

Factores de riesgo para hepatocarcinoma en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis por virus C

Risk factors for hepatocarcinoma in patients with advanced fibrosis or C virus cirrhosis.

Yusimik Román Martínez ^{1*}



Rosmy Fabiola Aguilar Aguilar ¹



Marlén Castellanos Fernández ¹



Sila María González Suero ¹



Rebeca Winograd Lay ¹



Mirtha Infante Velázquez ¹



¹Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yrmtnz@gmail.com

Recibido: 05/04/2024

Aprobado: 06/06/2024

RESUMEN

Introducción: La eliminación del virus de la hepatitis C con el tratamiento antiviral no excluye el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis.

Objetivos: Describir la frecuencia de factores de riesgo en pacientes con fibrosis F3/F4 tratados con antivirales de acción directa que alcanzaron la respuesta viral virológica sostenida.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal con 119 pacientes >19 años, 35 (29,4%) con fibrosis F3 y 84 (70,6%) cirróticos (F4), que recibieron atención ambulatoria en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba, entre julio 2020-diciembre 2021. Se determinó la frecuencia los marcadores evaluados según el grupo de fibrosis y la estratificación del riesgo usando el score -HCC.

Resultados: La frecuencia de pacientes con los marcadores evaluados fue como sigue: sexo masculino 44 (37%), edad >60 años 44 (37%);

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C virus clearance with antiviral therapy does not exclude the risk of hepatocellular carcinoma in patients with advanced fibrosis/cirrhosis.

Objectives: To describe the frequency of risk factors in patients with F3/F4 fibrosis treated with direct-acting antivirals who achieved sustained virologic viral response.

Methods: Descriptive, cross-sectional study with 119 patients >19 years old, 35 (29.4%) with F3 fibrosis and 84 (70.6%) cirrhotic (F4), who received outpatient care at the Institute of Gastroenterology of Havana, Cuba, between July 2020-December 2021. The frequency of the evaluated markers was determined according to fibrosis group and risk stratification using the -HCC score.

Results: The frequency of patients with the evaluated markers was as follows: male sex 44 (37%), age >60 years 44 (37%); diabetes in 23 (19.3%); alcohol consumption 23 (19.3%) and 19 (16%) obese; APRI >

diabetes en 23 (19,3%); consumo de alcohol 23 (19,3%) y 19 (16%) obesos; APRI > 0,5 en 46 (38,7%) y FIB4 > 2,7 en 40 (33,6%). En 14 (11,8%) la GGT \geq 2 valor normal; 42 (35,3%) alfa-fetoproteína >8 ng/ml y 32 (26,9%) plaquetas < 100 x10⁹/l. Todos estos marcadores con mayor proporción en fibrosis F4. El riesgo de CHC fue bajo, intermedio y alto en 68; (57,1%); 46 (38,7%) y 5 (4,2%), respectivamente.

Conclusiones: Aunque el riesgo de CHC después de la respuesta viral sostenida es bajo en estos pacientes, están presentes un grupo de marcadores a los que debe prestarse atención en las estrategias de cribado y vigilancia.

Palabras clave: cirrosis, hepatitis por virus C, carcinoma hepatocelular, marcadores de riesgo, vigilancia CHC

0.5 in 46 (38.7%) and FIB4 > 2.7 in 40 (33.6%). In 14 (11.8%) GGT \geq 2 normal value; 42 (35.3%) alpha-fetoprotein >8 ng/ml and 32 (26.9%) platelets < 100 x10⁹/l. All these markers with higher proportion in F4 fibrosis. HCC risk was low, intermediate and high in 68; (57.1%); 46 (38.7%) and 5 (4.2%), respectively.

Conclusions: Although the risk of HCC after sustained viral response is low in these patients, a group of markers are present to which attention should be paid in screening and surveillance strategies.

Keywords: cirrhosis, hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, risk markers, HCC surveillance.

