

**Universidad Autónoma De Querétaro**

**Facultad De Medicina**

**Evaluación en los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de la

Especialidad en Medicina Interna

Presenta:

Dr. Xavier Gómez García

Dirigida por:

Dr. Víctor Hugo Rodríguez Román



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales  
de Información



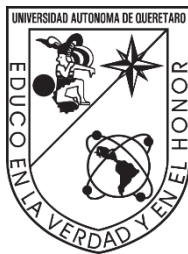
Evaluación en los cambios de la fibrosis hepática por  
métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en  
pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y  
posterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una  
respuesta viral sostenida

**por**

Xavier Gómez García

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons  
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0  
Internacional](#).

**Clave RI:** MEESN-284293



**Universidad Autónoma De Querétaro**  
**Facultad De Medicina**  
**Especialidad en Medicina Interna**

**Evaluación en los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de la  
**Especialidad en Medicina Interna**

Presenta:

**Dr. Xavier Gómez García**

Dirigida por:

**Dr. Víctor Hugo Rodríguez Román**

Presidente: Med. Esp. Víctor Hugo Rodríguez Román

Secretario: Med. Esp. Raúl Melo Acevedo

Vocal: Med. Esp. Ángel César Ortiz Bello

Suplente: Med. Esp. Rodrigo Miguel González Sánchez

Suplente: Med. Esp. Roció Berenice Rodríguez Montoya

**INDICE****Página**

<b>I. Título.....</b>	<b>4</b>
<b>II. Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Abstract .....</b>	<b>6</b>
<b>IV. Planteamiento del problema .....</b>	<b>7</b>
<b>V. Justificación .....</b>	<b>8</b>
<b>VI. Antecedentes .....</b>	<b>10</b>
<b>VII. Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>VIII. Hipótesis.....</b>	<b>18</b>
<b>IX. Materiales y Metodología .....</b>	<b>19</b>
<b>IX. Aspectos éticos .....</b>	<b>27</b>
<b>X. Resultados .....</b>	<b>29</b>
<b>XI. Discusión.....</b>	<b>35</b>
<b>XII. Conclusiones .....</b>	<b>38</b>
<b>XIII. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>40</b>
<b>XIV. Anexos .....</b>	<b>45</b>

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1 .....	29
Figura 2 .....	30
Figura 3 .....	31
Figura 4 .....	32
Figura 5 .....	32
Figura 6 .....	33
Figura 7 .....	34
Figura 8 .....	34

**I. Título**

Evaluación en los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

## II. Resumen

**Introducción:** Las mortalidades por hepatitis virales están en aumento y principalmente se deben a las complicaciones de insuficiencia hepática crónica. La reversibilidad de la fibrosis tras el aclaramiento del virus de la hepatitis C es uno de los objetivos principales tras el tratamiento antiviral. Múltiples estudios han analizado la mejoría de la enfermedad hepática por biopsia hepática pre y post tratamiento antiviral, demostrándose que tras la respuesta viral sostenida existe estabilización o disminución de la fibrosis hepática, incluyendo regresión de fibrosis, provocando una mejoría en el pronóstico de estos pacientes. **Objetivo:** Evaluar los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida. **Metodología:** Se llevó a cabo un análisis de estadística analítica, se identificó a todos los pacientes con infección por virus de hepatitis C que completaron tratamiento con antivirales de acción directa y presentaron una respuesta viral sostenida tras 12 semanas de haber culminado la terapia. Se utilizaron las pruebas de Wilcoxon y McNemar para comparar los cambios de la rigidez hepática pre- y postterapia. **Resultados:** Se evaluaron 67 y 65 sujetos de la escala APRI y FIB-4 respectivamente, 41.8% eran mujeres y 58.2% hombres, Basalmente el 47.8% (n = 32) de los pacientes presentaban fibrosis hepática intermedia (F2) y el 32.8% (n = 22) fibrosis avanzada (F3-F4), mientras que un 19.3% (n = 13) se encontraban sin fibrosis (F0-F1), por escala de APRI se identificaron 44 (65.7%) pacientes que lograron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática, Por escala de FIB-4 se identificaron 17 (26.1%) pacientes que lograron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática, 44 (67.8%) pacientes que no experimentaron cambios y 4 (6.1%) mostraron progresión de la fibrosis. **Conclusiones:** Se observa una disminución en la media global de los valores de la fibrosis hepática basal y posterior al terminar la terapia antiviral de acción directa con hallazgo diferencial significativo por escala APRI y FIB-4 con una  $p = 0.002$  y  $p = 0.004$  respectivamente.

**(Palabras clave:** VHC, APRI, FIB-4, Hepatitis viral)

### III. Abstract

**Introduction:** Viral hepatitis mortality is increasing and is mainly due to complications of chronic liver failure. The reversibility of fibrosis after clearance of the hepatitis C virus is one of the main objectives after antiviral treatment. Multiple studies have analyzed the improvement of liver disease by liver biopsy before and after antiviral treatment, demonstrating that after the sustained viral response there is stabilization or reduction of liver fibrosis, including fibrosis regression, leading to an improvement in the prognosis of these patients. **Objective:** To evaluate changes in liver fibrosis by non-invasive serological methods (FIB-4, APRI) in patients infected with hepatitis c virus, before and after direct-acting antiviral therapy after achieving a sustained viral response. **Methodology:** An analysis of analytical statistics was carried out, identifying all patients with hepatitis C virus infection who completed treatment with direct-acting antivirals and presented a sustained viral response 12 weeks after completing therapy. Wilcoxon and McNemar tests were used to compare changes in liver stiffness pre- and post-therapy. **Results:** 67 and 65 subjects of the APRI and FIB-4 scale were evaluated respectively, 41.8% were women and 58.2% men. Baseline 47.8% (n = 32) of the patients presented intermediate liver fibrosis (F2) and 32.8% (n = 22) advanced fibrosis (F3-F4), while 19.3% (n = 13) were without fibrosis (F0-F1), using the APRI scale, 44 (65.7%) patients were identified who achieved a regression of at least one stage of liver fibrosis. Using the FIB-4 scale, 17 (26.1%) patients were identified who achieved a regression of at least one stage of liver fibrosis, 44 (67.8%) patients who did not experience changes, and 4 (6.1%) showed fibrosis progression. **Conclusions:** A decrease in the global mean of baseline and subsequent liver fibrosis values was observed at the end of direct-acting antiviral therapy with a significant differential finding on the APRI and FIB-4 scale with  $p = 0.002$  and  $p = 0.004$ , respectively.

**(Key words:** HCV, APRI, FIB-4, Viral Hepatitis)



#### **IV. Planteamiento del problema**

La biopsia hepática no se considera como el mejor método debido a su naturaleza invasiva, actualmente se dispone de una serie de marcadores no invasivos, serológicos y no serológicos que son capaces de identificar estadios de fibrosis temprana y tardía. Son mejor tolerados, más seguros, más aceptables para el paciente.

#### **Pregunta de investigación**

¿Qué cambios en la evaluación de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) hay en los pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postratamiento con antivirales de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida?

## V. Justificación

La infección por VHC es un problema de salud mundial, estimando su prevalencia global en aproximadamente 1%. Las mortalidades por hepatitis virales están en aumento y principalmente se deben a las complicaciones de insuficiencia hepática crónica. La mayoría de los costos se han relacionado con la cirrosis hepática y CHC, generado altos gastos en salud; los cuales perjudican en mayor medida a la población de bajos recursos económicos.

La fibrosis hepática se produce en respuesta a una lesión hepática crónica. Este proceso difuso puede finalmente progresar a cirrosis, con sus consecuencias acompañantes de hipertensión portal y deterioro de la función hepática. Originalmente se pensó que era irreversible, pero ahora se reconoce como un proceso dinámico con potencial para una resolución significativa. Las pruebas bioquímicas y serológicas convencionales, cuando se examinan solas, tienen poco valor para la evaluación de la fibrosis. Como resultado, el examen histopatológico de una muestra de biopsia hepática es el estándar de oro para la estadificación de la fibrosis hepática. Sin embargo, una biopsia de hígado tiene muchas limitaciones. Debido a que es invasivo, puede estar asociado con complicaciones y, por lo general, no es bien recibido por los pacientes. Además, solo puede tomar muestras de una pequeña porción del hígado y, por lo tanto, es susceptible a la variación de la muestra y la variabilidad entre observadores e intraobservadores. Estos problemas han llevado al desarrollo de medios no invasivos para estimar la cantidad de fibrosis hepática presente. Estos marcadores individuales se han combinado en paneles serológicos para predecir la presencia de fibrosis hepática, los cuales demostraron un buen rendimiento en la detección de pacientes sin fibrosis hepática y fibrosis significativa.

