preventive Services Task Force) recomiendan una prueba del VHC por única vez en personas asintomáticas pertenecientes a la cohorte de nacimientos de 1945 a 1965, así como a otros individuos según las exposiciones, comportamientos y condiciones o circunstancias que aumentan el riesgo de infección por el VHC (5).

## **2.1 Agente viral**

El VHC es un virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva, esférico, mide aproximadamente 55 nm de diámetro, pertenece a la familia Flaviviridae y *Hepacivirus*. Actualmente se conocen 7 genotipos que muestran una variación en su secuencia de nucleótidos de 30 a 35% que se nombran del 1 al 7 y que muestran capacidad diferente a los anticuerpos neutralizantes cruzados y a los medicamentos antivirales. Dentro de cada genotipo hay más de 50 subtipos en función de los análisis filogenéticos y de secuencia de genomas virales completos que se denominan a, b, c, d, y así sucesivamente, dentro de cada individuo infectado se encuentran cuasiespecies que representan la gran heterogeneidad genética de este virus dada por la enzima RNA polimerasa viral que no corrige los errores durante la

replicación del genoma viral la cual dificulta el desarrollo de una vacuna efectiva (6,7).

## **2.2 Epidemiología**

La prevalencia de la infección por el VHC varía desde un 0.3% en Suecia hasta un 20% en Egipto, también varía considerablemente según la subpoblación estudiada, por ejemplo, usuarios de drogas inyectables muestran un 60-90%, hemofílicos de un 50-70%, pacientes en hemodiálisis de 15-60% y personas que recibieron una transfusión de sangre antes de 1991 de 5-10% (8). La distribución de los genotipos del VHC depende de los modos de transmisión, los patrones de infección, la eficiencia de la replicación y la migración de la población (9).

El genotipo 1 es el más común (60-75% de los aislamientos) en EU, América Latina y Europa, los genotipos 2 y 3 son menos comunes en estas áreas, mientras que los genotipos 4, 5 y 6 son raros. El genotipo 3 es el más común en la India, el lejano Oriente y Australia, el genotipo 4 es más común en África y Medio Oriente y parece estar surgiendo con mayor frecuencia en Europa entre los usuarios de drogas inyectables y los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, posiblemente relacionados con la inmigración a Europa desde el norte de África. El genotipo 5 es el más común en Sudáfrica y el genotipo 6 es el más común en Hong Kong y Vietnam (10).

Se estima que en México existen entre 400,000 a 1,400,000 personas infectadas (anti-VHC positivos) y de éstos 200,000 a 700,000 presentan viremia activa y requieren tratamiento antiviral (11). La principal vía de transmisión de VHC es la horizontal, a través del contacto con fluidos biológicos contaminados y/o material

quirúrgico contaminado, al igual que el virus de hepatitis B (VHB). No obstante hay poca evidencia de su transmisión a través de las relaciones sexuales (12).

En nuestro país el genotipo más común es el 1b, en la ciudad de México se han descrito prevalencias diferentes de genotipos en el norte y sur de la ciudad; por un lado predomina el genotipo 2b en el otro predominan el 1b y el 2a. El genotipo 3a se detecta con mayor frecuencia en el norte y en el sur más que en otras regiones del país, mientras que en el occidente predomina el genotipo 1a seguido del 1b (13). La variabilidad de genotipo por cada región del país es debida al grupo poblacional con el cual tienen mayor contacto. Las personas con diagnóstico de infección crónica por VHC tienen un 20% de riesgo de desarrollar cirrosis, así como complicaciones potencialmente mortales como: ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia variceal, hidrotórax hepático, incluido el carcinoma hepatocelular con una incidencia del 4% al 5% por año en pacientes cirróticos (7).

### **2.3 Fisiopatología**

El virus de la hepatitis C ARN entra en el hepatocito por endocitosis mediada por al menos cuatro moléculas co-receptor, después de la internalización en el citoplasma, su ARN de cadena positiva no se reviste y se traduce en diez péptidos maduros; posteriormente estas se escinden mediante proteasas del hospedador y proteasas codificadas por virus conocidas como serinas proteasas NS3-4a, estos péptidos maduros luego residen en el retículo endoplásmico, formando un complejo de replicación que contiene una enzima importante, la ARN polimerasa dependiente de ARN NS5B (Figura 1). Esta enzima cataliza la cadena de ARN positiva en su intermedio de cadena negativa que a su vez sirve como plantilla para la nueva

síntesis de cadena positiva, luego estos se empaquetan con el núcleo y envuelven la glicoproteína en viriones maduros que luego salen de la célula mediante exocitosis (14).

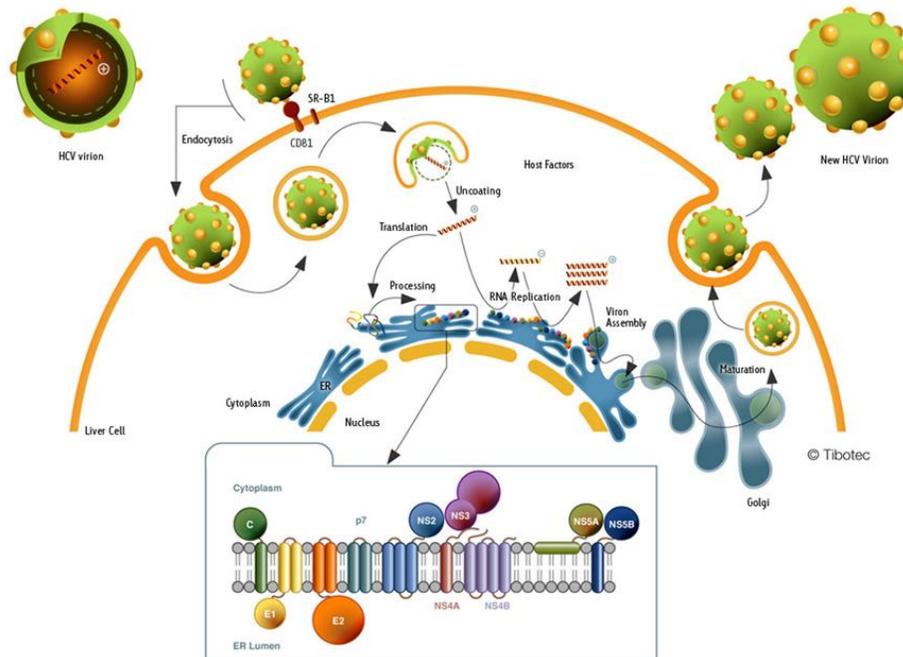


Figura 1. Mecanismo de replicación del virus de hepatitis C. An Sist Sanit Navar 2004;27 Suppl 2:41-9 (15).

El VHC no tiene capacidad para integrarse en el genoma del huésped, el virus puede detectarse en plasma dentro de los días de exposición a menudo 1-4 semanas (14). La viremia alcanza su punto máximo en las primeras 8-12 semanas de infección, luego disminuye hasta niveles indetectables que se define como

aclaramiento viral; en la mayoría de casos el 50-85% persiste su evolución a cronicidad (15).

La infección persistente parece deberse a una débil respuesta de linfocitos T CD4 + y CD8 + que no logran controlar la replicación viral, perpetuando una respuesta inflamatoria local que activa mecanismos citopáticos y finalmente desencadena la fibrogénesis (16).

Los factores virológicos que impactan en los diferentes tipos de complicaciones que presentan los pacientes infectados con VHC se deben a la dinámica evolutiva viral y los polimorfismos genéticos del huésped que están implicados en ello. (17)

Existen factores externos que favorecen la progresión de la enfermedad (fibrosis y cirrosis): coinfección (VHB, VIH), resistencia a la insulina, obesidad, consumo de alcohol, uso de herbolaria, tabaquismo y enfermedad hepática grasa no alcohólica. (18)

#### **2.4 Evaluación diagnóstica.**

Las personas infectadas con VHC tienen un alto riesgo de enfermedad hepática crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular por lo que la detección oportuna y el inicio de una terapia antiviral temprana son importantes (18). La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) aconseja la detección de grupos de población de alto riesgo proponiendo que las pruebas anuales de VHC se recomiendan para usuarios de drogas intravenosas y para hombres infectados con VIH que tienen relaciones sexuales con hombres sin protección. (18,19).

El diagnóstico del VHC se puede realizar mediante pruebas serológicas indirectas que detectan anticuerpos contra el VHC y pruebas directas que detectan y cuantifican los componentes de las partículas de ARN viral (19). Se recomienda una prueba de anticuerpos contra el VHC como las pruebas iniciales del VHC, si el resultado es positivo la infección actual debe confirmarse mediante una prueba de ARN del VHC sensible.