Introducción

La gravedad de la fibrosis y la presencia de cirrosis hepática (CH), son los factores de riesgo más importantes para que se desarrolle un carcinoma hepatocelular (CHC) en el contexto de las enfermedades crónicas del hígado. Este riesgo varía según el grado de fibrosis hepática: es menor al 1% anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis y se incrementa a 3-7% anual cuando el paciente desarrolla cirrosis.⁽¹⁾

En el caso particular de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es razonable pensar que, con la interrupción de la replicación viral mediante la respuesta al tratamiento, menor será la probabilidad de que se produzca un CHC. Con los fármacos disponibles en la actualidad, una proporción importante de los pacientes alcanzan la respuesta viral sostenida (RVS), entendida como la negatividad del ARN del VHC en sangre 12 o 24 semanas después de finalizado el tratamiento.

La RVS se asocia con una mejoría de la función hepática, una reducción de las complicaciones de la cirrosis y una disminución del riesgo de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, el riesgo de CHC no se elimina por completo, especialmente cuando hay una cirrosis avanzada. Los mecanismos que lo explican no están completamente dilucidados y son aún objeto de investigación.⁽²⁾

Se han considerado fenómenos como la persistencia de daño hepático residual, la inflamación y la fibrosis, que favorecen la acumulación de mutaciones y la transformación maligna de las células hepáticas o la presencia de reservorios ocultos del VHC en el hígado o en otros tejidos, que podrían reactivarse y causar una reinfección o una recaída de la enfermedad.

Otros posibles mecanismos involucran a factores de riesgo ambientales o genéticos, como el alcohol, el tabaco, la obesidad, la diabetes, las aflatoxinas o las variantes polimórficas del gen PNPLA3. Se cree que la inducción de un estado de inmunosupresión o tolerancia, que podría facilitar el escape de las células tumorales a la vigilancia inmune.⁽³⁾

Por estas razones se recomienda realizar un seguimiento estrecho y periódico de los pacientes con cirrosis por VHC que han logrado la RVS, mediante ecografía hepática cada 6 meses y biomarcadores séricos, para detectar precozmente el desarrollo de CHC y ofrecer un tratamiento oportuno.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de describir la presencia de marcadores de riesgo para el CHC en un grupo de pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis que alcanzaron la RVS tras el tratamiento con AAD.

Método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal en el período de julio 2020 a diciembre 2021 en consulta externa especializada en atención a pacientes cirróticos en el Instituto de Gastroenterología de La Habana, Cuba.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis por virus C, mayores de 19 años, que recibieron tratamiento con antivirales de acción directa para la infección por el virus de la hepatitis C y que alcanzaron la respuesta viral sostenida. Se consideró como tal la ausencia de detección del ARN del VHC (mediante reacción en cadena de la polimerasa, PCR, con un límite de detección inferior a 15 UI/ml) (Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan, Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA) en la semana 12 después de finalizado el tratamiento. La muestra quedó formada

por aquellos pacientes con fibrosis avanzada (F3) o cirrosis (F4) según la escala de Metavir.

Se excluyeron aquellos casos en que hubo coinfección por los virus de las hepatitis B o de inmunodeficiencia humana (VIH), aquellos con diagnóstico previo de carcinoma hepatocelular o trasplantados de hígado.

El diagnóstico de cirrosis se realizó ante la combinación de los siguientes elementos: presencia de estigmas periféricos de hepatopatía crónica encontrados en el examen físico; trombocitopenia, patrón ecográfico de cirrosis, várices esofágicas o gastropatía hipertensiva portal en un estudio endoscópico, una rigidez hepática $\geq 13,1$ KPa (FibroScan® 402, Echosens, París, Francia, con sonda M y frecuencia ultrasónica de 3,5 MHz.

Estándares de confiabilidad: al menos 10 mediciones válidas, con una tasa de éxito $\geq 60\%$ y un índice IQR/med $\leq 30\%$, dado por la razón entre el rango intercuartílico y el valor de la mediana de fibrosis) o APRI y FIB-4 con valor de 3,25. Se consideró que el paciente tenía una fibrosis avanzada (F3 en la escala de Metavir) si existía una rigidez hepática $\geq 9,5$ Kpa o en su defecto, valores de APRI entre 1 y 2 y de FIB-4 entre 1,45 y 3,25. Esto se completó con la ausencia de un patrón de cirrosis al ultrasonido abdominal. El índice APRI se calculó mediante el cociente ASAT/conteo de plaquetas, mientras que para el FIB-4 se utilizó la fórmula (edad x ASAT)/plaquetasXV (ALAT).

