Artículo original
Med Int Méx. 2021; 37 (4): 469-474.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868

Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina

Risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection receiving pegylated interferon-ribavirin treatment.

Marco Tobar-Marcillo,[1] José López-Fuentes[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular.

OBJETIVOS: Evaluar pacientes en tratamiento con interferón pegilado (INF-pg)-ribavirina (RBV) que tuvieron carcinoma hepatocelular y compararlos con pacientes que recibían el mismo tratamiento que no lo padecieron.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles, efectuado en pacientes con infección crónica por VHC en seguimiento en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Ciudad de México, desde 2010, en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina; se analizaron los factores asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular.

RESULTADOS: Se incluyeron 35 casos y 47 controles, los factores de riesgo asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular fueron la edad, el sexo masculino, la existencia de cirrosis hepática y no mostrar respuesta viral sostenida; el genotipo no se asoció con la aparición de carcinoma hepatocelular.

CONCLUSIONES: Los factores de riesgo encontrados en este estudio no difieren de los reportados en la bibliografía; sin embargo, esta investigación aporta información importante en cuanto al tratamiento y seguimiento de pacientes mexicanos con infección crónica por VHC.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma hepatocelular; hepatitis C; interferón pegilado; ribavirina.

Abstract

BACKGROUND: Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is one of the main causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

OBJECTIVES: To assess patients receiving treatment with pegylated interferon/ribavirin who had hepatocellular carcinoma and to compare them with patients receiving the same treatment who had not hepatocellular carcinoma.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective, analytical, case-control study was conducted in patients with chronic HCV infection in follow-up in the gastroenterology service at the Regional Hospital Adolfo López Mateos, Mexico City, from 2010, under treatment with pegylated interferon/ribavirin; factors associated with the onset of hepatocellular carcinoma were analyzed.

[1] Servicio de Medicina Interna.
[2] Servicio de Gastroenterología.
Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 18 de enero 2020

Aceptado: 8 de septiembre 2020

Correspondencia
Marco Tobar Marcillo
marcotobar1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Tobar-Marcillo M, López-Fuentes J. Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en tratamiento con interferón pegilado-ribavirina. Med Int Méx. 2021; 37 (4): 469-474.

RESULTS: Thirty-five cases and forty-seven controls were included, the risk factors associated with the development of hepatocellular carcinoma were age, male sex, liver cirrhosis and no sustained viral response. Genotype was not associated with its development.

CONCLUSIONS: The risk factors found in the present study do not differ from those reported in the literature; however, it provides important information regarding the treatment and follow-up of Mexican patients with chronic HCV infection.

KEYWORDS: Hepatocellular carcinoma; Hepatitis C; Pegylated interferon; Ribavirin.

ANTECEDENTES

Se estima que la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) afecta a más de 150 millones de personas en todo el mundo;[1] este virus es el principal agente responsable de la aparición de carcinoma hepatocelular a través de vías indirectas de inflamación crónica, muerte y proliferación celular; además de la formación de radicales libres implicados directamente en la hepatocarcinogénesis.[2] El carcinoma hepatocelular es el quinto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo.[3] La administración de interferón pegilado-rivabirina (IFN-pg/RBV) ha sido el tratamiento estándar para todos los pacientes con infección por VHC; los estudios han mostrado que éste podría prevenir la aparición de carcinoma hepatocelular y mejorar la supervivencia, especialmente en pacientes con respuesta viral sostenida que se estima en torno del 50%.[4,5] En la actualidad los agentes antivirales de acción directa dirigidos contra la proteasa viral, polimerasa viral y proteínas no estructurales han surgido como una terapia promisoria con altas tasas de respuesta viral sostenida que alcanzan el 90%.[6,7]

El objetivo de este estudio es evaluar pacientes en tratamiento con INF-pg/RBV que tuvieron carcinoma hepatocelular y compararlos con pacientes que recibían el mismo tratamiento que no lo padecieron.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, analítico, de tipo casos y controles, de los pacientes en seguimiento en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos desde 2010. Se definió como caso a los pacientes con infección crónica por VHC que recibieron tratamiento con IFN-pg/RBV y que padecieron carcinoma hepatocelular y como controles a los pacientes con estas mismas características que no lo padecieron.