Una vez confirmado el diagnóstico se aconseja evaluar la gravedad de la enfermedad hepática con métodos indirectos (biomarcadores) como el índice de la relación AST-plaquetas (APRI) y fibrosis 4 (FIB-4), para evaluar nodularidad de la superficie del hígado y el tamaño del bazo se evalúa mediante un ultrasonido abdominal. (19) La Elastografía del hígado proporciona información instantánea con respecto a la rigidez del hígado en el punto de atención y puede distinguir de manera confiable a los pacientes con alta o baja probabilidad de cirrosis. (20)

## **2.5 Tratamiento**

Antes del inicio de la terapia antiviral se deben usar pruebas cuantitativas de ARN-VHC para determinar viremia (carga viral) la cual puede afectar la duración del tratamiento con ciertos regímenes. (18) Las pruebas para el genotipo del VHC ayudan a guiar la selección del régimen antiviral más apropiado. Sin embargo con los nuevos esquemas de tratamiento con medicamentos pangénóticos determinar el genotipo ya no es una limitante para iniciar tratamiento. Otra pauta que debemos determinar es saber si han sido tratados previamente con interferón, peginterferón, ribavirina o cualquier agente antiviral de acción directa. (18,20)

Desde que comenzó el tratamiento del VHC a principios de la década de 1990, las opciones de tratamiento han mejorado, el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) fue la primera opción pan-genotípica con tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) del 8% al 21% (21). Posteriormente, el análogo de guanósina ribavirina (RBV) se combinó con IFN- $\alpha$  lo que aumentó las tasas de RVS al 40%. Luego, el IFN- $\alpha$  pegilado (PEG-IFN- $\alpha$ ) asociado con RBV mejoró las tasas de RVS del 42% al 52% sin embargo era poco tolerado por los efectos adversos (22).

En 2011, fueron aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y lanzado al mercado los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), inhibidores de la proteasa NS3 / 4A, telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC), combinados con PEG-IFN- $\alpha$  / RBV mejoró las tasas de RVS; sin embargo debido a reacciones adversas graves su uso se discontinuó (23). Los medicamentos aprobados fueron: el inhibidor de proteasa, simeprevir y el primer inhibidor de nucleótido polimerasa NS5B, Sofosbuvir (24).

Los inhibidores de NS5A desempeñan un papel tanto en la replicación viral como en el ensamblaje del virus de la hepatitis C, Daclatasvir fue la primera molécula utilizada y se asoció a eventos adversos hematológicos. En octubre de 2014 Ledipasvir fue aprobado por la FDA para ser utilizado en combinación con Sofosbuvir.

Posteriormente se desarrollaron regímenes libres de interferón, incluido Sofosbuvir/Simeprevir, régimen 3D (Paritaprevir/ Ritonavir/ Ombitasvir co-administrado con Dasabuvir con o sin Ribavirina) y Ledipasvir más Sofosbuvir con

la posible necesidad de Ribavirina en cierto grupo poblacional con una RVS mayor al 95% con esquemas de 12-24 semanas y menos efectos adversos (25).

En México, los AAD que se encuentran disponibles son: asunaprevir (ASV), ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV), daclatasvir (DCV), simeprevir (SMV), sofosbuvir (SOF) y la combinación sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) y grazoprevir/elbasvir (GZV/EBV), sofosbuvir. /velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir.

En abril de 2017 se autorizaron en el Instituto Mexicano del Seguro Social los siguientes medicamentos para tratamiento de la infección crónica por VHC:

1. Ledipasvir 90 mg/ Sofosbuvir 400 mg tabletas (Jarvoni)
2. Ombitasvir 12.5 mg, Paritaprevir 75 mg, Ritonavir 50 mg y Dasabuvir 250 mg tabletas (Viekira Pak).

Las metas del tratamiento del virus de hepatitis C son: lograr una respuesta viral sostenida (RVS), definida como la ausencia persistente del ARN del VHC con una prueba sensible ( $\leq 15$  UI/ml) a las 12 semanas (RVS12) o 24 semanas (RVS24) posteriores al término del tratamiento. Tanto la RVS12 como la RVS24 han sido aceptadas ambas como metas del tratamiento del VHC, dado que su concordancia es  $> 99\%$  (26); reducción  $> 70\%$  en el riesgo de carcinoma hepatocelular y una reducción del 90% en el riesgo de muerte relacionada a la hepatopatía y a la necesidad de trasplante hepático (27).

## **2.6 Carcinoma Hepatocelular**

### **2.6.1 Epidemiología**

La incidencia del carcinoma hepatocelular (CHC) ha presentado un aumento a nivel global, en México existe información limitada sobre esta enfermedad, así como su relación a la supervivencia y los tratamientos administrados. A nivel mundial el cáncer hepático se considera el sexto cáncer más frecuente (749,000 nuevos casos), la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer (692,000 casos) y supone un 7% del total de cánceres; se estima que para el año 2019 se reporten 42,030 nuevos casos y 31,780 muertes por este cáncer (28).

El patrón de ocurrencia de CHC muestra un desequilibrio geográfico significativo con las tasas de incidencia más altas en Asia Oriental (más del 50% de los casos que ocurren en China) y África subsahariana que en conjunto representan alrededor del 85% de todos los casos (29). En México se ha evidenciado un incremento en la incidencia de esta patología desde hace varias décadas, Cortés y colaboradores publicaron en el año de 1997 que esta incidencia se duplicó en el lapso de 25 años desde el año 1965 hasta 1990 (30).

En nuestro país el CHC predomina en el género masculino, al igual que lo publicado a nivel mundial con una relación 2-2.5:1 (28) y esto tiene un impacto en el pronóstico ya que se asocia a tumores más agresivos y con menor tasa de respuesta a tratamiento.

El Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) analizó causas de defunción desde 1979 hasta 2008 en población mexicana y se corroboró un incremento en la

mortalidad por esta enfermedad, del 0.4% en la década de los ochenta al 1.3% para el año 2008 (31).

### **2.6.2 Factores de riesgo**

Aproximadamente el 70-90% de los pacientes con CHC tienen como principal factor de riesgo la cirrosis hepática y el 54% se atribuye a infección por VHB en fase de hepatitis y de cirrosis (28). El riesgo anual de desarrollar CHC en pacientes cirróticos relacionados con el VHC es aproximadamente del 2% al 8% (32). Las dos principales causas de cirrosis hepática en nuestro país incluyen la enfermedad hepática alcohólica mostrando un 39.5% y la infección crónica por virus de la hepatitis C con un 36.6% (33).

Las características indicativas de la gravedad de la hepatopatía (recuento de plaquetas menor a 100,000 presencia de várices esofágicas) además de la edad avanzada y el sexo masculino, están asociadas con el desarrollo del CHC en los pacientes con cirrosis; se tiene documentado que la presencia de fibrosis avanzada sin cirrosis asociada a infección por VHB y VHC puede ser un factor etiológico para desarrollo de CHC (34).

Los componentes que forman parte del síndrome metabólico como obesidad y diabetes mellitus se consideran factores de riesgo para el desarrollo de CHC, otros factores documentados son toxicidad por hierro, exposición a aflatoxinas, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa 1 antitripsina y otros trastornos metabólicos de los cuales se desconoce su prevalencia en México. (33)

### **2.6.3 Diagnóstico**

Aunque la confirmación diagnóstica por biopsia es estándar en la mayoría de los cánceres, diversos estudios han demostrado que el diagnóstico más confiable de CHC puede establecerse mediante técnicas de imagen en pacientes con enfermedad hepática crónica, esta capacidad se debe a dos factores: a) una alta probabilidad de cirrosis hepática antes de la prueba en pacientes con cirrosis detectada con un nódulo > 10 mm y b) un patrón dinámico característico y específico que se presenta con realce de contraste en la fase arterial y lavado en el portal o fases venosas retrasadas puede diagnosticarse con confianza con CHC (35).

Recientes publicaciones evalúan la eficacia propuesta por el sistema de datos e información de imágenes del hígado (LI-RADS) del colegio Americano de Radiología (36), sin embargo no existen criterios estandarizados hasta el momento.

Diversas revisiones incluida la de Trinchet y colaboradores (37) han tratado de estandarizar un tiempo acortado de seguimiento a 3 meses con ultrasonido abdominal con la finalidad de identificar lesiones hepáticas focales pequeñas (<10 mm).

A pesar de que no existe un marcador bioquímico concluyente para el diagnóstico de CHC, Ogawa realizó un estudio en donde los niveles de alfafetoproteína sérica  $\geq 9.0$  ng/mL fueron un predictor de CHC de novo a 1 año de seguimiento en pacientes con cirrosis hepática tratados con AAD (38).

#### **2.6.4 Hepatocarcinoma en pacientes no cirróticos**

El CHC en el hígado no cirrótico es un diagnóstico relativamente raro debido a que la prevalencia se encuentra entre el 1.7 al 14% (39, 40).