A la inclusión se tomaron los datos de identidad, la anamnesis y examen físico, así como los resultados de exámenes complementarios. Sobre la base de sus resultados se determinó la presencia que permitieron determinar la presencia de los siguientes marcadores de riesgo para el CHC: edad mayor de 60 años, sexo masculino, diabetes mellitus, obesidad (IMC >23), consumo de alcohol con probabilidad de producir daño hepático (≥ 8 puntos si hombre o ≥ 7 si mujer, según cuestionario AUDIT),(12) alfafetoproteína > 8 ng/ml, GGT hasta 2 veces por encima de su valor normal, plaquetas $< 100 \times 10^9/l$, rigidez hepática > 12 kPa, FIB-4 $> 2,7$ y APRI $> 0,5$.

Se evaluó el riesgo de aparición del CHC mediante el modelo score-HCC (4) cuya fórmula es: score-HCC=5 (si edad ≥ 60 a)+4 (si plaquetas < 150)+4 (si AFP ≥ 20)+6 (si fibrosis F3/F4). Como se trató de pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3/F4),

todos comenzaron con los 6 puntos que le correspondieron por esta condición. La clasificación en grupos de riesgo se realizó de la siguiente manera: ≤ 10 ; entre 11 y 15, intermedio y alto si ≥ 16 .

El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS en su versión 24. Se utilizaron medidas de tendencia central para el caso de las variables cuantitativas y de resumen para las cualitativas. Para las comparaciones entre grupos según el grado de fibrosis se utilizó el estadígrafo de X² o el test exacto de Fisher. Los resultados se representan mediante tablas y gráficos.

La investigación se realizó siguiendo los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18a Asamblea de la Asociación Médica Mundial en junio de 1964, con las enmiendas y notas de clasificación agregadas posteriormente, hasta su última actualización durante la 64ª Asamblea General realizada en Fortaleza, Brasil.(5) A todos los pacientes se les solicitó que expresaran por escrito su consentimiento informado, donde quedará plasmado su voluntad para participar en la investigación. El protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de las Investigaciones y por el Consejo Científico del Instituto de Gastroenterología.

Resultados

La serie quedó constituida por 119 pacientes, 44 (37%) masculinos y 75 (63%) del sexo femenino, con una mediana para la edad fue de 58 años (rango: 55-66), 23 (19,3%) son diabéticos; 13 (10,9%) con consumo de alcohol y 19 (16%) obesos, con una media (DE) de 26,02 (3,5) para el IMC. La clasificación de la fibrosis fue como sigue: 84 pacientes (70,6%) tenían cirrosis (F4) y 35 (29,4%) fibrosis avanzada (F3). La media (DE) de los parámetros bioquímicos después de alcanzar la RVS fue la siguiente: ALAT: 16,5(2,7); ASAT: 19,6 (5,3) UI/l, GGT: 31,8 (8,4) UI/l. El recuento plaquetario fue de 135 (9,8) 10⁹/l y la alfafetoproteína de 6,5 (1,8) ng/ml.

La frecuencia por el cual estuvieron presentes los elementos que se reconocen que incrementan el riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular en la serie, aparecen en la Tabla I. Todos con predominio en el grupo de enfermos que ya tenía una cirrosis constituida.

Tabla I. Distribución de pacientes según factores de riesgo y grado de fibrosis.