La reversibilidad de la fibrosis tras el aclaramiento del virus de la hepatitis C es uno de los objetivos principales tras el tratamiento antiviral. Múltiples estudios

han analizado la mejoría de la enfermedad hepática por biopsia hepática pre y post tratamiento antiviral, demostrándose que tras la respuesta viral sostenida existe estabilización o disminución de la fibrosis hepática, incluyendo regresión de fibrosis, provocando una mejoría en el pronóstico de estos pacientes.

## VI. Antecedentes

La hepatitis viral es un principal problema de salud pública que necesita una respuesta urgente. La hepatitis viral causó 1,34 millones de muertes en 2015, un número comparable a las muertes causadas por la tuberculosis y superior a las causadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, el número de muertes por hepatitis viral está aumentando con el tiempo, mientras que la mortalidad causada por la tuberculosis y el VIH está disminuyendo. La mayoría de las muertes por hepatitis viral en 2015 se debieron a enfermedad hepática crónica (720 000 muertes por cirrosis) y cáncer primario de hígado (470 000 muertes por carcinoma hepatocelular). En 2015, 71 millones de personas vivían con infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC), estimándose su prevalencia global en aproximadamente un 1%. <sup>1</sup>.

Las tasas de infección por VHC han aumentado sustancialmente entre los adultos jóvenes durante la última década. En un estudio de vigilancia, la incidencia de infección aguda por VHC en adultos jóvenes aumentó más rápidamente en los condados no urbanos que en los urbanos, y la mayoría de las personas infectadas eran blancas (85%) con una distribución uniforme por sexos <sup>2</sup>. Es probable que estas tendencias reflejen la epidemia de uso de opioides y drogas inyectables en los Estados Unidos. El número de casos de infección aguda por VHC asociada a transfusiones disminuyó significativamente después de 1985 y se ha reducido casi a cero. Por lo tanto, la hepatitis asociada a transfusiones ha tenido poco impacto en el cambio reciente en la incidencia de infección por VHC. <sup>3</sup> La mayoría de estos pacientes tienen antecedentes de comportamiento de alto riesgo (como el uso de drogas inyectables) y muchos pertenecen a estratos socioeconómicos bajos, lo que se sabe que se asocia con un mayor riesgo de hepatitis. Algunos de estos factores de riesgo se aclararon en un estudio de casos y controles de los Estados Unidos en el que participaron 2316 donantes de sangre positivos al VHC en los que se

identificaron los siguientes factores de riesgo <sup>4</sup>:

- Uso de drogas intravenosas – Odds ratio (OR) 49,6
- Transfusión de sangre - OR 10,9
- Sexo con un consumidor de drogas por vía intravenosa - OR 6,3
- Haber estado en la cárcel más de tres días - OR 2.9
- Escarificación - OR 2.8
- Haber sido golpeado o cortado con un objeto ensangrentado - OR 2.1
- Orejas perforadas o partes del cuerpo - OR 2.0
- Inyección de inmunoglobulina - OR 1.6

La mayoría de los casos de infección aguda por VHC son anictéricos y asintomáticos, y menos del 25% son clínicamente evidentes. La hepatitis C fulminante es rara. De los que pasan a tener una infección crónica, una proporción sustancial desarrollará cirrosis y un subconjunto de ellos desarrollará carcinoma hepatocelular (CHC). En 2013, el costo total del VHC crónico en los Estados Unidos se estimó en \$ 6.5 mil millones ese año y se proyectó que alcanzará un máximo en 2024 en \$ 9.1 mil millones. <sup>5</sup> La mayoría de los costos máximos se relacionaron con la cirrosis (66%) y el CHC (16%). El costo de por vida de una persona infectada con el VHC en 2011 se estimó en \$ 64,490 dólares estadounidenses.

La infección por VHC es un problema de salud mundial que puede progresar a cirrosis y enfermedad hepática en etapa terminal en una proporción sustancial de pacientes. En entornos ricos en recursos, se dispone de agentes cada vez más eficaces y bien tolerados para tratar infecciones y reducir complicaciones. A modo de ejemplo, en los Estados Unidos, se estima que el 50% de las personas con infección crónica por VHC desconocen su diagnóstico <sup>6</sup>.

La mayoría de los pacientes que adquieren el VHC no eliminan el virus de forma espontánea y, por lo tanto, desarrollan una infección crónica por el VHC. Los

criterios de laboratorio para el diagnóstico incluyen una prueba positiva para anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) más una prueba positiva para el ARN del VHC en la prueba de ácido nucleico (NAT) (prueba cualitativa, cuantitativa o de genotipo); o antígeno viral del VHC.<sup>7</sup>

La infección crónica produce fibrosis hepática y finalmente cirrosis en un subconjunto de pacientes, aunque la tasa de progresión de la enfermedad es variable. La fibrosis es la consecuencia de una reacción crónica de cicatrización de heridas que se produce en respuesta a un daño crónico y una inflamación crónica en un contexto biológico caracterizado por un repertorio limitado de respuestas. Aunque la fibrosis tisular es un elemento esencial en la transformación cirrótica del hígado, los pacientes que desarrollan cirrosis tienen mayor riesgo de complicaciones (como hemorragia por varices, ascitis y encefalopatía) y CHC, aunque muchos pacientes con cirrosis compensada permanecen estables durante años. En pacientes con infección crónica por VHC, la ictericia es casi siempre un signo de enfermedad hepática avanzada. Casi todos los pacientes infectados por el VHC que desarrollan estas complicaciones tienen cirrosis.<sup>8</sup> La fibrosis y la cirrosis se utilizan como sinónimo y esto provoca una confusión obvia. En particular, este problema surge en la descripción de los efectos favorables de la terapia antiviral cuando una reducción significativa de la fibrosis a menudo se define como "reversión de la cirrosis".

Las pruebas no invasivas de fibrosis hepática se utilizan principalmente para la estadificación de la fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica. La evaluación de la progresión de la fibrosis puede ser valiosa por varias razones:

- La presencia de fibrosis avanzada guía ciertas decisiones con respecto al tratamiento, incluido el régimen y la duración óptima, y es un factor clave que determina la urgencia del tratamiento.
- Se puede estimar el tiempo aproximado hasta el desarrollo de la cirrosis.
- Los pacientes con cirrosis requieren pruebas de detección de CHC.

Los marcadores indirectos de fibrosis hepática incluyen pruebas bioquímicas serológicas que reflejan alteraciones en la función hepática pero no reflejan directamente el metabolismo de la matriz extracelular. Los marcadores individuales incluyen niveles séricos de aminotransferasa, recuento de plaquetas, parámetros de coagulación, gamma-glutamil transferasa (GGT), bilirrubina total, alfa-2-macroglobulina y alfa-2-globulina (haptoglobina). Estos marcadores individuales se han combinado en paneles serológicos para predecir la presencia de fibrosis hepática. El "AST to Platelet Ratio Index" (APRI) se basa en el nivel del aspartato-aminotransferasa (AST) y el recuento de plaquetas y es fácil de calcular. El APRI se calcula utilizando la elevación de AST y el recuento de plaquetas por mm<sup>3</sup> dividido por 1000.<sup>9</sup> El APRI se ha estudiado principalmente en pacientes con coinfección por el VHC, VIH o enfermedad hepática alcohólica. Un meta análisis de 40 estudios encontró que para predecir una fibrosis significativa (F2 a F4), un límite de APRI de 0,7 tenía una sensibilidad del 77 por ciento y una especificidad del 72 por ciento. Para predecir la cirrosis (F4), un límite de APRI de 1.0 tenía una sensibilidad del 76 por ciento y una especificidad del 72 por ciento. Sin embargo, la precisión fue menor en pacientes coinfectados con VIH y VHC<sup>10</sup>. El índice FIB-4 combina valores bioquímicos (recuento de plaquetas, alanino-aminotransferasa [ALT] y AST) y edad. Tuvo una buena precisión predictiva para la fibrosis avanzada en al menos dos estudios en los que participaron pacientes con VHC crónico<sup>11, 12</sup>. Rungta et al, en comparación con Fibroscan, APRI y Fibrosis-4 (FIB-4) mostraron un buen rendimiento en la detección de pacientes sin fibrosis hepática, así como un rendimiento satisfactorio en la detección de fibrosis significativa. 187 de los 487 pacientes del estudio tienen fibrosis F0-F1, 69 tienen F2, 53 tienen fibrosis F3 y 178 tienen cirrosis. Según el análisis de las características operativas del receptor (ROC), los puntos de corte únicos óptimos para diagnosticar fibrosis y cirrosis significativas fueron 1,2 para APRI y 2,25 para FIB-4.<sup>13</sup> Khan et al. Concluyó que el índice AST a plaquetas (APRI) y el FIB-4 predijeron con precisión entre estadios cirróticos y no cirróticos en pacientes infectados por el VHC en comparación con la