Un estudio llevado a cabo en Brasil estudio la frecuencia de carcinoma hepatocelular en pacientes no cirróticos, encontrando una predilección por el género masculino y los factores de riesgo más asociados fueron infección crónica por VHB, VHC y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). (41)

#### **2.6.5 Hepatocarcinoma y su asociación con antivirales de acción directa**

Desde la llegada de los agentes antivirales de acción directa (AAD) la tasa de RVS en el tratamiento del VHC ha mejorado radicalmente en más del 95%. A pesar de la alta eficacia de los AAD para erradicar la infección por el VHC el impacto en el desarrollo del carcinoma hepatocelular sigue siendo estudiado por lo cual algunas revisiones han demostrado que el riesgo de CHC puede permanecer mayor en pacientes después de la terapia con AAD que después del tratamiento con interferón. (42)

Existen muchos debates sobre el impacto de los AAD en el desarrollo de CHC, sin embargo muchos de los estudios son cohortes heterogéneas, posibles errores de clasificación de CHC antes de la terapia con AAD, la ausencia de un grupo de control adecuado, tiempos de seguimiento cortos y diferentes tipos de seguimiento (43).

Calvaruso y colaboradores en el año 2018 analizaron a 2,249 pacientes con cirrosis asociada a VHC tratados con AAD desde marzo de 2015 hasta julio de 2016, concluyendo que todos los que lograron una RVS con AAD disminuía la

incidencia de CHC durante un seguimiento medio de 12 meses. Además demostraron que la ausencia de RVS, plaquetas <120 000 y albumina <3.5 mg/dL aumentaron el riesgo de desarrollar CHC (44).

Otra revisión donde se analizó los datos de la cohorte ANRS CO12 CirVir para comparar la incidencia de CHC en pacientes con cirrosis que recibieron terapia AAD versus pacientes tratados con interferón (IFN) se recopilaron datos de 1,270 pacientes que presentaban cirrosis asociada a VHC la cual fue probada con biopsia compensada, estos fueron reclutados desde el año 2006 hasta el 2012, los pacientes se incluyeron en los programas de vigilancia CHC basados en un examen de ultrasonido cada 6 meses y fueron registrados los datos clínicos y bioquímicos concluyendo que el aumento aparente en la incidencia de CHC observado en pacientes con cirrosis tratados con AAD en comparación con los pacientes que lograron RVS después de una terapia con IFN puede explicarse por las características de los pacientes tal como la edad, diabetes, función hepática reducida y menor intensidad de cribado (45).

El estudio "ERCHIVES" incluyó a 17,836 pacientes con cirrosis por VHC tratados con AAD o interferón del cual se concluyó que una vez logrado la RVS no aumenta el riesgo de desarrollo de CHC (46). Los mecanismos específicos del desarrollo de CHC post-RVS aún no se han determinado, existe la hipótesis de la distorsión inmune asociada con la rápida disminución de la carga viral, conduciendo a cambios en el grado de inflamación que pudieran favorecer el desarrollo de CHC (28).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento para el VHC con antivirales de acción directa ha mostrado Respuesta Viral Sostenida (RVS) en más del 95% de los pacientes y esto se ha asociado con disminución en las complicaciones de la cirrosis hepática. Sin embargo, diversas revisiones han encontrado asociación entre el uso de antivirales de acción directa y el desarrollo de CHC.

Es importante definir los factores asociados al desarrollo de CHC con la finalidad de identificar grupos poblacionales en riesgo y proponer un protocolo de tamizaje acortado (cada 3 meses) con el propósito de identificar tumores en estadios tempranos y otorgar intervenciones oportunas.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La hepatitis C crónica es la principal causa de enfermedad hepática terminal y de trasplante hepático a nivel mundial y en México; causa incapacidad en pacientes en edad económica productiva y tiene impacto en la calidad de vida.

A pesar de la alta eficacia de los antivirales de acción directa para erradicar la infección por el virus de la hepatitis C, el impacto en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC) se ha estudiado por el grupo del Dr. Bruix de Barcelona quienes han reportado un incremento en los pacientes tratados con estos medicamentos, esto contrasta con los resultados obtenidos por Cardoso y colaboradores donde informaron una incidencia de CHC de 7.4% en el primer año posterior a alcanzar RVS.

El tratamiento es novedoso y el tiempo de seguimiento en los pacientes tratados con estos medicamentos es por corto tiempo por lo que se debe definir si hay incremento en el desarrollo de carcinoma hepatocelular, dado que los resultados de la literatura son contradictorios, es decir algunos estudios reportan disminución del riesgo, como el estudio llevado a cabo por Calvaruso y colaboradores donde analizaron a 2,249 pacientes con cirrosis asociada al VHC tratados con AAD desde marzo de 2015 hasta julio de 2016, demostrando que el lograr una RVS12 disminuyó la incidencia de CHC durante un seguimiento medio de 14 meses.

#### **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores pronósticos para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales de acción directa?

## **6. HIPÓTESIS**

El tratamiento con antivirales de acción directa incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con hepatitis C crónica tratados con estos fármacos.

## **7. OBJETIVOS**

### **7.1 General**

Identificar los factores pronósticos para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales de acción directa.

### **7.2 Específicos**

- 1) Describir las características generales de la población.
- 2) Determinar la incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales de acción directa.
- 3) Determinar con cuál de las dos opciones de tratamiento hubo más casos de carcinoma hepatocelular.
- 4) Determinar la necesidad de tamizaje cada 3 meses en los pacientes con factores de riesgo para CHC.

## **8. PACIENTES Y MÉTODOS**

- **Tipo de estudio**

Clínico

- **Población (Universo de trabajo)**

Pacientes mayores de 18 años que hayan recibido tratamiento con antivirales de acción directa con o sin respuesta viral sostenida (RVS 12 o no RVS 12).

- **Ámbito geográfico**

Población residente en el área de influencia del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

- **Límites en el tiempo:**

Se analizaron participantes de junio de 2017 a junio de 2018.

## **9. DISEÑO DEL ESTUDIO**

- **Criterios de inclusión:**

- 1.- Diagnóstico de infección crónica por VHC definido por RNA de VHC por PCR
- 2.- Mayores de 18 años
- 3.- Diagnóstico de infección crónica por VHC en fase de hepatitis o cirrosis hepática definida por presencia de varices esofágicas o gástricas en el estudio endoscópico pretratamiento.

4.- Tratamiento con AAD: Sofosbuvir – Ledipasvir o Dasabuvir- Ritonavir. Paritapevir y Ombitasvir con o sin Ribavirina.

5.- Expediente clínico completo.

6.- Genotipo 1a, 1b y 4.

7.- Contar con estudio de imagen (ultrasonido) y alfafetoproteína al menos 6 meses previo al inicio de tratamiento.

8.- Contar con estudio de imagen y alfafetoproteína 1 año posterior a haber concluido tratamiento.

- **Criterios de exclusión**

1.- Expediente clínico incompleto.

2.- No firmar carta de consentimiento informado.

3.- Pacientes con diagnóstico previo de carcinoma hepatocelular.

## **10. TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

- **Cálculo de tamaño de muestra:**

Debido a que es un estudio de cohorte con dos grupos se utilizó la fórmula para dos proporciones, con sensibilidad del 95% y potencia de 80%.

- Delta: 0.07
- Z  $\alpha$ : 1.96
- Prevalencia de 0.4%
- Prevalencia en los no expuestos: 10%
- Prevalencia en los expuestos: 20%

Obteniendo 438 participantes.

Fórmula

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Tomado de Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(Supl):S36-S41<sup>1</sup>

**Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico**

Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1
Porcentaje de No Expuestos positivos	10
Porcentaje de Expuestos positivos	20
Odds Ratio:	2.3
Razón de riesgo/prevalencia	2
Diferencia riesgo/prevalencia	10

	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	201	199	219
Tamaño de la muestra- No expuestos	201	199	219
Tamaño total de la muestra	402	398	438

**Referencias**

Kelsey y otros, Métodos en Epidemiología Observacional 2da Edición, Tabla 12-15  
 Fleiss, Métodos Estadísticos para Relaciones y Proporciones, fórmulas 3.18&, 3.19  
 CC= corrección de continuidad

Los resultados se redondean por el entero más cercano

Imprima desde el menú del navegador o seleccione copiar y pegar a otros programas.

Resultados de OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abiertoSSCohort

## **10.1 Análisis estadístico**

La estadística descriptiva se realizará de acuerdo a la distribución de las variables con medias, mediana, desviación estándar, para las variables continuas y con proporciones para las categóricas.

Para la estadística analítica se realizarán medidas de asociación, Chi cuadrada, t de Student ó U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables.

Para definir los factores pronósticos para CHC se realizará regresión logística.

### **10.1.1 Muestreo**

No probabilístico.