Factores de riesgo	Toda la serie	Fibrosis Avanzada	Cirrosis	Dif*
Edad mayor de 60 años	50 (42%)	8 (6, 7%)	42 (35, 2%)	0,006
Sexo masculino	44 (37%)	15 (12,6)	29 (24,3)	0,39
IMC >23	37 (31)	9 (7,5)	28 (23,5)	0,41
Consumo de alcohol	13 (10, 9%)	5 (4, 2%)	8 (6, 7%)	0,52**
Diabetes mellitus	23 (19, 3%)	9 (7, 5%)	14 (11, 7%)	0,25
FIB4 > 2.7	40 (33, 6%)	1 (0, 8%)	39 (32, 7%)	0,001
APRI > 0.5	46 (38, 7%)	3 (2, 5%)	43 (36, 1%)	0,001
GGT hasta 2 veces LSN	14 (11, 8%)	4 (3, 3%)	10 (8, 4%)	0,005
AFP > 8 ng/ml.	42 (35, 3%)	11 (9, 2%)	31 (26%)	0,001
Plaquetas < 100 x10 ⁹ /l	32 (26, 9%)	0 (0%)	32 (26, 8%)	0,001

* X2 ** Test exacto de Fisher. LSN: Límite superior de lo normal

La clasificación del riesgo fue como sigue: bajo en 68 pacientes (57,1%); intermedio en 46 casos (38,7%) y alto en 5 (4,2%). La media de puntos fue de 10,8 (3,5) en toda la serie; de 8,3 (2) para el grupo de riesgo bajo; 13,6 puntos (18) en el grupo intermedio y 18,2 (1,7) para los de riesgo alto. Todos los pacientes con riesgo alto tenían cirrosis. Esta información se presenta en la Tabla II.

Tabla II. Distribución de pacientes según grupos de riesgo y grado de fibrosis.

Riesgo	Fibrosis Avanzada	Cirrosis	dif*
Bajo	27 (22,6%)	41 (34,4%)	0,47
Intermedio	8 (6,7%)	38 (31,9%)	0,002
Alto	0 (0%)	5 (4,2%)	-

*X²

Discusión

Esta investigación confirma que el riesgo para el CHC está muy disminuido en pacientes con infección crónica por el VHC que alcanzan la RVS, aun cuando el grado de fibrosis es avanzado o hay cirrosis. No obstante, la presencia de varios marcadores de riesgo, algunos de ellos modificables, obliga a mantener vigilancia sobre ellos y a desarrollar acciones para su control.

Si bien existe consenso en recomendar la vigilancia del CHC en todos los pacientes con cirrosis cada seis meses, mediante una ecografía, con o sin alfafetoproteína, de forma indefinida, no lo es así cuando existe fibrosis avanzada (F3). Estas diferencias están probablemente relacionadas con la controversia sobre el riesgo de desarrollar CHC en pacientes con F3 debido a la heterogeneidad de esta población, que podría incluir pacientes mal clasificados (sobrestimando o subestimando la gravedad de la fibrosis). Cuando hay cirrosis, la vigilancia del CHC debe continuar indefinidamente, según se recomienda en el consenso de Baveno VII.⁽⁶⁾

La clasificación en grupos de riesgo intermedio/bajo de los pacientes con fibrosis avanzada incluidos en el presente estudio permite a los autores, sugerir la adopción de una estrategia de vigilancia más conservadora, con una periodicidad anual. Shiha y colaboradores,⁽⁷⁾ encontraron una incidencia baja de CHC (0,644/100/año) en un grupo de pacientes con F3 en un seguimiento de 23,6 meses después de la RVS. Lo mismo ocurrió en la serie de Sánchez-Azofra y col, (8) con una incidencia anual de 047%.

Se escogió el score-HCC como herramienta de clasificación del riesgo por ajustarse a las posibilidades de medición ya que considera fundamentalmente variables clínicas. Sin embargo, tiene como inconvenientes que proviene de factores identificados en una población asiática, en el contexto del tratamiento con interferón. Las herramientas de este tipo que se encuentran en la literatura incluyen, en mayor o menor medida esos elementos, pero indican que el instrumento ideal para este fin todavía no existe. En el estudio en el que se describió, Chang y col,⁽⁴⁾ encontraron una mayor proporción de pacientes en el grupo de riesgo bajo (657/881; 75,4%); 175 (20%) en el grupo de riesgo intermedio y solo 39 (4,3%) con un riesgo alto. Este resultado coincide con los de la presente investigación.