De la población estudiada se tomaron datos sociodemográficos y propios de la enfermedad de base que por protocolo institucional se solicitan en todos los pacientes con infección crónica por VHC, el genotipo viral se estableció por medio de reacción en cadena de polimerasa, el tipo de respuesta virológica a la terapia se estableció de acuerdo con guías internacionales.[8] **Cuadro 1**

El diagnóstico de carcinoma hepatocelular se estableció en pacientes que en el seguimiento tenían en estudio de ultrasonido lesiones sospechosas mayores de 1 cm; posteriormente se realizó tomografía computada contrastada, en

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868

Cuadro 1. Tipos de respuesta a la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C

Tipo de respuesta	Definición
Respuesta virológica rápida	ARN del VHC indetectable a las 4 semanas de tratamiento
Respuesta virológica temprana	ARN del VHC indetectable o caída de 2 logaritmos decimales a las 12 semanas de tratamiento
Respuesta virológica nula	ARN del VHC detectable a las 24 semanas de tratamiento
Respuesta virológica parcial	ARN del VHC con descenso de 2 logaritmos en la carga viral pero sin ser indetectable a las 24 semanas de tratamiento
Respuesta virológica sostenida	ARN del VHC indetectable a las 24 semanas después de haber concluido el tratamiento

caso de mostrar características típicas como intenso realce en la fase arterial de tipo nodular, ausencia de lavado periférico en la fase venosa, crecimiento mayor al 50% en seis meses o menos y realce capsular, definidas en la clasificación LI-RADS 5 (*Liver Imaging Reporting And Data System*)[9] se estableció el diagnóstico sin necesidad de biopsia, que se reservó para pacientes con lesiones que no cumplían con tales criterios.

El análisis estadístico se realizó a través del programa SPSS versión 24; sobre las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión, en las variables cualitativas tablas de frecuencia. Se determinó la importancia que tenían las siguientes variables en la aparición de carcinoma hepatocelular: genotipo, tipo de respuesta virológica y edad, entre otras. Sobre variables cuantitativas se aplicó la prueba t de Student y sobre variables cualitativas la prueba χ^2 y, en caso de obtener menos de 5 datos en alguna de las variables, se aplicó prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron para el análisis estadístico 35 pacientes en el grupo de casos y 47 en el grupo de controles, el periodo medio de seguimiento hasta el diagnóstico de carcinoma hepatocelular en los casos fue de 75.5 meses. Las características de la población se muestran en el **Cuadro 2**. La dosis acumulada de interferón fue variable en cada paciente, 22 de los 82 pacientes incluidos en total no completaron el tratamiento por indicación médica, efectos adversos principalmente hematológicos o por determinación del paciente.

En el seguimiento de los pacientes se realizó estudio de ultrasonido que en todos los pacientes en el grupo de casos mostró lesiones sugerentes, mientras que en el grupo de controles 1 de 47 mostró una lesión sugerente que actualmente se encuentra en protocolo de estudio. Por medio de ultrasonido también se determinó la existencia de cirrosis hepática en correlación con características clínicas, que en los casos estuvo presente en 34 de 35 pacientes y en los controles en 7 de 47 pacientes; los casos se evaluaron con la escala Child-Pugh, 13 de 35 pacientes se categorizaron dentro de la escala como B y 21 de 35 pacientes como C.

Para el diagnóstico de carcinoma hepatocelular se requirió realización de biopsia hepática en 10 pacientes que no cumplían las características mencionadas en la clasificación LI-RADS 5 y entre éstos se describieron el subtipo macroscópico, el nodular, el difuso y masivo, fueron los más frecuentes con tres casos cada uno; en cuanto al subtipo citológico el clásico se observó en 8 casos y el pleomórfico en 2 casos.