## 11. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

### Definición operacional de variables

Variable	Definición- conceptual	Definición- operacional	Tipo de medida	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera consulta.	Se tomará de la vigencia del paciente que se encuentra en el expediente clínico.	Años	Cuantitativa ordinal
Sexo	Definido por características fenotípicas al nacimiento.	Se tomará del expediente clínico	Hombre – mujer	Cuantitativa dicotómica
Genotipo	Realizado al momento de tener carga viral mayor a 50 UI-ml	Se tomará del expediente clínico	1 <sup>a</sup> 1b 4	Cuantitativa dicotómica
Carga viral de virus de Hepatitis C	RNA del virus al menos 6 meses previos a iniciar tratamiento.	Se tomará del expediente clínico.	Unidades Internacionales /mililitro	Cuantitativa ordinal
Cirrosis hepática	Presencia de várices esofágicas ó gástricas, o gastropatía portal o fibroscan >12.5 kPA	Realizado 6 meses previos a tratamiento, datos	Presente Ausente	Cuantitativa dicotómica

		obtenidos del expediente clínico.		
Diabetes mellitus tipo 2	Dos determinaciones de glucosa sérica >126mg/dl, una determinación al azar >200mg/dl	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cuantitativa dicotómica
Dislipidemia	Colesterol sérico > 200 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Consumo de alcohol	Hombres: > 40 gramos Mujeres: > 20 gramos	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Coinfección	Presencia de infección sobreañadida con VHB o VIH	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Respuesta viral sostenida a las 12 semanas	Carga viral de virus de hepatitis C $\leq$ 15 UI/ml a las 12 semanas de haber concluido tratamiento	Datos tomados del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
MELD	Fórmula: $9.57\text{Ln}(\text{creat})+3.78\text{Ln}(\text{bilirrubina})+11.2\text{Ln}(\text{INR})+6.43$	Datos tomados del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal

Tipo de tratamiento.	1.- Sofosbuvir-ledipasvir. 2.-Ombitasvir-ritonavir-dasabuvir-paritaprevir	Se tomará del expediente clínico	1 ó 2	Cuantitativa dicotómica
Ribavirina	Cápsulas de 200mg	Se tomará del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Índice de masa corporal	Se calcula con la formula peso/talla al cuadrado	Se calculará con los datos del expediente clínico. Nota previa a inicio de tratamiento.	Números enteros	Cuantitativa Ordinal
Nódulos de regeneración	Lesiones no neoplásicas que aparecen en un hígado cirrótico.	Se determinara por ultrasonido abdominal (<10 o >10 mm).	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica
Aspartato aminotransferasa (AST)	Enzima aminotransferasa presente principalmente en corazón, hígado y musculo.	Se tomará del expediente clínico	Unidades/ Litro	Cuantitativa ordinal
Alanina aminotransferasa (ALT)	Enzima alaninotransferasa	Se tomará del expediente clínico	Unidades/ Litro	Cuantitativa ordinal

	presente principalmente en hígado.			
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos que participa en la hemostasia	Se tomará del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal
Alfafetoproteína (AFP)	Glicoproteína considerada marcador oncofetal	Se tomará del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal
Índice internacional normalizado (INR)	Herramienta para estandarizar la vía extrínseca de la coagulación sanguínea	Se tomará del expediente clínico	Números enteros	Cuantitativa ordinal
Escala: Child- Pugh Turcotte	Definido por la escala de Child- Pugh-Turcotte	Se tomará del expediente clínico, calculado al inicio del tratamiento.	Child-Pugh A,B,C.	Cuantitativa Ordinal

## **12. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo puesto que no se realizará intervención alguna o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes en el estudio ya que se trata de un estudio observacional descriptivo y se revisarán expedientes clínicos por lo que de acuerdo al artículo 23 del Título segundo de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México, hemos elaborado la carta de consentimiento informado cumpliendo con todos los apartados solicitados.

Con bases legales y éticas vigentes, preservando el respeto a los participantes, se realizará la investigación, previamente aprobado tanto por el Comité Local del IMSS. Se realizará el llenado de una hoja de recolección de datos donde se recabará información clínica del paciente como variables antropométricas y de laboratorio.

De la misma forma, bajo los requisitos solicitados por el área de Dirección y La normativa internacional de ética médica, define los principios que deben guiar cualquier investigación con seres humanos, complementándose entre sí, como el

código de Núremberg que se centra principalmente en los derechos del paciente como parte de la investigación, y la Declaración de Helsinki, que pone especial énfasis en las obligaciones del propio investigador.

En lo que respecta a la normativa nacional, se realizó una revisión del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud con base a los principios básicos de bioética como la *autonomía*, con la decisión propia para elegir su participación en la investigación por medio del procedimiento de consentimiento informado; *beneficencia*, la información generada permitirá crear estrategias de atención entre los pacientes que tengan factores de riesgo para desarrollar CHC previo a iniciar tratamiento *confidencialidad*, al salvaguardar la información recabada, la cual se manejará exclusivamente por los investigadores, de forma discreta y segura; *justicia*, porque todos los pacientes que acepten participar son elegibles inicialmente, independientemente de que después se modifiquen con los criterios de exclusión, y *no maleficencia*, ya que los datos recabados, realizar ultrasonido y tomar la muestra de sangre no les representa riesgo alguno.

Se dará prioridad al mantenimiento de la *privacidad*, al evitar manejar datos personales sobre los participantes; *confidencialidad* en lo referente a lo que nos permiten hacer y no hacer con sus datos; y *anonimato* al no otorgarse información alguna que permita la identificación de los participantes, lo cual queda asentado en su consentimiento. Se usó un código de números y el almacenamiento de todos los formularios y datos, particularmente la información con identificadores individuales resguardado por el investigador principal y de conocimiento al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social, con un respaldo electrónico.

Además de obtener el permiso por parte de la dirección general del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, el protocolo será sometido a valoración por parte de la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud del IMSS, bajo la normatividad institucional vigente y consistente con la Ley para la Protección de Datos Personales (diario oficial 30 de septiembre de 2005) y con lineamientos internacionales sobre documentos electrónicos.

La carta de consentimiento informado será por escrito donde pondrá la firma el participante pues se detalla: 1) el propósito del protocolo de investigación; 2) significado de cada participación en el estudio; 3) mantenimiento de su confidencialidad; 4) el derecho a rehusar su participación sin perjudicar su relación con la institución o individuos afiliados a la investigación, 6) derecho a interrumpir su participación en cualquier momento. De haber comprendido la información recibida y aclarado todas las dudas surgidas, se solicita su autorización para colaborar con el estudio.

La carta de consentimiento informado se pueden observar a detalle en el apartado de **Anexos**, donde se deja claro que en caso de alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, pueden comunicarse con los asesores responsables del proyecto de investigación o directamente con el Comité de Ética del Instituto.

El manejo de resultados será llevado a cabo por los investigadores principales. Se dará informe de ello al IMSS sobre los resultados como lo solicita la Coordinación de Investigación en Salud de la Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud sin afectar los intereses de los participantes.

### 13. RESULTADOS

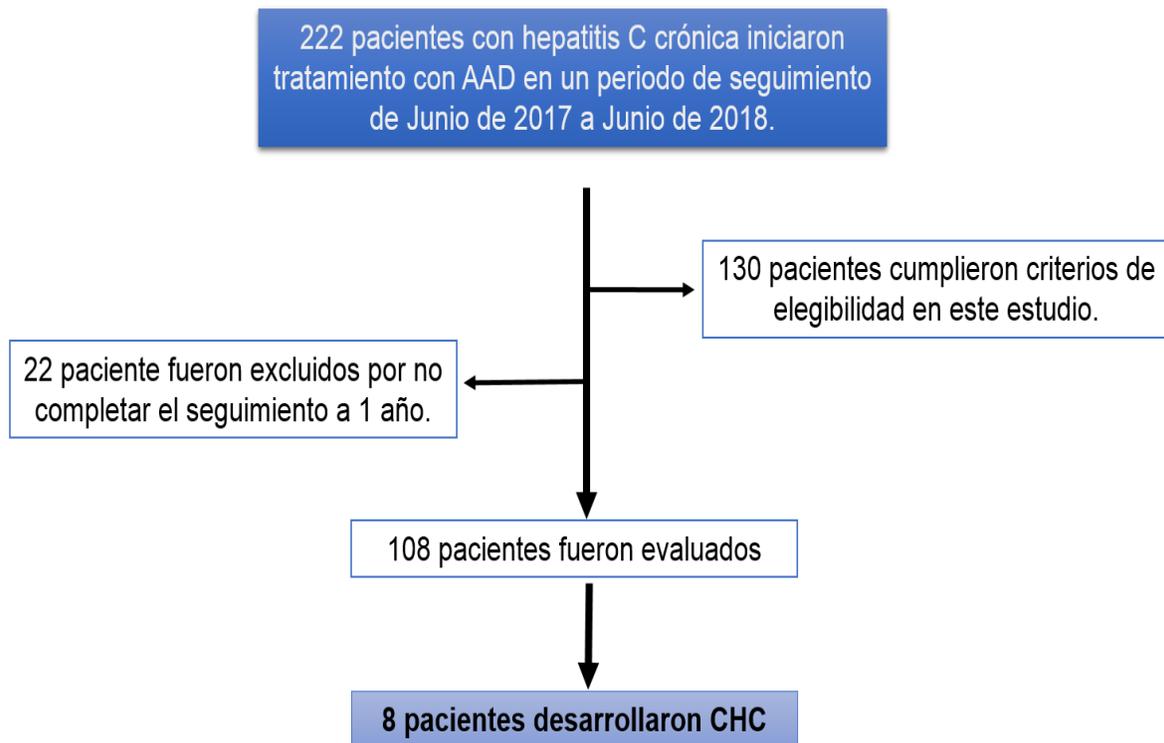


Figura 1. Diagrama de flujo. AAD, antivirales de acción directa. CHC, carcinoma hepatocelular.