Para la medición de la fibrosis en esta serie se utilizaron marcadores no invasivos APRI y FIB-4. Una puntuación FIB-4 $\geq 3,25$ tiene una alta especificidad (>96%) para la fibrosis hepática avanzada (Metavir F3-F4).⁽⁹⁾ Respecto a APRI, en un metanálisis de 40 estudios se concluyó que un APRI superior a 1,0 tenía una sensibilidad de 76% y una especificidad de 72% para predecir cirrosis, y superior a 0,7 con 77% de sensibilidad y 72% de especificidad para predecir fibrosis significativa.⁽¹⁰⁾

En la serie de Na y otros,⁽¹¹⁾ la incidencia anual de CHC fue más alta en aquellos individuos con APRI postratamiento $\geq 0,5$ cuando fue comparada con aquellos con APRI $\leq 0,5$ (1,67% versus 0,07%; $p < 0,0001$) y lo mismo ocurrió con FIB-4 $\geq 2,5$ en comparación con $\leq 2,5$ (1,49% versus 0,01%; $p = 0,0003$). Estos marcadores, junto con la albúmina y el sexo masculino fueron predictores independientes de riesgo alto, lo que avala su uso como herramientas de seguimiento.

En relación con los marcadores de riesgo, aquellos no modificables como la edad y el sexo han mostrado relación con la posibilidad de desarrollar CHC, como se mostró en la presente serie. Así se reconoce desde los primeros sobre el tema, como el de Honda y colaboradores,⁽¹²⁾ publicado en el año 2015, en el que la edad por encima de los 65 años y el sexo masculino fueron predictores independientes del riesgo de CHC. La incidencia del tumor fue mucho menor entre los pacientes de mayor edad que lograron la RVS. Estos resultados fueron corroborados más recientemente por Toyoda y otros.⁽¹³⁾

Se ha observado una mayor frecuencia de CHC en hombres que en mujeres con una relación de 2-3:1. Se ha tratado de explicar porque el hombre se encuentra expuesto a mayor número de factores de riesgo, incluyendo infección por los virus de hepatitis B y C, mayor consumo de alcohol, tabaquismo, reservas de hierro aumentadas, mayor índice de masa corporal (IMC) y niveles elevados de hormonas androgénicas.

Sobre el consumo de alcohol, hay que resaltar su acción sinérgica con el VHC para acelerar la progresión hacia la cirrosis y las complicaciones relacionadas con el hígado, sobre todo por su efecto sobre la fibrosis. Además, el estrés oxidativo inducido por el alcohol y el metabolismo hepático del etanol podrían aumentar la conversión de procarcinógenos en carcinógenos activos que dan lugar al hepatocarcinoma. Se ha confirmado una mayor incidencia anual de CHC entre los pacientes con consumo de alcohol, comparados con los que no lo hacen, después de alcanzar la RVS tras el tratamiento con AAD.⁽¹⁴⁾

La diabetes mellitus también se ha identificado como un importante factor de riesgo de CHC en pacientes con VHC, en un mecanismo en el que participan la hiperinsulinemia y las vías de señalización dependientes de la insulina. De manera similar a los hallazgos de esta serie, en el trabajo de Degasperri et al,⁽¹⁵⁾ también se observó que la diabetes tenía un efecto significativo en el riesgo de CHC, lo que ha sido confirmado por una revisión sistemática.⁽¹⁶⁾

Muy relacionadas con esta enfermedad, tanto la obesidad como la esteatosis hepática también se mostraron como marcadores de riesgo en estos casos. En ambos casos, con fenómenos como el incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, la secreción anormal de adipocinas por el tejido adiposo, el estrés oxidativo y la lipotoxicidad y modificaciones específicas en la microbiota intestinal como vías que las involucran en la carcinogénesis, aun después de la RVS.⁽¹⁷⁾ Estos resultados ponen de manifiesto el importante papel que desempeña esteatosis en la progresión de la enfermedad hepática en estas circunstancias.

Peleg et al,⁽¹⁸⁾ realizaron un estudio en el que apreciaron que la esteatosis hepática se asoció de forma significativa con la mortalidad por todas las causas y con el desarrollo de un CHC tras el tratamiento con AAD, con una incidencia anual de 5,23 casos/100.