puntuación de Fibroscan, una herramienta más costosa y raramente disponible. APRI y FIB-4 pudieron estadificar la fibrosis hepática en estadios avanzados de fibrosis (especialmente F4) con índices de coeficiente de correlación de 0,462 y 0,131 con especificidades y sensibilidades considerables. Para APRI  $>1,5$ , predijo el estadio F4 con una sensibilidad del 87,6 % y una especificidad del 74,8 %. Para Fib-4  $> 3,25$  sí predijo el estadio F4 con una sensibilidad del 72,3 % y una especificidad del 53,2 %. <sup>14</sup> Los resultados de Verlinden et al, describen que el área bajo la curva de FIB-4 (0,896) para discriminar F0-F2 vs F3-F4 fue significativamente mayor ( $p=0,0186$ ) que el área bajo la curva de APRI (0,842). La diferencia en el área bajo la curva ROC (ABCROC) entre pacientes VIH negativos y positivos no fue significativa para APRI ( $p=0,471$ ), ni para FIB-4 ( $p=0,495$ ). El estado funcional fue inferior en los pacientes con VIH, con un 46,7 % y un 69,0 % de pacientes clasificados correctamente mediante APRI y FIB-4, en comparación con un 56,6 % y un 73,6 % en pacientes sin VIH, respectivamente. APRI y FIB-4 tienen un mejor estado funcional en pacientes mono infectados con VHC en comparación con pacientes coinfectados por VIH/VHC. FIB-4 tiene una mejor ABCROC en comparación con APRI y es la puntuación de fibrosis no invasiva preferida para discriminar entre F0-F2 y F3-F4. <sup>15</sup> Un índice FIB-4  $<1,45$  tuvo un valor predictivo negativo del 94,7 % para excluir fibrosis grave con una sensibilidad del 74,3 %. Un índice FIB-4 superior a 3,25 tuvo un valor predictivo positivo para confirmar la existencia de una fibrosis significativa (F3-F4) del 82,1% con una especificidad del 98,2%. Utilizando estos rangos, el 72,8% de las 847 biopsias hepáticas se clasificaron correctamente. El índice FIB-4 se correlacionó fuertemente con los resultados del FibroTest para una puntuación  $<1,45$  o  $>3,25$  ( $\kappa = 0,561$ ,  $P < 0,01$ ). Un valor de FIB-4  $<1,45$  o  $>3,25$  (64,6 % de los casos) fue concordante con los resultados de FibroTest en el 92,1 % y el 76 %, respectivamente. <sup>16</sup>

La terapia antiviral es la piedra angular del tratamiento de la infección crónica por el VHC. Con la disponibilidad de regímenes antivirales totalmente orales altamente efectivos y bien tolerados, la gran mayoría de las personas con infección



por VHC pueden tratarse con éxito con solo efectos secundarios leves. La identificación y el tratamiento exitoso de la infección por VHC antes del desarrollo de complicaciones dan como resultado una disminución de la mortalidad por todas las causas, muerte relacionada con el hígado, necesidad de trasplante de hígado, tasas CHC y complicaciones relacionadas con el hígado. El objetivo de la terapia antiviral en pacientes con el VHC es erradicar el ácido ribonucleico (ARN) del VHC, que se predice mediante el logro de una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como un nivel de ARN indetectable 12 semanas después de la finalización de la terapia. Una RVS se asocia con una probabilidad del 97 al 100 % de ser ARN del VHC negativo durante el seguimiento a largo plazo y, por tanto, puede considerarse una cura de la infección por el VHC <sup>17</sup>. Alcanzar una RVS (con regímenes antivirales de acción directa [DAA] así como con regímenes basados en interferón) se ha asociado con disminuciones en la mortalidad por todas las causas, muerte relacionada con el hígado, necesidad de trasplante de hígado, tasas de CHC y trastornos hepáticos, complicaciones relacionadas, incluso entre los pacientes con fibrosis hepática avanzada. <sup>18</sup> Se recomienda solicitar genotipo del VHC y subtipos del genotipo 1 para determinar la elección de la terapia y la duración; La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) señala que, si la determinación del genotipo no está disponible o no es accesible, inicie el tratamiento con regímenes pangentópicos para simplificar el acceso al tratamiento. Estos regímenes pangentópicos se recomienda para todos los genotipos en pacientes con y sin cirrosis compensada, independientemente del estado del tratamiento previo en las pautas de la EASL 2018, también accesible en nuestro hospital (IMSS HGR1 QRO); Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) durante 8 semanas para pacientes con insuficiencia renal crónica, y Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) durante 12 semanas para pacientes con una tasa de filtrado mayor a 50ml/min/1.73m<sup>2</sup>. <sup>19</sup>

Nozaki et al. realizaron una cohorte que evaluó si la terapia con ledipasvir/sofosbuvir o sofosbuvir + ribavirina se asociaba con la regresión de la fibrosis hepática, utilizando un isómero de glicosilación de proteína de unión a Mac-

2 (M2BPGi) y otros marcadores de fibrosis, en pacientes con infección por VHC que alcanzaron la RVS después del tratamiento. 43 pacientes mostraron una disminución significativa en el índice Fib-4 (-1,2,  $p < 0,0001$ ), y 44 pacientes mostraron mejora por elastografía hepática (-5,9 kPa,  $p < 0,0001$ ). La RVS después de la terapia antiviral se asoció con la regresión de la fibrosis. M2BPGi se correlacionó bien con elastografía para la medición de la rigidez hepática en la semana 48 después del inicio del tratamiento, apoyando el beneficio de la terapia contra el VHC en la reducción de la fibrosis hepática.<sup>20</sup> George et al describió en 49 pacientes una biopsia pre- y posterior al tratamiento con RVS realizada a una media de 4 años después del final del tratamiento; en una nueva puntuación ciega y de seguimiento a largo plazo, el 82 % mejoró las puntuaciones de fibrosis (40/49).<sup>21</sup>

La hipertensión portal (HP) es la consecuencia más temprana y más importante de la cirrosis y subyace a la mayoría de las complicaciones clínicas de la enfermedad. La HP es el resultado de una mayor resistencia intrahepática combinada con un aumento del flujo sanguíneo portal (y arterial hepático). El aumento de la resistencia intrahepática es el resultado de la distorsión de la arquitectura (tejido fibroso, nódulos regenerativos), disfunción endotelial que conduce a vasoconstricción intrahepática y derivaciones vasculares intrahepáticas entre los vasos aferentes y eferentes del hígado.<sup>22</sup>

Además de las complicaciones hepáticas, se presentan una serie de manifestaciones extrahepáticas asociado con la infección crónica por el virus de la hepatitis C; entre ellas, enfermedades hematológicas tipo crioglobulinemia mixta esencial y algunos linfomas, y otras con compromiso renal, como sería el caso de la glomerulonefritis membranoproliferativa. También se describen enfermedades autoinmunes como la tiroiditis y la púrpura trombocitopenia idiopática, y la presencia de algunas enfermedades dermatológicas asociadas a autoanticuerpos, como la porfiria cutánea tarda y en liquen rojo plano.<sup>23</sup>

## VII. Objetivos

### *Objetivo general:*

Evaluar los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

### *Objetivos específicos:*

Evaluar los cambios de la fibrosis hepática por el método no invasivo serológico de FIB-4 en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

Evaluar los cambios de la fibrosis hepática por el método no invasivo serológico de APRI en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

## VIII. Hipótesis

### *Hipótesis nula ( $H_0$ ):*

No existe disminución de la categoría inicial del grado de fibrosis pretratamiento en la evaluación de la fibrosis hepática al emplear el método no invasivo serológico del índice FIB-4 en los pacientes infectados por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

### *Hipótesis nula ( $H_1$ ):*

No existe disminución de la categoría inicial del grado de fibrosis pretratamiento en la evaluación de la fibrosis hepática al emplear el método no invasivo serológico del índice APRI en los pacientes infectados por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

### *Hipótesis alternativa ( $H_x$ ):*

Existe disminución de la categoría inicial del grado de fibrosis pretratamiento en la evaluación de la fibrosis hepática al emplear el método no invasivo serológico del índice FIB-4 mayor del 50% en los pacientes infectados por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

### *Hipótesis alternativa ( $H_y$ ):*

Existe disminución de la categoría inicial del grado de fibrosis pretratamiento en la evaluación de la fibrosis hepática al emplear el método no invasivo serológico del índice APRI mayor del 50% en los pacientes infectados por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa tras alcanzar una respuesta viral sostenida

## **IX. Materiales y Metodología**

### **Tipo y diseño de estudio**

El presente protocolo se trata de un análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes, observacional y longitudinal

### **Delimitación espacial y temporal**

Ciudad de Santiago de Querétaro, Querétaro, en el periodo de Marzo 2022 a Junio 2022

### **Población de estudio**

Derechohabientes, activos mayores de 18 años del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del Hospital General Regional #1 de Querétaro con diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis C, naive o pre-tratados, a los que se les prescribió tratamiento antiviral de acción directa.