Se estudiaron a 222 paciente con hepatitis C crónica que iniciaron tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en un periodo de seguimiento de Junio de 2017 a Junio de 2018, 130 paciente cumplieron criterios de elegibilidad y 22 fueron excluidos por no completar el seguimiento a 1 año, finalmente se analizaron 108 pacientes con rango de edad de 26 a 84 años **(Figura 1)**.

Las variables estudiadas se agruparon en clinicodemográficas y bioquímicas, analizando de igual forma aspectos terapéuticos. De acuerdo a la prueba de Kolmogorov-Smirnov, únicamente la variable edad contó con distribución normal

( $p > 0.05$ ), mientras que el resto de las variables cuantitativas presentó distribución libre.

En la **tabla 1** se encuentra el análisis descriptivo de las características basales de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) encontrados en la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio. Se encontró que la media de edad fue de 56.24 ( $\pm 10.6$ ) años, siendo la mayoría de los pacientes del género femenino (65.7%). En cuanto al genotipo, el más frecuente fue el 1B (63.9%), contando con una mediana de carga viral de 435428.50 (Rango Intercuartil (RIC) 136241.2-1095906.7). La comorbilidad más frecuente reportada fue obesidad (31.5%), seguida de diabetes mellitus (5.6%). El diagnóstico de cirrosis estaba presente en el 53.7% de los pacientes, 7.4% presentaban nódulos de regeneración  $< 10$  mm y 34.0% cursaban con várices esofágicas pequeñas. Predominó la clase funcional Child-Pugh A (82.4%), mediana de MELD de 8.0. La respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) fue del (100.0%).

Con respecto a las características bioquímicas, la mediana de la AST y ALT fue de 49.50 (RIC 30.0-79.7 y 31.2-71.0, respectivamente). La mediana de plaquetas fue 139,000 (células/mm<sup>3</sup>) y de INR 1.1. Se encontró un decremento en la mediana de AFP posterior a un año de tratamiento.

**TABLA 1. CARACTERISTICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.**

<b>VARIABLES</b>	<b>TOTAL 108 (100%)</b>
Edad (años)	56.24 ( $\pm$ 10.6)*
Género	
Masculino	37 (34.3)
Femenino	71 (65.7)
Genotipo	
1a.	39 (36.1)
1b	69 (63.9)
Etilismo	2 (1.9)
Comorbilidad	
Diabetes mellitus	6 (5.6)
Obesidad	34 (31.5)
Dislipidemia	5 (4.6)
Coinfectado (Hepatitis B crónica)	1 (0.9)
Cirrosis	58 (53.7)
Nódulos de regeneración	
Ausentes	93 (86.1)
<10 mm	8 (7.4)
>10 mm	7 (6.5)
Várices esofágicas $\Omega$	
Ausentes	55 (56.7)
Pequeñas (<5 mm)	33 (34.0)
Grandes (>5 mm)	9 (9.3)
Child-Pugh	
A	89 (82.4)
B	16 (14.8)
C	3 (2.8)
MELD	8.00 (7.0-11.0)**
RVS12	108 (100.0)
CHC	8 (7.4)
AST (U/L)	49.50 (30.0-79.7)**
ALT (U/L)	49.50 (31.2-71.0)**
Albúmina (gr/dL)	4.25 (3.7-4.5)**
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	139000.00 (87000.0-203750.0)**
INR	1.10 (1.0-1.2)**
AFP pretratamiento (UI/mL)	6.90 (3.9-13.9)**
AFP posterior a un año de tratamiento (UI/mL)	4.10 (2.3-6.5)**
Carga viral basal (UI/mL)	435428.50 (136241.2-1095906.7)**

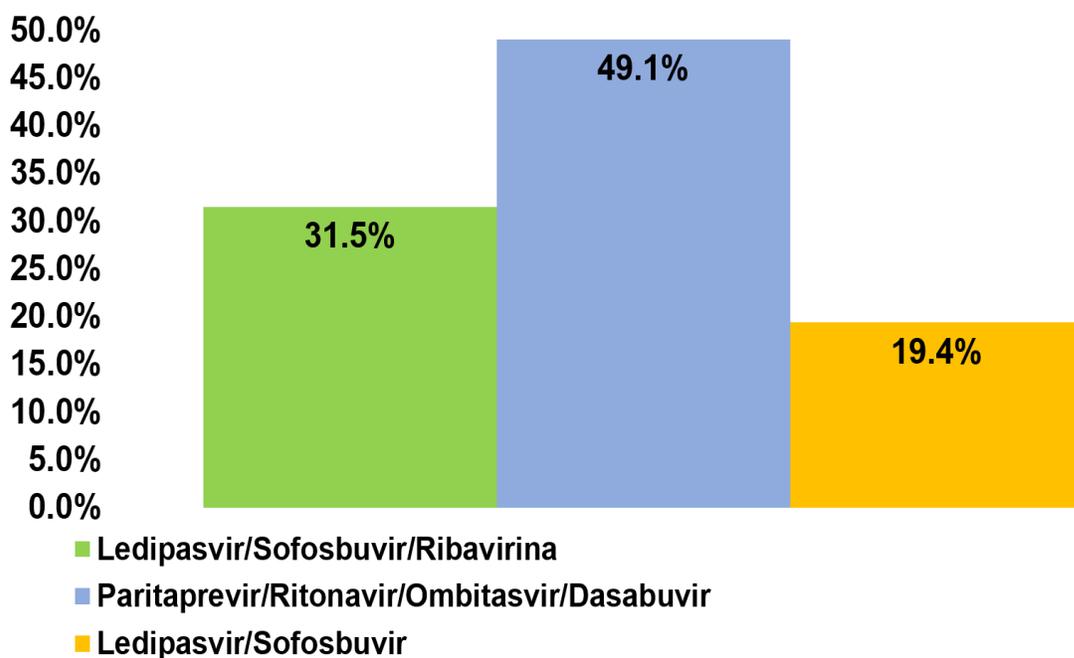
\*Media  $\pm$  desviación estándar

\*\* Mediana y rango intercuartil (RIC)

$\Omega$  n = 97

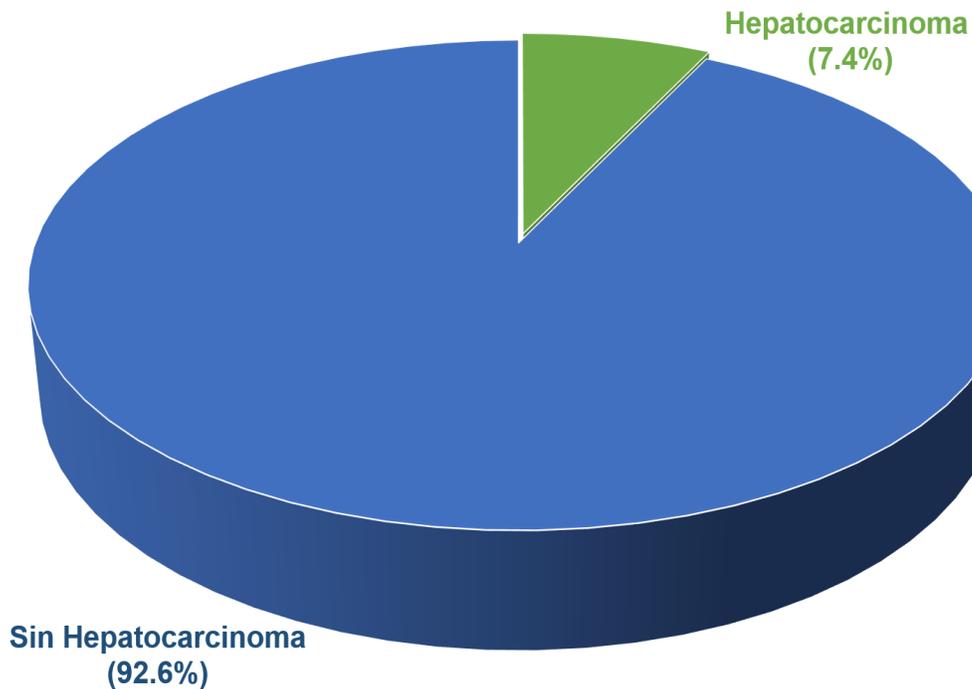
Al revisar el esquema terapéutico de antivirales de acción directa que recibieron los pacientes con hepatitis C crónica, el 49.1% fueron tratados con Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir y Dasabuvir (Viekira-Pak), 31.5% con Ledipasvir-Sofosbuvir-Ribavirina y el 19.4% con Ledipasvir-Sofosbuvir (Jarvoni) (**Figura 2**).