Hoy día se sabe que el hígado graso junto con fibrosis hepática avanzada, se asocian a un daño hepático sostenido incluso después de la curación del VHC.

Después del tratamiento antiviral exitoso se produce una disminución marcada de las aminotransferasas y de la GGT, pero la persistencia de su elevación se considera un factor de riesgo para el CHC.(19) En el caso de la trombocitopenia, como indicador de la existencia de hipertensión portal, se encontró en la cuarta parte de los pacientes de esta serie, en resultado que coincide con las observaciones de Chun y otros⁽²⁰⁾

A pesar de que se trata de una experiencia limitada a un único centro, los resultados de este estudio aportan evidencias para el uso de instrumentos de predicción de riesgo, que pueden introducirse en la práctica clínica, sobre todo en contextos con limitaciones para el acceso a otros avances tecnológicos. Esto ayudaría a la toma de decisiones respecto a la vigilancia y seguimiento en este grupo particular de individuos.

Aporte científico:

Los resultados de esta investigación aportan elementos para una vigilancia personalizada del carcinoma hepatocelular en estos pacientes.

Conclusiones

Se observó la existencia de factores que marcan un riesgo de progresión hacia CHC aún después de la RVS en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis por virus C. Estos deben tenerse en cuenta a la hora de aplicar estrategias de cribado, las que se pueden personalizar en dependencia del grado de fibrosis, según sea F3 o F4.

Referencias bibliográficas

1. Meringer H, Shibolet O, Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? World J Gastroenterol. 2019[citado 16/02/2022];25(29):3929-3940. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689810>

2. Ioannou GN, Feld JJ. What Are the Benefits of a Sustained Virologic Response to Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection?. *Gastroenterology*. 2019 [citado 16/02/2022];156(2):446-460.e2. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(18\)35166-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(18)35166-7)
3. Perez S, Kaspi A, Domovitz T, Davidovich A, Lavi Itzkovitz A, Meirson T, et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals. *PLoS Genet*. 2019 [citado 16/02/2022];15(6):e1008181. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6602261>
4. Chin Chang K, Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen CH, et al. A novel predictive score for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C after sustained response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012 [citado 16/02/2022];67(11):2766-2772. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article-pdf/67/11/2766/2088152/dks269.pdf>
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013 [citado 16/02/2022];310(20):2191-2194. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>
6. de Franchis R, Bosch J, Garcia Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 [citado 16/02/2022];76(4):959-974. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821022996?via%3Dihub>
7. Shiha G, Mousa N, Soliman R, Nnh Mikhail N, Elbasiony MA, Khattab M. Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: a prospective study. *J Viral Hepat*. 2020 [citado 16/02/2022];27(7):671-679. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.13276>

8. Sánchez Azofra M, Fernández I, García Buey ML, Domínguez Domínguez L, Fernández Rodríguez CM, Mancebo A, et al. Hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C stage-3 fibrosis after sustained virological response with direct-acting antivirals. *Liver Int.*2021 [citado 16/03/2022];41(12):2885-2891. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15032>

9. Hamoir C, Horsmans Y, Stärkel P, Dahlqvist G, Negrin Dastis S, Lanthier N. Risk of hepatocellular carcinoma and fibrosis evolution in hepatitis C patients with severe fibrosis or cirrhosis treated with direct acting antiviral agents. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021[citado 16/02/2022];84(1):25-32. Disponible en:

<https://www.ageb.be/ageb-journal/ageb-volume/ageb-article/1873>

10. Yang M, Parikh ND, Liu H, Wu E, Rao H, Feng B, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in China and the United States. *Sci Rep.*2020[citado 16/02/2022];10(1):20922. Disponible en:

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-77515-y>

11. Kyun Na S, Jae Lee S, Cho YK, Nam Kim Y, Kwang Choi E, Song BC . Aspartate Aminotransferase-toPlatelet Ratio or Fibros-4 Index Predicts the Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Patients with Sustained Virologic Response to Interferon Therapy. *J Interferon Cytokine Res.*2019 [citado 16/02/2022];39(11):703-710. Disponible en:

https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jir.2019.0049?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