### **Criterios de Inclusión**

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de ambos sexos
- Expedientes de pacientes con infección crónica del virus de hepatitis C confirmada mediante niveles detectables de RNA-VHC en suero
- Expedientes de pacientes que completaron tratamiento con antiviral de acción directa [Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) cada 24 horas durante 8 semanas para pacientes con tasa de filtrado menor a 50ml/min/1.73m<sup>2</sup>, o Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) cada 24 horas durante 12 semanas para pacientes con una tasa de filtrado mayor a 50ml/min/1.73m<sup>2</sup>)] y alcanzaron una respuesta viral sostenida

### **Criterios de Exclusión**

- Expedientes de pacientes con presencia de cualquier enfermedad hepática concomitante: hemocromatosis (hierro, ferritina, ISTI), enfermedad de Wilson

(cobre libre y ceruloplasmina), hepatitis crónica por virus B (HBsAg), hepatotoxicidad inducida por fármacos, hepatitis autoinmune (ANAs, Ac- anti célula del músculo liso), hepatitis alcohólica.

- Expedientes de pacientes con trasplante hepático
- Expedientes de pacientes en estado de descompensación hepática en el momento del inicio de la terapia antiviral

### **Tamaño de la muestra**

No aleatorio, muestreo por cuota donde se incluyeron todos los pacientes con respuesta viral sostenida tras el tratamiento de antivirales de acción directa y que cumplieron con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó la calculadora de OpenEpi, un programa que proporciona estadísticas para conteos y mediciones en estudios descriptivos y analíticos, análisis estratificado con límites de confianza exactos, análisis de pares y persona-tiempo, cálculos de potencia y tamaño de muestra, números aleatorios, sensibilidad, especificidad y otras estadísticas de evaluación, tablas R x C, chi-cuadrado para dosis-respuesta y enlaces a otros sitios útiles. Al tratarse de una población finita, una muestra de característica NO aleatoria, un límite de confianza calculado a 95% y un anticipo en hipótesis de encontrar una diferencia mayor al 50% se calcula un tamaño de muestra total de: 384.

### **Descripción del estudio**

Previa autorización por comité de bioética y SIRELCIS, se procedió a buscar el número de seguridad social de todos los pacientes con infección por virus de hepatitis C que completaron tratamiento con antivirales de acción directa [Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) cada 24 horas durante 8 semanas para pacientes con tasa de filtrado menor a 50ml/min/1.73m<sup>2</sup>, o Sofosbuvir (400 mg) /

velpatasvir (100 mg) cada 24 horas durante 12 semanas para pacientes con una tasa de filtrado mayor a  $50\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ] y presentaron una respuesta viral sostenida tras 12 semanas de haber culminado la terapia. Este plan de tratamiento con los antivirales de acción directa en la unidad del Hospital General Regional #1 de Querétaro inició en Noviembre del 2019, por lo cual el periodo de reclutamiento de estos expedientes incluyen a todos aquellos que cumplan con los criterios antes descritos. Todos los pacientes cuentan con laboratorios de biometría hemática, química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación dentro de las primeras 3 semanas a iniciar el tratamiento antiviral. Con esta información se calculó APRI y FIB-4 (pretratamiento). Dentro de las 12-16 semanas posterior al término de la terapia antiviral, los pacientes que cuentan con prueba de carga viral de virus de hepatitis C, donde se comprueba la ausencia del mismo; definición de respuesta viral sostenida, además de laboratorios de control con el cual se calculó APRI y FIB-4 (posterapia). La única comorbilidad viral permitida incluida en el grupo de los pacientes fue el de VIH, de los cuales se decide manejar no como objetivo distinto o aparte debido a la escasa población de pacientes dentro de la base de datos.

### **Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis de estadística analítica, con el cual se empleó el test de Wilcoxon; una prueba no paramétrica para comparar el rango medio de dos muestras independientes relacionadas y determinar si existen diferencias entre ellas a partir de un valor de  $p < 0.05$  (pre y posterapia con APRI y FIB-4).

Se utilizó la prueba de McNemar; prueba no paramétrica para proporciones de dos muestras relacionadas con el objetivo de comparar el cambio en la distribución de proporciones entre dos mediciones de una variable dicotómica, una tabla por método de medición de fibrosis hepática empleada. (APRI y FIB-4)

	Antes	Después
	No Fibrosis	Fibrosis
No Fibrosis	X	X
Fibrosis	X	X

Ejemplo de distribución \*Test de McNemar



### Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Unidad de medida	Tipo de variable
<b>Sexo</b>	Género establecido de nacimiento	Condición orgánica femenina o masculina, el cual estara referido en el expediente clinico.	Femenino / Masculino	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Años cumplidos	Años completos del paciente cumplidos hasta la fecha de revision el cual sera referido en el expediente clinico	Años	Cuantitativa discreta
<b>Plaquetas</b>	Citoplasma de célula de la sangre, pequeña y sin núcleo, que tiene forma de disco ovalado o redondo e interviene en la coagulación de la sangre	Cantidad de plaquetas sérica, determinado en el laboratorio, en las primeras 3 semanas de iniciar terapia antiviral (inicial) y en las 12 – 16 semanas apartir del término de la terapia (final)	$\times 10^9 \text{ mm}^3$	Cuantitativa continua
<b>ALT / TGP</b>	Enzima que pertenece al grupo de las transaminasas. Se encuentra principalmente en las células del hígado	Cantidad de ALT / TGP sérica, determinado en el laboratorio, en las primeras 3 semanas de iniciar terapia antiviral (inicial) y en las 12 – 16 semanas apartir del término de la terapia (final)	U/L	Cuantitativa continua
<b>AST / TGO</b>	Enzima que pertenece al grupo de las transaminasas. Es producida en varios	Cantidad de AST / TGO sérica, determinado en el laboratorio, en las primeras 3 semanas de iniciar terapia	U/L	Cuantitativa continua

	tejidos, como corazón, músculos e hígado	antiviral (inicial) y en las 12 – 16 semanas apartir del término de la terapia (final)		
<b>Grado de fibrosis por APRI</b>	Herramienta no invasiva para la evaluación de la fibrosis hepática en la hepatitis C crónica	Metodo para evaluar nivel de daño hepatico (fibrosis) bajo la siguiente formula: [(AST/limite alto de la normalidad) x 100/ recuento de plaquetas], la cual es determinada por el investigador al momento de recoleccion de los datos, en las primeras 3 semanas de iniciar terapia antiviral (inicial) y en las 12 – 16 semanas apartir del término de la terapia (final)	<0.5: Sin fibrosis significativa (F0-F1)	Cualitativa ordinal
			0.5-1.5: Fibrosis intermedia (F2)	
			>1.5: Fibrosis significativa (F3-F4)	
<b>Grado de fibrosis por FIB-4</b>	Es un sistema de puntuación no invasivo basado en varias pruebas de laboratorio que ayudan a estimar la cantidad de fibrosis hepática	Metodo para evaluar nivel de daño hepatico (fibrosis) bajo la siguiente formula: (Edad x AST) / (Plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$ ), la cual es determinada por el investigador al momento de recoleccion de los datos, en las primeras 3 semanas de iniciar terapia antiviral (inicial) y en las 12 – 16 semanas apartir del término de la terapia (final)	<1.45: Sin fibrosis significativa (F0-F1)	Cualitativa ordinal
			1.45-3.25: Fibrosis intermedia (F2)	
			>3.25: Fibrosis significativa (F3-F4)	