**FIGURA 2. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA.**



De los 108 pacientes analizados, 8 de los pacientes (7.4%) desarrollaron carcinoma hepatocelular en los primeros 3 meses de haber concluido el tratamiento (Figura 3).

**FIGURA 3. DESARROLLO DE CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.**



Se analizaron las variables clinicodemográficas y su asociación con la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC), (**Tabla 2**). Se encontró que el mayor riesgo significativo de desarrollar CHC lo presentaron los pacientes con nódulos de regeneración >10 mm (RR 101.00, IC 14.3-710.0,  $p < 0.001$ ), seguido de aquellos con várices esofágicas (RR 9.16, IC 1.1-71.6,  $p 0.020$ ), los pacientes con cirrosis (RR 7.44, IC 5.5-10.4,  $p 0.007$ ) y los que se encuentran en clase funcional Child-Pugh B y C (RR 4.80, IC 1.4-16.0,  $p 0.024$ ). El resto de las variables clinicodemográficas no se asociaron con la presencia de CHC.

**TABLA 2. VARIABLES CLINICODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS A CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON VHC TRATADOS CON AAD.**

VARIABLES	Con CHC (n=8)	Sin CHC (n=100)	RR (IC)	p*
Edad ≥65 años				
Presente	4	20	-	0.071
Ausente	4	80		
Género				
Masculino	2	35	-	0.713
Femenino	6	65		
Genotipo				
1a.	1	38	-	0.254
1b	7	62		
Etilismo				
Presente	0	2	-	1.000
Ausente	8	98		
Diabetes mellitus				
Presente	1	5	-	0.377
Ausente	7	95		
Obesidad				
Presente	1	33	-	0.431
Ausente	7	67		
Dislipidemia				
Presente	0	5	-	1.000
Ausente	8	95		
Coinfección por VHB				
Presente	0	1	-	1.000
Ausente	8	99		
<b>Cirrosis</b>				
<b>Presente</b>	<b>8</b>	<b>50</b>	<b>7.44</b> <b>(5.5-10.4)</b>	<b>0.007</b>
<b>Ausente</b>	<b>0</b>	<b>50</b>		
<b>Nódulos de regeneración &gt;10 mm</b>				
<b>Presente</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>101.00</b> <b>(14.3-710.0)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ausente</b>	<b>1</b>	<b>100</b>		
<b>Varices esofágicas Ω</b>				
<b>Presente</b>	<b>7</b>	<b>35</b>	<b>9.16</b> <b>(1.1-71.6)</b>	<b>0.020</b>
<b>Ausente</b>	<b>1</b>	<b>54</b>		
<b>Child-Pugh</b>				
<b>A</b>	<b>4</b>	<b>69</b>		
<b>B-C</b>	<b>4</b>	<b>31</b>	<b>4.80</b> <b>(1.4-16.0)</b>	<b>0.024</b>
<b>MELD ≥9</b>				
Presente	4	43	-	0.462
Ausente	4	57		

\* Prueba exacta de Fisher  
Ω n = 97

Con respecto a las variables bioquímicas, únicamente la alfafetoproteína (AFP) posterior a un año de tratamiento >20 UI/mL, incrementó de manera estadísticamente significativa el riesgo de desarrollar CHC en 6.6 veces (RR 6.60, IC 1.8-23.2, p 0.018). El resto de variables bioquímicas no se asociaron con CHC (**Tabla 3**). Para dicotomizar la variable carga viral, se tomó un punto de corte correspondiente con el límite inferior del tercer cuartil.

**TABLA 3. VARIABLES BIOQUÍMICAS ASOCIADAS A CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON VIRUS DE HEPATITIS C TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.**

VARIABLES	Con CHC (n=8)	Sin CHC (n=100)	RR (IC)	p*
AST >120 U/L				
Presente	1	8	-	0.514
Ausente	7	92		
ALT >120 U/L				
Presente	1	13	-	1.000
Ausente	7	87		
Albúmina <3.5 gr/dL				
Presente	2	11	-	0.247
Ausente	6	89		
Plaquetas <100000 células/mm <sup>3</sup>				
Presente	5	29	-	0.106
Ausente	3	71		
INR >1.5				
Presente	1	3	-	0.268
Ausente	7	97		
AFP >20 UI/MI				
Presente	3	19	-	0.356
Ausente	5	81		
<b>AFP posterior a un año &gt;20 UI/mL</b>				
<b>Presente</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>6.60 (1.8-23.2)</b>	<b>0.018</b>
<b>Ausente</b>	<b>5</b>	<b>94</b>		
Carga viral >1095906.0 UI/mL				
Presente	1	26	-	0.676
Ausente	7	74		

\* Prueba exacta de Fisher  
Ω n = 97

Analizando los esquemas terapéuticos con antivirales de acción directa (AAD) se encontró que ningún tratamiento se asoció con la presencia de CHC (**Tabla 4**).

**TABLA 4. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS Y CARCINOMA HEPATOCELULAR EN PACIENTES CON VIRUS DE HEPATITIS C.**

TRATAMIENTO	Con CHC (n=8)	Sin CHC (n=100)	RR (IC)	p*
1.Ledipasvir-Sofosbuvir				
Presente	1	20	-	<b>1.000</b>
Ausente	7	80		
2.Ombitasvir,Paritaprevir,Ritonavir,Dasabuvir				
Presente	2	51	-	<b>0.271</b>
Ausente	6	49		
3. Ledipasvir-Sofosbuvir+Ribavirina				
Presente	5	29	-	<b>0.106</b>
Ausente	3	71		

\* Prueba exacta de Fisher

En el análisis multivariado de regresión logística binaria en el cual se incluyeron aquellas variables que resultaron contar con significancia estadística en el análisis univariado ( $p < 0.05$ ) o con tendencia hacia la significancia estadística ( $p < 0.10$ ), se reportó que ninguna variable analizada resultó ser variable independientes para desarrollar carcinoma hepatocelular (**Tabla 5**).

**TABLA 5. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA PARA LAS  
VARIABLES DE ESTUDIO ASOCIADAS CON CARCINOMA  
HEPATOCELULAR.**

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO		
	P	Exp (B)	IC 95%	P
Edad ≥65 años	0.071	-	0.00	0.998
Cirrosis	0.007	-	0.00	0.997
Nódulos de regeneración >10 mm	<0.001	-	0.00	0.997
Varices esofágicas	0.020	-	0.00	0.998
Child-Pugh B-C	0.024	-	0.00	0.998
AFP posterior a un año >20 UI/mL	0.018	-	0.00	0.996

## 14.DISCUSIÓN

La infección crónica por virus de hepatitis C es hoy en día; un problema de salud pública a nivel mundial, con un alto impacto en la morbimortalidad, deben implementarse estrategias dirigidas a la promoción en salud y prevención de complicaciones. La llegada del tratamiento a base de antivirales de acción directa, libres de interferón, ha logrado modificar la historia natural de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con cirrosis hepática, incluyendo la supervivencia global (47), ya que son esquemas de tratamiento seguros, con adecuada tolerabilidad y mínimos efectos adversos. Existen pocos diseños de ensayos controlados que permitan evaluar el impacto clínico a largo plazo en todas las etapas de la enfermedad hepática.

La relación de este tratamiento con CHC se ha analizado en diferentes poblaciones, al momento solo se ha visto una asociación en pacientes con tratamiento previo pero no en pacientes con tratamiento de novo (43). A partir del año 2016 diversas publicaciones lanzaron un llamado de advertencia por aparición temprana de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con AAD que lograron una RVS (48,49). Una de las hipótesis más aceptadas de la relación de CHC y AAD es la distorsión inmune asociada con la rápida disminución de la carga viral posterior al inicio del tratamiento (29).

Estos informes iniciaron una revolución en la investigación de este suceso, trayendo consigo revisiones con discrepancia en los resultados, es por ello que a partir de esto se enfatizó la importancia de realizar estudios multicéntricos (50).