12. Honda T, Ishigami M, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Hayashi K, et al. Effect of peginterferon alfa-2b and ribavirin on hepatocellular carcinoma prevention in older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.*2015[citado 16/02/2022];30(2):321-328. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12703>

13. Toyoda H, Atsukawa M, Uojima H, Nozaki A, Tamai H, Takaguchi K, et al. Trends and Efficacy of Interferon-Free Anti-hepatitis C Virus Therapy in the Region of High Prevalence of Elderly Patients, Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma: A Real-World, Nationwide, Multicenter Study of 10 688 Patients in Japan. *Open Forum Infect Dis*. 2019 [citado 16/02/2022];6(5):ofz185. Disponible en:

<https://academic.oup.com/ofid/article/6/5/ofz185/5457842>

14. Alavi M, Law MG, Valerio H, Grebely J, Amin J, Hajarizadeh B, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol*. 2019[citado 16/02/2022];71(2):281-288. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168827819302752?via%3DiHub>

15. Degasperis E, D'Ambrosio R, Iavarone M, Sangiovanni A, Aghemo A, Soffredini R, et al. Factors Associated With Increased Risk of De Novo or Recurrent Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antivirals for HCV Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019[citado 16/02/2022];17(6):1183-1191.e7. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1542356518312023>

16. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Farkas Á, Kiss S, et al. Diabetes Mellitus Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma After Direct-Acting Antiviral Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021[citado 16/02/2022];8:744512. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8558240/>

17. Minami T, Tateishi R, Fujiwara N, Nakagomi R, Nakatsuka T, Sato M, et al. Impact of Obesity and Heavy Alcohol Consumption on Hepatocellular Carcinoma Development after HCV Eradication with Antivirals. *Liver Cancer*. 2021[citado 16/02/2022];10(4):309-319. Disponible en: <https://karger.com/lic/article/10/4/309/202362/Impact-of-Obesity-and-Heavy-Alcohol-Consumption-on>

18. Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, Cohen Naftaly M, Harif Y, Oxtrud E, et al. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. J Viral Hepat.2019 [citado 16/02/2022];26(11):[1257-1265. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.13167>

19. Carr BI, Guerra V. Serum Inflammation Parameters and Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients: Importance of Albumin and Gamma-Glutamyltranspeptidase. Oncology 2023 [citado 13/11/2023];101(5):313-320. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/36878197>

20. Chun HS, Kim BK, Park JY, Kim DY, Ahn SH, Han KH, et al. Design and validation of risk prediction model for hepatocellular carcinoma development after sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol.2020[citado 16/02/2022];32(3):378-385. Disponible en: https://journals.lww.com/eurojgh/fulltext/2020/03000/design_and_validation_of_risk_prediction_model_for.13.aspx

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Financiamiento

Esta investigación no contó con financiamiento.

Contribución de autoría

Conceptualización: Dra. Mirtha Infante Velázquez.

Curación de datos: Dra. Mirtha Infante Velázquez, Dra. Yusimik Román Martínez, Dra. Rosmy Fabiola Aguilar Aguilar.

Análisis formal: Dra. Mirtha Infante Velázquez.

Adquisición de fondos: -

Investigación: Dra. Mirtha Infante Velázquez, Dra. Rebeca Winograd Lay, Dra. Rosmy Fabiola Aguilar Aguilar.

Metodología: Dra. Mirtha Infante Velázquez.

Administración del proyecto: Dra. Sila María González Suero

Recursos: Dra. Sila María González Suero.

Software: Dra. Mirtha Infante Velázquez.

Supervisión: Dra. Marlén Castellanos Fernández

Validación: Dra. Rebeca Winograd Lay

Visualización: Dra. Rebeca Winograd Lay

Redacción – borrador original: Dra. Yusimik Román Martínez, Dra. Rosmy Fabiola Aguilar Aguilar.

Redacción – revisión y edición: Dra. Mirtha Infante Velázquez, Dra. Yusimik Román Martínez.



Esta obra está bajo [una licencia de Creative Commons Reconocimiento-
No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)