<b>Cambios en la fibrosis hepática por APRI</b>	Se definirá como mejoría a la disminución de la categoría inicial por el método APRI	Se definirá como mejoría a la disminución de la categoría inicial por el método APRI	0: Sin Mejoría 1: Mejoría	Cualitativa dicotómica
<b>Cambios en la fibrosis hepática por FIB-4</b>	Se definirá como mejoría a la disminución de la categoría inicial por el método FIB-4	Se definirá como mejoría a la disminución de la categoría inicial por el método FIB-4	0: Sin Mejoría 1: Mejoría	Cualitativa dicotómica
<b>Antivirales de acción directa</b>	Son moléculas que se dirigen a proteínas no estructurales específicas del VHC y provocan la interrupción de la replicación viral y la infección. Las cuatro clases son inhibidores de la proteasa (IP) de proteínas no estructurales 3/4A (NS3/4A), inhibidores de la polimerasa nucleósido (NPI) NS5B, inhibidores de la polimerasa no nucleósido (NNPI) NS5B e inhibidores de la NS5A.	Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) cada 24 horas durante 8 semanas para pacientes con tasa de filtrado menor a 50ml/min/1.73m <sup>2</sup> , o Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) cada 24 horas durante 12 semanas para pacientes con una tasa de filtrado mayor a 50ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	0: Glecaprevir (300 mg) / pibrentasvir (120 mg) cada 24 horas durante 8 semanas 1: Sofosbuvir (400 mg) / velpatasvir (100 mg) cada 24 horas durante 12 semanas	Cualitativa nominal
<b>Respuesta viral sostenida</b>	Erradicación del virus, ya que el VHC no se detecta en la sangre 12 semanas o más después de completar el tratamiento	ARN del VHC $\leq$ 25 UI/mL mediante PCR determinado en la semana 12 posterior al tratamiento de antivirales de acción directa	UI/mL	-

<b>Infección crónica por virus hepatitis C</b>	Infección por VHC asintomática detectable por anticuerpos o confirmada por PCR en suero	Presencia de anticuerpos de VHC por ELISA con aumento de los niveles de enzimas hepáticas durante como mínimo 6 meses, medidas en al menos 2 determinaciones diferentes o confirmada mediante niveles detectables de RNA-VHC en suero	-	-
<b>Infección aguda por virus hepatitis C</b>	Infección por VHC asintomática o sintomática (hepatitis aguda) con prueba negativa de anticuerpos para VHC y descartado otras causas de Hepatitis virales agudas.	Solo detectable mediante niveles de RNA-VHC en suero	-	-

## **IX. Aspectos éticos**

Este protocolo de investigación se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial actualizada en el año 2012 y en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud actualizada en el año 2014. Debido a que este protocolo se considera como investigación sin implicación de riesgos para la salud, intimidad y derechos individuales de los incluidos. La información será confidencial, se protegerá la privacidad de los expedientes involucrados en el estudio.

Se menciona en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el artículo 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, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

No maleficiencia: Este estudio no pretende hacer daño alguno, este principio hace referencia a su versión en latín, *primum non nocere*; primero no dañar.

Beneficiencia: La intención de este estudio es el producir un beneficio para la población estudiada.

### Resguardo de la información:

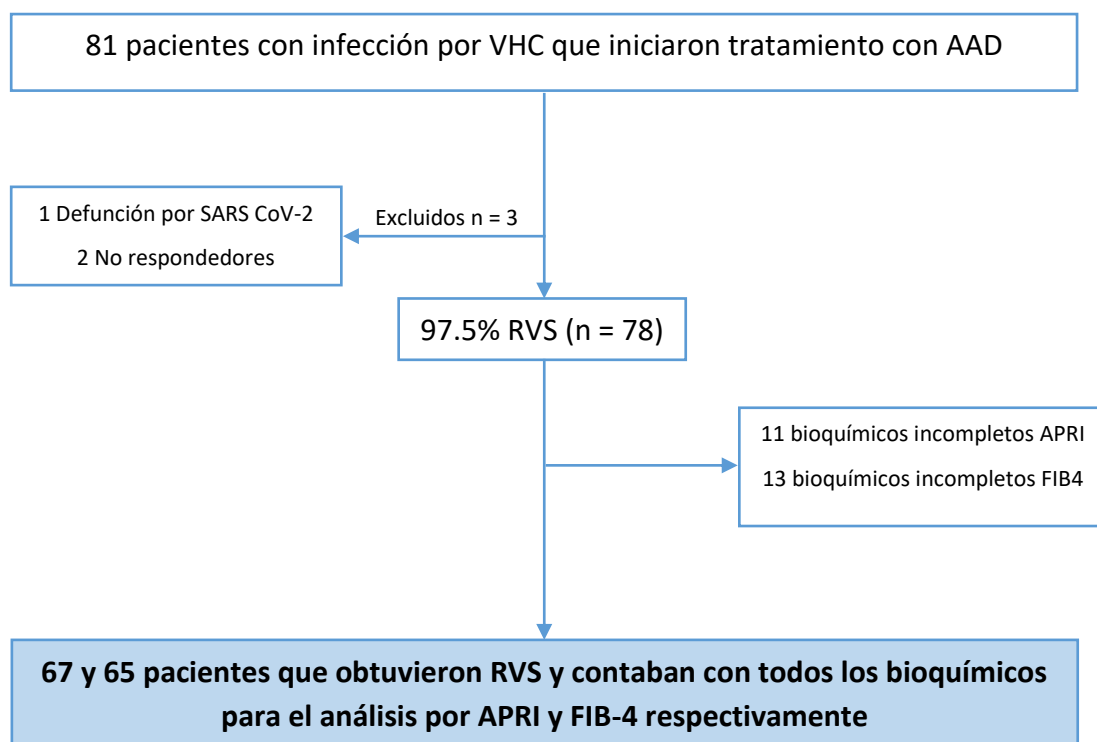
La recopilación de datos se llevará a cabo con los instrumentos de recolección de datos los cuáles se usarán únicamente con fines de investigación, posteriormente esta información será descargada en una base de datos electrónica, la cual el Doctor

Víctor Hugo Rodríguez Román mantendrá resguardada en su computadora institucional, la cual cuenta con toda la seguridad informática, la base de datos no contendrá ningún elemento que permita identificar la identidad de los pacientes; una vez llenada la base de datos se eliminarán los instrumentos anteriormente mencionados

## X. Resultados

De los pacientes que completaron tratamiento antiviral de acción directa y se les dio su seguimiento de 12- 16 semanas para obtener la RVS, se reunieron un total de 80 pacientes como corte de estos en el momento del tiempo de hacer el análisis, 2 de estos pacientes se excluyeron por no responder a la terapia. El 85.9% (n = 67) fueron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis estadístico catalogados en APRI, mientras que el 83.3% (n = 65) aquellos para FIB-4, se excluyeron del análisis de APRI y FIB-4, 11 y 13 pacientes respectivamente, siendo la causa principal el no disponer o tener los valores bioquímicos completos requeridos antes y/o después del tratamiento.

**Figura 1:** Diagrama de flujo del estudio

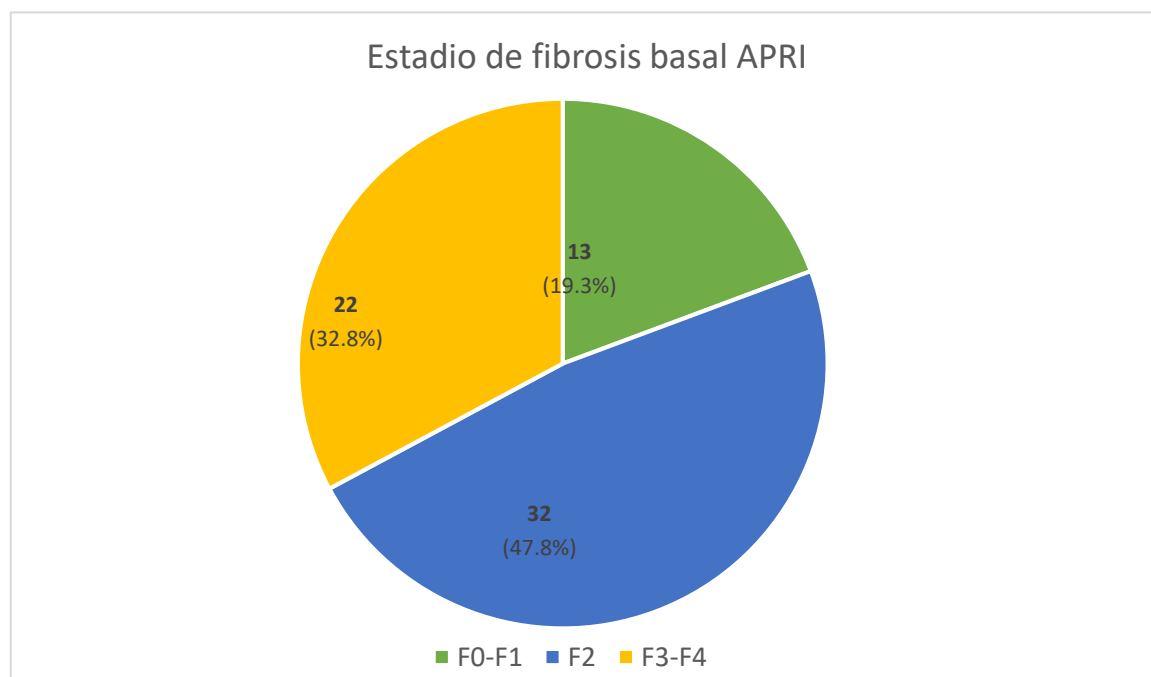


VHC; virus hepatitis C, AAD; antivirales de acción directa, RVS; respuesta viral sostenida

De estos pacientes 41.8% eran mujeres y 58.2% hombres. La edad media fue de 53.1 años (desviación estándar, DE 15.8) y la media del índice de masa corporal total (IMC) fue de 26.1 kg/m<sup>2</sup> (DE 3.9). La media de la carga viral basal fue de  $1.9 \times 10^6$  UI/ml.