Hasta la fecha 2 estudios recientes multicéntricos llevados a cabo por Innes, Kanwal y colaboradores no sugirieron una asociación de CHC en pacientes tratados con AAD (51,52). Muchas de las limitaciones de estos estudios publicados hasta el día de hoy es que presentan sesgos de selección, población de estudio en etapa avanzada de cirrosis, evaluación subóptima previa al inicio de tratamiento y ausencia de detalles con respecto a la aplicación de programas de vigilancia de CHC en estas poblaciones, y con esto la omisión del diagnóstico.

Fue el estudio CirVir donde se explicaron diversos factores de confusión y se identificaron ciertas características como edad o etapa avanzada de la cirrosis como factores independientes que aumentan el riesgo de desarrollar CHC. (45)

Este protocolo incluyó a pacientes con diagnóstico de cirrosis que representaron el (53.7%), dicho diagnóstico basado en índices clínicos confiables (presencia de várices esofágicas y/o gástricas, o gastropatía portal o fibroscan >12.5 kPA).

El objetivo de este proyecto fue analizar los factores que influyen en la presencia de CHC en pacientes que recibieron tratamiento con AAD. El cien por ciento de los pacientes contaba con ultrasonido abdominal y determinación de alfafetoproteína previo al inicio de tratamiento con AAD. La edad media de nuestra población de estudio fue mayor; 56.24 ( $\pm 10.6$ ) años, respecto a otros estudios. La comorbilidad

más frecuente fue obesidad. De acuerdo a la epidemiología de nuestro país (13), el genotipo más común fue 1b.

La fortaleza del estudio consiste en que la evaluación de los pacientes fue integral con ultrasonido abdominal y laboratorio completo previo al inicio del tratamiento antiviral y el seguimiento se hizo a 12 meses en todos los pacientes. Actualmente en nuestro país la información acerca de la asociación del carcinoma hepatocelular y uso de AAD no se ha publicado.

Una debilidad del trabajo consiste en que la muestra fue pequeña y se debería comparar con un grupo de pacientes con cirrosis por otras causas ó pacientes que no hubieran recibido tratamiento.

En nuestro estudio el 7.4% de la población desarrollo carcinoma hepatocelular (CHC) en los primeros 3 meses de haber concluido el tratamiento, una mayor incidencia a lo publicado en guías internacionales (29). La cirrosis hepática en clase funcional Child B o C sigue siendo la variante más importante para el desarrollo de CHC como lo han reportado Calvaruso y Kanwal en sus trabajos (44, 51).

Identificamos que una AFP >20 UI/mL, presenta un factor de riesgo para desarrollar CHC, un punto de corte más elevado a lo propuesto por Ogawa  $\geq 9.0$  ng/mL (38). Otro factor identificado fue la presencia de várices esofágicas y/o gástricas además de nódulos de regeneración detectados por ultrasonido con un tamaño >10 mm.

A pesar de que nuestros resultados estadísticamente no son factores independientes para desarrollar carcinoma hepatocelular, el riesgo para esta neoplasia después de la respuesta virológica está latente, sabemos que ninguna de las técnicas bioquímicas y de imagen estándar puede ofrecer una sensibilidad del 100% en la detección de CHC, (52) es por ello la importancia de tener una adherencia al tamizaje (51), por lo que proponemos una vigilancia cada 3 meses; con ultrasonido abdominal y determinación de alfafetoproteína en pacientes con cirrosis hepática, durante el tratamiento y el primer año de haber concluido el tratamiento para permitir identificar carcinoma hepatocelular en etapas tempranas; aunque claro está que se necesitan futuros estudios para poder sustentar esta propuesta.

**PROPUESTA DE TAMIZAJE EN PACIENTES CON RECIBEN  
TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA**

**Ultrasonido de abdomen + alfafetoproteína sérica cada 3 meses.**

- 1.- Genotipo 1b.
- 2.- Cirrosis Hepática clase funcional Child Pugh B.
- 3.- Várices esofágicas y/o gástricas.
- 4.- Nódulos de regeneración >10mm detectados por ultrasonido.

## **15. CONCLUSIONES**

Los factores de riesgo para desarrollar carcinoma hepatocelular en este grupo de pacientes fue el genotipo 1b, cirrosis hepática clase funcional Child-Pugh B, los nódulos de regeneración >10mm y niveles de AFP >20 UI/mL posterior a un año de tratamiento.

El carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con AAD se presentó de manera temprana (primero 3 meses posterior a concluir tratamiento).

La respuesta viral sostenida a las 12 semanas fue mayor a la reportada en la literatura (100%).

Se necesitan más estudios para respaldar la propuesta de nuestro grupo acerca del tamizaje para CHC cada 3 meses e incluirlo en la guía de práctica clínica.

## 16.REFERENCIAS:

1. Denniston, M. M., Jiles, R. B., Drobeniuc, J., Klevens, R. M., Ward, J. W., McQuillan, G. M., & Holmberg, S. D. (2014). Chronic hepatitis C virus infection in the United States, national health and nutrition examination survey 2003 to 2010. *Annals of internal medicine*, 160(5), 293-300.
2. Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A. D., & Wiersma, S. T. (2013). Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57(4), 1333-1342.
3. Seeff, L. B. (2002). Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36(5B), s35-s46.
4. Schmidt, A. J., Falcató, L., Zahno, B., Burri, A., Regenass, S., Müllhaupt, B., & Bruggmann, P. (2014). Prevalence of hepatitis C in a Swiss sample of men who have sex with men: whom to screen for HCV infection?. *BMC Public Health*, 14(1), 3.
5. Centers For Disease Control And Prevention (CDC) <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/index.htm>
6. Simmonds, P., Bukh, J., Combet, C., Deléage, G., Enomoto, N., Feinstone, S. & Mizokami, M. (2005). Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 42(4), 962-973.
7. Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International journal of medical sciences*, 3(2), 47.

8. Kew, M., Francois, G., Lavanchy, D., Margolis, H., Van Damme, P., Grob, P., ... & Meheus, A. (2004). Prevention of hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis*, 11(3), 198-205.
9. Mohamed, A. A., Elbedewy, T. A., El-Serafy, M., El-Toukhy, N., Ahmed, W., & El Din, Z. A. (2015). Hepatitis C virus: A global view. *World journal of hepatology*, 7(26), 2676.
10. Dusheiko, G., Schmilovitz, Weiss, H., Brown, D., McOmish, F., Yap, P. L., Sherlock, S., ... & Simmonds, P. (1994). Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology*, 19(1), 13-18.
11. Chiquete, E., & Panduro, A. (2007). Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology*, 50(1), 1-8.
12. Santos-López, G., Sosa-Jurado, F., Vallejo-Ruiz, V., Meléndez-Mena, D., & Reyes-Leyva, J. (2008). Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *Journal of Infection*, 56(4), 281-290.
13. Panduro, A., Roman, S., Khan, A., Tanaka, Y., Kurbanov, F., Martinez-Lopez, E., ... & Mizokami, M. (2010). Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotypes in west Mexico. *Virus Research*, 151(1), 19-25.
14. Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nature reviews microbiology*, 5(6), 453.
15. Huarte, M. P., & Casi, M. A. (2004). Virology, diagnostic tests, epidemiology and transmission mechanisms of hepatitis C virus infection. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 27, pp. 41-49).
16. Tyagi I, Koirala J. Hepatitis C. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-.

17. Kuntzen, T., Timm, J., Berical, A., Lewis-Ximenez, L. L., Jones, A., Nolan, B., ... & Chung, R. T. (2007). Viral sequence evolution in acute hepatitis C virus infection. *Journal of virology*, 81(21), 11658-11668.
18. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. (2015). *Hepatology*, 62: 932-954
19. Gupta, E., Bajpai, M., & Choudhary, A. (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian journal of transfusion science*, 8(1), 19.
20. Bonder, A., & Afdhal, N. (2014). Utilization of FibroScan in clinical practice. *Current gastroenterology reports*, 16(2), 372.
21. Lindsay, K. L. (1997). Therapy of hepatitis C: overview. *Hepatology*, 26(S3), 71S-77S.
22. Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., Smith, C., Marinos, G., Gonçales Jr, F. L., ... & Craxi, A. (2002). Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 347(13), 975-982.
23. Kwo, P. Y., Lawitz, E. J., McCone, J., Schiff, E. R., Vierling, J. M., Pound, D., ... & Rossaro, L. (2010). Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *The Lancet*, 376(9742), 705-716.
24. Lee, L. Y., Tong, C. Y. W., Wong, T., & Wilkinson, M. (2012). New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. *International journal of clinical practice*, 66(4), 342-355.