Basalmente el 47.8% (n = 32) de los pacientes presentaban fibrosis hepática intermedia (F2) y el 32.8% (n = 22) fibrosis avanzada (F3-F4), mientras que un 19.3% (n = 13) se encontraban sin fibrosis (F0-F1) por escala de clasificación de APRI. La distribución de los pacientes según el grado de fibrosis hepática se muestra en la Figura 2.

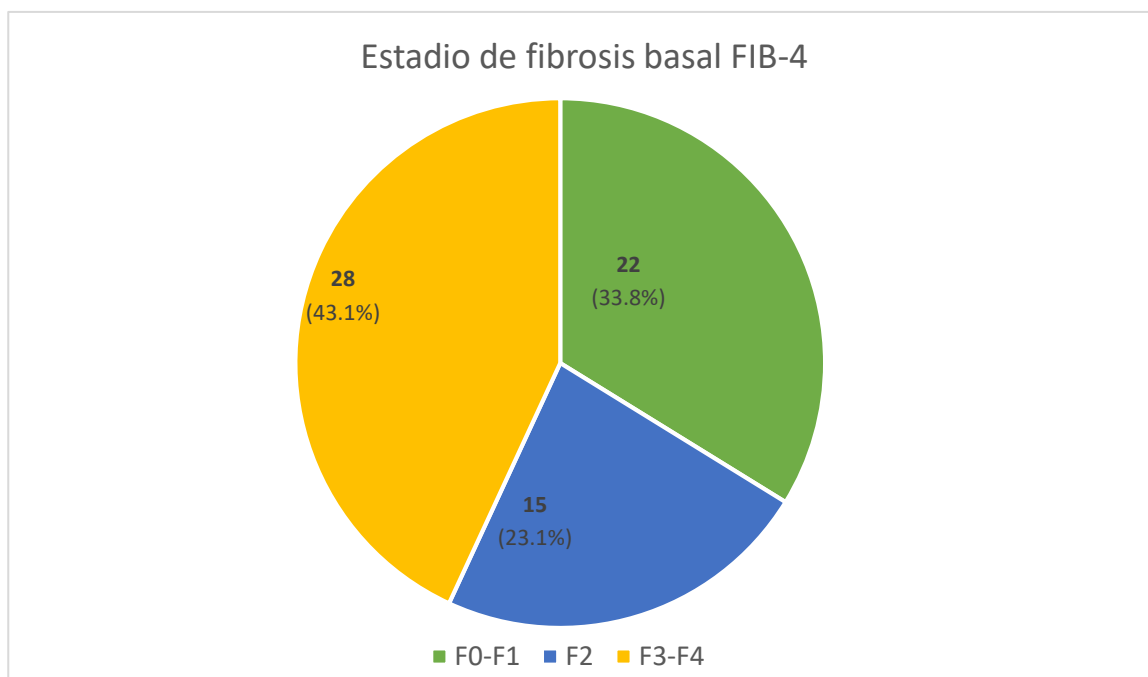
**Figura 2:** Proporción de pacientes según el estadio de fibrosis hepática basal por escala APRI





Por escala de clasificación de FIB-4, básicamente el 23.1% (n = 15) de los pacientes presentaban fibrosis hepática intermedia (F2) y el 43.1% (n = 28) fibrosis avanzada (F3-F4), mientras que un 33.8% (n = 22) se encontraban sin fibrosis (F0-F1). La distribución de los pacientes según el grado de fibrosis hepática se muestra en la Figura 2.

**Figura 3:** Proporción de pacientes según el estadio de fibrosis hepática basal por escala FIB-4



La media del valor de fibrosis hepática medido por APRI descendió de 1.718 (DE, 2.01) básicamente a .886 (DE, 1.59) a los 12 – 16 semanas posterior a haber finalizado el tratamiento ( $p = .002$ ). En pacientes en las cuales se midió FIB-4 descendió la media de 4.283 (DE, 5.63) básicamente a 3.03 (DE, 3.69) a los 12 – 16 semanas posterior a haber finalizado el tratamiento ( $p = .004$ ). El descenso de los valores de la fibrosis hepática fue estadísticamente significativo en ambas clasificaciones de mediciones de todos los estadios de fibrosis.

**Figura 4:** Valores de la media de fibrosis hepática por escala APRI y FIB4 pre- y postterapia

	<b>PRE- Media (METAVIR)</b>	<b>POS- Media (METAVIR)</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p<sup>1</sup></b>
<b>APRI</b>	1.718 (F3-F4)	.886 (F2)	.8314	.002
<b>FIB4</b>	4.283 (F3-F4)	3.03 (F2)	1.253	.004

<sup>1</sup>Prueba *t* de student

Cuando la fibrosis hepática se evaluó como una variable categórica, por escala de APRI se identificaron 44 (65.7%) pacientes que lograron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática (referido a pacientes  $\geq$  F2), 21 (31.4%) pacientes que no experimentaron cambios y 2 (2.9%) mostraron progresión de la fibrosis. El 64.2% (n = 43) terminaron en la categoría F0 – F1, mientras que basalmente era el 19.4%. El 26.9% (n = 18) se catalogó en F2, mientras que al inicio se encontraba el 47.8%, finalmente el 9% (n = 6) en la variable categórica F3 – F4, cuando preterapia era el 32.8%.

**Figura 5:** Comparación pre- y postterapia por escala APRI para la fibrosis hepática

	<b>PRE-</b>	<b>POS-</b>	<b>Z<sup>1</sup></b>	<b>P<sup>1</sup></b>
<b>SIN FIBROSIS (F0-F1)</b>	19.4%	64.1%	5.67	0.000
<b>FIBROSIS INTERMEDIA (F2)</b>	47.8%	26.9%		
<b>FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F3-F4)</b>	32.8%	9.0%		

<sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon

**Figura 6:** Comparación pre- y postterapia por escala FIB-4 para la fibrosis hepática

	<b>PRE-</b>	<b>POS-</b>	<b>Z<sup>1</sup></b>	<b>P<sup>1</sup></b>
<b>SIN FIBROSIS (F0-F1)</b>	33.8%	35.4%		
<b>FIBROSIS INTERMEDIA (F2)</b>	23.1%	41.5%	2.85	0.004
<b>FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F3-F4)</b>	43.1%	23.1%		

<sup>1</sup>Prueba de Wilcoxon

Por escala de FIB-4 se identificaron 17 (26.1%) pacientes que lograron una regresión de al menos un estadio de fibrosis hepática, 44 (67.8%) pacientes que no experimentaron cambios y 4 (6.1%) mostraron progresión de la fibrosis. El 35.4% (n = 23) terminaron en la categoría F0 – F1, mientras que basalmente era el 33.8%. El 41.5% (n = 27) se catalogó en F2, mientras que al inicio se encontraba el 23.1%, finalmente el 23.1% (n = 15) en la variable categórica F3 – F4, cuando preterapia era el 43.1%.

Antes de alcanzar la RVS, por escala APRI predominaba los pacientes con fibrosis hepática ( $\geq$  F2), el 80.6% de los sujetos, posterior a la terapia y la curación de la infección por el VHC, 11 pacientes (16.4%) se mantuvieron sin progresión a fibrosis hepática, un total de 32 pacientes (47.8%) tuvieron una regresión del estado de rigidez hepática a un estado considerado sin fibrosis por esta escala de clasificación ( $\leq$ F1), y 22 pacientes (32.8%) con fibrosis se mantuvieron con este postterapia.

**Figura 7:** Comparación categórica dictómica de la fibrosis hepática pre- y postterapia por escala APRI

				<i>P</i> <sup>1</sup>
POSTERAPIA	SIN FIBROSIS (≤F1)	FIBROSIS (≥F2)		
PRETERAPIA			1.000	
SIN FIBROSIS (≤F1)	19 (29.2%)	3 (4.6%)		
FIBROSIS (≥F2)	4 (6.2%)	39 (60%)		

<sup>1</sup>Prueba de McNemar

Así mismo, por escala FIB-4 predominaba los pacientes con fibrosis hepática, el 66.2% de los sujetos, posterior a la terapia y la curación de la infección por el VHC, 19 pacientes (29.2%) se mantuvieron sin progresión a fibrosis hepática, 3 (4.6%) progresaron de estado a fibrosis, un total de 4 pacientes (6.2%) tuvieron una regresión del estado de rigidez hepática a un estado considerado sin fibrosis por esta escala de clasificación y 39 pacientes (60%) con fibrosis se mantuvieron con este.