25. Lawitz, E., Sulkowski, M. S., Ghalib, R., Rodriguez-Torres, M., Younossi, Z. M., Corregidor, A., ... & Lim, J. K. (2014). Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *The Lancet*, 384(9956), 1756-1765.
26. Aghemo, A., Degasperis, E., De Nicola, S., Bono, P., Orlandi, A., D'Ambrosio, R., ... & Colombo, M. (2016). Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 14(9), 1331-1336.
27. Morgan, R. L., Baack, B., Smith, B. D., Yartel, A., Pitasi, M., & Falck-Ytter, Y. (2013). Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*, 158(5\_Part\_1), 329-337.
28. National cancer institute: Surveillance, epidemiology and end results program <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>
29. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. (2018). *Journal of Hepatology*. 69:182–236.
30. Cortes-Espinosa, T., Mondragon-Sanchez, R., Hurtado-Andrade, H., & Sanchez-Cisneros, R. (1997). Hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis in Mexico: a 25 year necroscopy review. *Hepato-gastroenterology*, 44(17), 1401-1403.
31. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) data, México. [www.sinais.salud.gob.mx](http://www.sinais.salud.gob.mx)
32. Bruix, J., & Sherman, M. (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3), 1020-1022.

33. Méndez-Sánchez, N., Aguilar-Ramírez, J. R., Reyes, A., Dehesa, M., Juárez, A., Castañeda, B., ... & Valdovinos, M. A. (2004). Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Annals of Hepatology*, 3(1), 30-33.
34. Di Bisceglie, A. M., Shiffman, M. L., Everson, G. T., Lindsay, K. L., Everhart, J. E., Wright, E. C., ... & Ghany, M. G. (2008). Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *New England Journal of Medicine*, 359(23), 2429-2441.
35. Forner, A., Vilana, R., Ayuso, C., Bianchi, L., Solé, M., Ayuso, J. R., ... & Brú, C. (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 47(1), 97-104.
36. Bruix, J., & Ayuso, C. (2019). Diagnosis of Hepatic Nodules in Patients at Risk for Hepatocellular Carcinoma: LI-RADS Probability Versus Certainty. *Gastroenterology*, 156(4), 860-862.
37. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V; et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987-97
38. Ogawa E, Furusyo N, Nomura H, et al. Short-term risk of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting anti-viral treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):104-113.
39. Giannini, E. G., Marengo, S., Bruzzone, L., Savarino, V., Farinati, F., Del Poggio, P., ... & Borzio, F. (2013). Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Digestive and Liver Disease*, 45(2), 164-169.
40. Schütte, K., Schulz, C., Poranzke, J., Antweiler, K., Bornschein, J., Bretschneider, T., ... & Malfertheiner, P. (2014). Characterization and prognosis

- of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC gastroenterology*, 14(1), 117.
41. Carvalho, K. S. D., Fonseca, L. E., & Cotrim, H. P. (2018). Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: relevance and clinical characteristics.
42. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, Gonçalves R, Albuquerque A, Pereira P, Lopes S, (2016). High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 65: 1070-1071
43. Guarino, M., Sessa, A., Cossiga, V., Morando, F., Caporaso, N., & Morisco, F. (2018). Direct-acting antivirals and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C: A few lights and many shadows. *World journal of gastroenterology*, 24(24), 2582.
44. Calvaruso, V., Cabibbo, G., Cacciola, I., Petta, S., Madonia, S., Bellia, A., ... & Prestileo, T. (2018). Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology*, 155(2), 411-421.
45. Nahon, P., Layese, R., Bourcier, V., Cagnot, C., Marcellin, P., Guyader, D., ... & Zoulim, F. (2018). Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs. *Gastroenterology*, 155(5), 1436-1450.
46. Li, D. K., Ren, Y., Fierer, D. S., Rutledge, S., Shaikh, O. S., Lo Re III, V., ... & Butt, A. A. (2018). The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology*, 67(6), 2244-2253.

47. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, et al. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509–516.e1.
48. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727–733.
49. Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016;65:719–726.
50. Nault JC, Colombo M. Hepatocellular carcinoma and direct acting antiviral treatments: controversy after the revolution. *J Hepatol* 2016;65:663–665.
51. Kanwal F, Kramer J, Asch S, et al. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020 Jan;71(1):44-55.
52. Innes H, Barclay ST, Hayes PC, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: role of the treatment regimen. *J Hepatol* 2017.

## 17. ANEXOS:



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

**FACTORES PRONÓSTICOS PARA DESARROLLAR  
HEPATOCARCINOMA EN PACIENTES CON HEPATITIS C  
CRÓNICA TRATADOS CON ANTIVIRALES DE ACCION  
DIRECTA.**

Lugar y fecha:

Ciudad de México a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2019

Número de registro:

R-2020-3601-012

Justificación y objetivo del estudio:

En junio de 2017 se iniciaron tratamientos novedosos en el IMSS para la hepatitis C crónica logrando la curación de la enfermedad en más del 95 %.

El objetivo es conocer los riesgos para tener tumores del hígado después de tomar el tratamiento para hepatitis C.

Procedimientos:

Se revisará su expediente para obtener datos como: carga viral al inicio, al final y 12 semanas después de terminar el tratamiento, resultados de laboratorio, estudios de imagen, enfermedades agregadas, peso, talla, genotipo, medicamentos que recibió para tratar la hepatitis C. un año después de haber terminado el tratamiento se le hará un ultrasonido de abdomen y se tomará una muestra de sangre para determinar un marcador tumoral que en ocasiones se eleva en el cáncer hepático.

Posibles riesgos y molestias:

La participación en este estudio no tiene riesgo para usted, se revisarán los datos de su expediente clínico y le haremos un ultrasonido de abdomen y se le tomará una muestra de sangre

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Usted obtendrá el beneficio de saber si tiene un tumor hepático y darle tratamiento, además contribuirá a obtener conocimientos

	que puedan ayudar en el futuro a personas que son tratadas para esta enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La revisión y los resultados de los datos obtenidos de su expediente se le informarán al concluir el estudio.
Participación o retiro:	Su participación es completamente voluntaria y puede retirarse en el momento que lo decida; esto no afectará de ninguna manera la atención que recibe en el instituto
Privacidad y confidencialidad:	Puede estar seguro de que no se mencionará su nombre ni algún otro dato personal. Los expedientes son resguardados en el archivo clínico del hospital.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a: Investigador Responsable:	<b>Dr. Israel Santana Salgado médico residente de Gastroenterología</b> <b>Matrícula:</b> 97360086 <b>Sitio de trabajo:</b> Departamento de Gastroenterología <b>Adscripción:</b> Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F. <b>Teléfono:</b> 777-3053794 <b>e-mail:</b> <a href="mailto:israsalgado89@hotmail.com">israsalgado89@hotmail.com</a>
Colaboradores:	<b>Asesor: Dra. Aleida Bautista Santos</b> Médico gastroenterólogo <b>Matrícula:</b> 98374953 <b>Sitio de trabajo:</b> Departamento de Gastroenterología <b>Adscripción:</b> Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SigloXXI IMSS Delegación Sur D.F. <b>Teléfono:</b> 55- 43738601 <b>e-mail:</b> <a href="mailto:aleibauti@gmail.com">aleibauti@gmail.com</a> horario: 14:00 a 20:30 hrs
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la comité de ética local del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a> .	
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLOXXI  
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Factores pronósticos para desarrollar carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con antivirales de acción directa. Un estudio de cohorte.**

**Hoja 1**

<b>Nombre:</b>				<b>Registro:</b>	
<b>Número de Seguridad Social:</b>					
<b>Teléfono:</b>			<b>Edad:</b>		
<b>Sexo:</b>	<b>Mujer:</b>		<b>Hombre:</b>		
<b>Peso:</b>	<b>Talla:</b>		<b>IMC:</b>		
<b>Genotipo:</b>	<b>1a.</b>	<b>1b</b>		<b>4</b>	
<b>Cirrosis (presencia de varices esofágicas o gástricas)</b>	<b>Si</b>		<b>No</b>		
<b>Carga viral basal</b>	<b>UI/ml</b>				
<b>Ribavirina</b>	<b>Si</b>		<b>No</b>		
<b>Tratamiento:</b>	<b>Sofobusbuvir- ledipasvir:</b>		<b>Dasabuvir-ritonavir-paritaprevir y ombitasvir:</b>		
<b>AFP pre-Tx</b>			<b>AFP post-Tx:</b>		
<b>AST pre-Tx.</b>			<b>INR pre-Tx.</b>		
<b>ALT pre-Tx.</b>			<b>Plaquetas pre-Tx.</b>		
<b>Albumina pre-Tx.</b>					
<b>Child-Pugh-Turcotte</b>					
<b>Consumo de alcohol en hombres (&gt;40 g)</b>	<b>Si</b>		<b>No</b>		
<b>Consumo de alcohol en mujeres (&gt;20 g)</b>	<b>Si</b>		<b>No</b>		

<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Dislipidemia</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Coinfectado VIH-VHB</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Coinfectado VHB</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Respuesta viral sostenida (RVS12)</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Nódulos hepáticos pretratamiento</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Tamaño de nódulos de regeneración.</b>	<b>&gt;10mm</b>	<b>&lt;10mm</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>

**Nombre de quien recolecta los datos**

---