**Figura 8:** Comparación categórica dictómica de la fibrosis hepática pre- y postterapia por escala FIB-4

				<i>P</i> <sup>1</sup>
POSTERAPIA	SIN FIBROSIS (≤F1)	FIBROSIS (≥F2)		
PRETERAPIA			0.000	
SIN FIBROSIS (≤F1)	11 (16.4%)	2 (3%)		
FIBROSIS (≥F2)	32 (47.8%)	22 (32.8%)		

<sup>1</sup>Prueba de McNemar

## XI. Discusión

En el presente estudio, se evaluó de forma indirecta la posible regresión de la fibrosis hepática a largo plazo tras la eliminación del VHC con antivirales de acción directa. Para ello, se utilizó los biomarcadores séricos para la clasificación de APRI y FIB-4. Se analizó una cohorte de pacientes de la población del Hospital General Regional #1 de Querétaro, institución que desde finales de 2021 se abasteció de los fármacos necesarios para llevar a cabo este tratamiento contra el VHC.

A los 12 – 16 semanas que se finalizó el tratamiento antiviral, con la nueva toma bioquímica, los valores de rigidez hepática determinados mediante la escala de APRI y FIB-4 disminuyeron de forma significativa en la cohorte global para ambas clasificaciones. La regresión  $\leq$ F1 de la fibrosis hepática se observó principalmente en el grupo por APRI y aunque en FIB-4 esta regresión no estuvo presente, en pacientes con un estadio avanzado (F3-F4) se objetivó en ambas clasificaciones la regresión de al menos un estadio menor, F3-F4 a F2 y de F2 a F1-F0. Estos hallazgos son universales para ambos grupos por clasificación APRI y FIB-4.

Estudios previos realizados en la era del interferón (IFN) demostraron una mejoría en el estadio de fibrosis en una proporción significativa de pacientes tras la obtención de la RVS<sup>24, 25, 26</sup>. Esta mejora del daño hepático se ha atribuido tanto al efecto antiinflamatorio causado por la eliminación del VHC como al efecto antifibrótico causado por la supresión de la liberación de citoquinas fibrogénicas como el factor de crecimiento 1 beta, el ácido hialurónico o el procolágeno III<sup>27</sup>. Otro estudio comparó biopsias pareadas realizadas antes y después del tratamiento con IFN evidenciando un descenso del estadio de fibrosis en un 30-56% de los pacientes, en la segunda biopsia realizada con una mediana de seis meses posterapia<sup>28</sup>.

Actualmente existen estudios que describen una regresión tanto en la elastografía como en los biomarcadores séricos de fibrosis APRI y FIB-4 en pacientes tratados con AAD<sup>29, 30</sup>. Estos datos son consistentes con los efectos

observados en nuestros resultados, a excepción de la elastografía (no empleada en nuestro estudio). En una revisión sistemática por Singh et al. Se observó una mayor reducción de la fibrosis hepática en los pacientes que alcanzaron la RVS con AAD en comparación con la terapia basada en IFN<sup>31</sup>. Esto puede deberse a una eliminación más rápida de la viremia y una reducción rápida de la inflamación hepática y la fibrogénesis con los AAD, o posiblemente una mayor fibrosis inicial en los pacientes tratados con AAD, lo que da como resultado un aumento de la rigidez. En el estudio por Pietsch et al. Los pacientes tratados con DAA se evaluaron mediante elastografía y biomarcadores séricos de fibrosis a las 24 y 96 semanas postterapia, y casi todos los pacientes mostraron reducciones significativas en las medidas a corto plazo, independientemente del estadio de la enfermedad hepática<sup>32</sup>. El primer estudio con biopsias pareadas llevado a cabo en pacientes tratados con AAD mostró una verdadera regresión de la fibrosis hepática tras alcanzar la curación<sup>33</sup>. El estudio nombrado previamente llevado a cabo por Pietsch et al. Relacionó el rápido descenso en los biomarcadores séricos realizados en la semana 24 con el descenso en la inflamación hepática. Por el contrario, la mejoría significativa objetivada en la elastografía a largo plazo (2 años tras finalizar el tratamiento) no se objetivó en los biomarcadores séricos. La disminución de la rigidez hepática después de la eliminación viral es probablemente una combinación de resolución de la inflamación, así como de regresión de la fibrosis. Es probable que el descenso precoz esté relacionado en gran medida con la resolución de la inflamación, mientras que la disminución más allá de un año después de finalizar el tratamiento pueda estar relacionada con la regresión de la fibrosis.

Desde una perspectiva clínica, es importante evaluar los posibles factores que expliquen la progresión de la fibrosis hepática después de la RVS. Los cambios en el estilo de vida tras el tratamiento, el aumento en el consumo de alcohol, la ganancia ponderal o la presencia de otras comorbilidades podrían ser la causa. Estudios previos han identificado la obesidad como un factor asociado con la rápida progresión de la enfermedad hepática en pacientes con infección activa por VHC<sup>34</sup>. En un seguimiento realizado por Balmaceda et al, a largo plazo tras la obtención de

RVS con AAD señalaron que la progresión de la fibrosis se asociaba con el incremento del índice de masa corporal, el consumo de tabaco y la esteatosis hepática<sup>35</sup>.

## XII. Conclusiones

Nuestra investigación estableció como objetivo evaluar los cambios de la fibrosis hepática por métodos no invasivos serológicos (FIB-4, APRI) en pacientes infectados por virus de hepatitis c, pre- y postterapia antiviral de acción directa. Al respecto en la muestra explorada en la valoración inicial de los datos se observa una disminución en la media global de los valores de la fibrosis hepática basal y posterior al terminar la terapia AAD con hallazgo diferencial significativo por escala APRI y FIB-4 con una  $p = 0.002$  y  $p = 0.004$  respectivamente. Se encontró una diferencia estadística significativa cuando se comparó los cambios por estadio individual de la rigidez hepática de los sujetos evaluados; con una  $p = 0.000$  para APRI y una  $p = 0.004$  para FIB-4. Confirmando que la eliminación del virus de la hepatitis C provoca una regresión de la fibrosis hepática tras alcanzar una respuesta viral sostenida, estimada mediante biomarcadores séricos de fibrosis (APRI, FIB-4), sin embargo esta regresión cuando es catalogada con y sin fibrosis, podemos observar una diferencia estadísticamente significativa al analizar los resultados por la escala de APRI con una  $p = 0.000$ , mientras por escala FIB-4 no hay diferencia estadística significativa ( $p = 1.000$ ).

Algunas limitantes de nuestro estudio se exponen a continuación; la evaluación de la muestra analizada no alcanza el mínimo necesario calculado para llevar a cabo una muestra confiable que represente a la población y esto principalmente que la terapia por AAD para el tratamiento de los pacientes infectados por VHC inició recientemente en nuestro hospital, por lo cual nuestros resultados a pesar de encontrar diferencia estadística significativa se deberá analizar nuevamente una vez que se cuente con un mayor número de datos, ya que nos encontramos ante un probable error de tipo 1 (*error tipo alfa*). Contribuyendo así mismo pacientes mono infectados por el VHC y coinfectados VIH/VHC por la escasa cantidad de pacientes dentro del análisis.

Por otra parte la ausencia de datos histológicos que confirmaran si la mejoría en los valores bioquímicos correspondía predominantemente a una regresión de la



fibrosis o a una resolución de la actividad inflamatoria es otra limitación de nuestro estudio. Sin embargo, dado que la biopsia hepática es una prueba invasiva con posibilidad de presentar complicaciones, la falta de aceptación por parte de los pacientes hace su utilización cada vez más complicada y éticamente sea difícil de justificar.

### XIII. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. (2017). Global Hepatitis Report 2017. World Health Organization. Who, 2017.
2. Suryaprasad, A. G., White, J. Z., Xu, F., Eichler, B. A., Hamilton, J., Patel, A., Holmberg, S. D. (2014). Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006-2012. *Clinical Infectious Diseases*, 59(10), 1411–1419
3. Alter, M. J., Shepard, C. W., Finelli, L., & Alter, M. J. (2005). Epidemiology of hepatitis C, *Lancet Infectious Diseases*, 13(9), 558–567.
4. Murphy, E. L., Bryzman, S. M., Glynn, S. A., Ameti, D. I., Thomson, R. A., Williams, A. E., Nemo, G. J. (2000). Risk factors for hepatitis C virus infection in united states blood donors. *Hepatology*, 31(3), 756–762.
5. Razavi, H., Elkhoury, A. C., Elbasha, E., Estes, C., Pasini, K., Poynard, T., & Kumar, R. (2013). Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*, 57(6), 2164–2170.
6. Spradling, P. R., Rupp, L., Moorman, A. C., Lu, M., Teshale, E. H., Gordon, S. C., Holmberg, S. D. (2012, October 15). Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: Factors associated with testing and infection prevalence. *Clinical Infectious Diseases*.
7. Hepatitis C, Chronic 2016 Case Definition | CDC. (n.d.). <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/hepatitis-c-chronic-2016/>
8. Planas, R., Ballesté, B., Álvarez, M. A., Rivera, M., Montoliu, S., Galeras, J. A., Solà, R. (2004). Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of Hepatology*, 40(5), 823–830.
9. Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S. F. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.

10. Lin, Z. H., Xin, Y. N., Dong, Q. J., Wang, Q., Jiang, X. J., Zhan, S. H., ... Xuan, S. Y. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3), 726–736.
11. Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., ... Pol, S. (2007). FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*, 46(1), 32–36.
12. Sterling, R. K., Lissen, E., Clumeck, N., Sola, R., Correa, M. C., Montaner, J., Nelson, M. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317–1325.
13. Rungta, S., Kumari, S., Deep, A., Verma, K., & Swaroop, S. (2021). APRI and FIB-4 performance to assess liver fibrosis against predefined Fibroscan values in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(11), 4082.
14. Khan, M. U., Hussain, A., Anjum, H. H., Gul, M. A., Shabbir, W., & Zafar, N. (2019). A Comparison of Sensitivity and Specificity of AST to Platelet Index (APRI) and FIB-4 with Transient Elastography i.e. Fibro Scan in Chronic HCV Infected Patients. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH & HEALTH SCIENCES*, 8(9), 123–129.
15. Verlinden, W., Bourgeois, S., De Maeyer, M., Vonghia, L., Vanwolleghem, T., Michielsen, P., & Francque, S. (2015). Validation of APRI and FIB-4 score in an Antwerp cohort of chronic hepatitis C patients. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 78(4), 373–380.
16. Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Pol, S. (2007). FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and FibroTest. *Hepatology*, 46(1), 32–36

17. Simmons, B., Saleem, J., Hill, A., Riley, R. D., & Cooke, G. S. (2015). Risk of Late Relapse or Reinfection with Hepatitis C Virus after Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 62(6), 683–694.
18. Ng, V., & Saab, S. (2011, November). Effects of a Sustained Virologic Response on Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.
19. AASLD. (2016). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD, 1–51
20. Nozaki, A., Chuma, M., Hara, K., Moriya, S., Fukuda, H., Numata, K., Maeda, S. (2021). Sofosbuvir-based therapies associated with regression of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective observational study. *Medicine*, 100(12), e25110.
21. George, S. L., Bacon, B. R., Brunt, E. M., Mihindukulasuriya, K. L., Hoffman, J., & Di Bisceglie, A. M. (2009). Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*, 49(3), 729–738.
22. Pinzani, M., Rosselli, M., & Zuckermann, M. (2011). Liver cirrhosis. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 25(2), 281–290.
23. Restrepo Gutiérrez, J. C., Isabel, A., & Montoya, T. (2021). La clínica y el laboratorio Hepatitis C Hepatitis C. *Medicina & Laboratorio*, 17, 411–428.
24. Chen Yi Mei, S. L. G., Thompson, A. J., Christensen, B., Cunningham, G., McDonald, L., Bell, S., ... Desmond, P. V. (2017). Sustained virological response halts fibrosis progression: A long-term follow-up study of people with chronic hepatitis C infection. *PLoS ONE*, 12(10).
25. Hézode, C., Castéra, L., Roudot-Thoraval, F., Bouvier-Alias, M., Rosa, I., Roulot, D., Pawlotsky, J. M. (2011). Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34(6), 656–663.

26. Vergniol, J., Foucher, J., Castéra, L., Bernard, P. H., Tournan, R., Terrebonne, E., De Lédinghen, V. (2009). Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *Journal of Viral Hepatitis*, 16(2), 132–140.
27. Par, A., Par, G., Berki, T., Miseta, A., Hegedûs, G., Mózsik, Gy., & Hunyady, B. (2006). 599 Peg-IFN plus ribavirin therapy suppresses plasma TGF- $\beta$ 1, hyaluronic acid and procollagen-III-peptide levels in patients with chronic hepatitis C independently of virological response. *Journal of Hepatology*, 44, S222.
28. Cammà, C., Di Bona, D., Schepis, F., Heathcote, J., Zeuzem, S., Pockros, P. J., Craxì, A. (2004). Effect of Peginterferon Alfa-2a on Liver Histology in Chronic Hepatitis C: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *Hepatology*, 39(2), 333–342.
29. Bachofner, J. A., Valli, P. V., Kröger, A., Bergamin, I., Künzler, P., Baserga, A., Mertens, J. C. (2017). Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver International*, 37(3), 369–376.
30. Sporea, I., Lupuşoru, R., Mare, R., Popescu, A., Gheorghe, L., Iacob, S., & Şirli, R. (2017). Dynamics of liver stiffness values by means of transient elastography in patients with HCV liver cirrhosis undergoing interferon free treatment. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 26(2), 145–150.
31. Singh, S., Facciorusso, A., Loomba, R., & Falck-Ytter, Y. T. (2018, January 1). Magnitude and Kinetics of Decrease in Liver Stiffness After Antiviral Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders.
32. Pietsch, V., Deterding, K., Attia, D., Ringe, K. I., Heidrich, B., Cornberg, M., Potthoff, A. (2018). Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-

acting antivirals. *United European Gastroenterology Journal*, 6(8), 1188–1198.

33. Pan, J. J., Bao, F., Du, E., Skillin, C., Frenette, C. T., Waalen, J., Pockros, P. J. (2018). Morphometry Confirms Fibrosis Regression From Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C. *Hepatology Communications*, 2(11), 1320–1330.
34. Ortiz, V., Berenguer, M., Rayon, J. M., Carrasco, D., & Berenguer, J. (2002). Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(9), 2408–2414.
35. Balmaceda, J. B., Aepfelbacher, J., Olivia Bel, U., Chaudhury, C. S., McLaughlin, C. C. M., Silk, R., ... Hadigan, C. (2019). Long-term changes in hepatic fibrosis following hepatitis C viral clearance in patients with and without HIV. *Antiviral Therapy*, 24(6), 451–457.

**XIV. Anexos****Consentimiento informado**

NO APLICA

### Instrumento de Recolección de datos

Se llenará conforme a lo referido en el expediente clínico.

<b>Folio</b>	
<b>Iniciales del Paciente</b>	
<b>Número de Seguridad Social</b>	
<b>Sexo</b> (Masculino/Femenino)	

Información inicial previo al tratamiento antiviral según lo referido en el expediente

<b>Plaquetas</b> ( $\times 10^9$ mm <sup>3</sup> )	
<b>ALT / TGP</b> (U/L)	
<b>AST / TGO</b> (U/L)	
<b>Grado de fibrosis según APRI</b> [(AST/limite alto de la normalidad) x 100/ recuento de plaquetas]	Sin fibrosis significativa ( ) Fibrosis intermedia ( ) Fibrosis significativa ( )
<b>Grado de fibrosis según FIB-4</b> (Edad x AST) / (Plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$ )	Sin fibrosis significativa ( ) Fibrosis intermedia ( ) Fibrosis significativa ( )

clínico. Marcar con una X la respuesta conforme a la evaluación de la escala de fibrosis inicial.



Información final, posterior a la respuesta viral sostenida según lo referido en el expediente clínico. Marcar con una X la respuesta conforme a la evaluación de la

<b>Plaquetas</b> ( $\times 10^9$ mm <sup>3</sup> )	
<b>ALT / TGP</b> (U/L)	
<b>AST / TGO</b> (U/L)	
<b>Grado de fibrosis según APRI</b> [(AST/limite alto de la normalidad) x 100/ recuento de plaquetas]	Sin fibrosis significativa ( ) Fibrosis intermedia ( ) Fibrosis significativa ( )
<b>Grado de fibrosis según FIB-4</b> (Edad x AST) / (Plaquetas x $\sqrt{\text{ALT}}$ )	Sin fibrosis significativa ( ) Fibrosis intermedia ( ) Fibrosis significativa ( )

escala de fibrosis final.

<b>Mejoría de fibrosis según APRI</b> Disminución de la categoría inicial por el método APRI	0: Sin mejoría ( ) 1: Mejoría ( )
<b>Mejoría de fibrosis según FIB-4</b> Disminución de la categoría inicial por el método FIB-4	0: Sin mejoría ( ) 1: Mejoría ( )

Marcar con una X el cambio en la evaluación conforme a la escala de fibrosis