En el análisis de factores de riesgo se determinó si el genotipo que mostraba el paciente influía en la aparición de carcinoma hepatocelular,

Cuadro 2. Características de la población

	Casos n = 35	Controles n = 47	p
Edad (años)	67.4 ± 6.83	54.9 ± 10.34	< 0.001*
Sexo			
Femenino	14	29	0.052•
Masculino	21	18	
Genotipo			
1a	13	21	0.493•
1b	15	15	0.309•
2a	3	4	0.992†
2a/2c	0	2	
2b	4	3	0.66†
3	0	2	
Alfafetoproteína (ng/mL)	273.9	15.8	< 0.001*
Cirrosis hepática			
Sí	34 (97.1)	7	< 0.001•
No	1 (2.9)	40	
Tipo de respuesta			
Respuesta viral sostenida	2	11	0.035†
Respuesta nula	4	8	0.479†
Recaída	16	19	0.632•
No completó el tratamiento	13	9	0.069•

* Calculado mediante prueba t de Student.
• Calculado mediante χ^2.
† Calculado mediante prueba exacta de Fisher.

mostrando un valor de p no significativo para cualquiera de los genotipos identificados, lo que permite decir que éste no influyó en la aparición de carcinoma hepatocelular en la población examinada.

También se determinó si la respuesta viral sostenida al final del tratamiento influía en la aparición de carcinoma hepatocelular; obtuvo un valor de p: 0.031, IC95% (OR 0.244 [0.058-1.032], mostrándose como un factor protector contra la aparición de carcinoma hepatocelular. La edad tuvo distribución normal en ambos grupos, se realizó prueba t de Student para diferencia de medias con $p < 0.001$, lo que permite decir que la edad mayor es factor de riesgo de carcinoma hepatocelular, lo mismo que el sexo masculino.

DISCUSIÓN

Existe muy poca información en estudios nacionales que determinen los factores de riesgo en pacientes con infección crónica por VHC en tratamiento con IFN-pg/RBV y su relación con la aparición de carcinoma hepatocelular; este estudio revela información importante que no difiere de estudios previos realizados en

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868

otros países. La edad y el sexo masculino son variables bien establecidas que se relacionan con la aparición de carcinoma hepatocelular.[8] En cuanto al genotipo viral, varios estudios han intentado demostrar su asociación con la aparición de hepatocarcinoma, lo que demuestra que el genotipo 1b se asocia con mayor fuerza con un cociente de riesgo (hazard ratio [HR] de 3.02, IC95%: 1.40-6.53).[10] En 2014 un estudio realizado en Taiwán demostró que la asociación de genotipo 1b con carcinoma hepatocelular se expresa más cuando las cargas virales son mayores de 10^3 UI/mL, con un HR de 5.42, IC95% (2.74-10.70) y cuando la carga viral excede 10^6 el HR aumenta a 35.27, IC95% (16.81-73.98).[11] En este estudio se encontró que los genotipos 1a y 1b son los más frecuentes sin que exista asociación estadística con la aparición de carcinoma hepatocelular. La cirrosis hepática es un factor de riesgo muy bien establecido de carcinoma hepatocelular, puesto que favorece la displasia y la hepatocarcinogénesis,[12] marcadamente relacionada en este estudio. Otros factores evaluados fueron las concentraciones séricas de AFP que, al igual que la cirrosis, están estrechamente relacionadas con la aparición de esta enfermedad.[13]

La respuesta viral sostenida ha demostrado reducir los riesgos asociados con la aparición de carcinoma hepatocelular,[14] incluso se sugiere que el tratamiento con interferón es un factor protector independientemente de la respuesta, a pesar de que en periodos largos de seguimiento este efecto pierde validez.[15] En este estudio la respuesta viral sostenida también fue un factor protector contra la aparición de carcinoma hepatocelular, un punto que llamó la atención fue el alto número de pacientes que no completaron el tratamiento en el grupo de casos (13 de 35), frente a los controles (9 de 47), que si bien esta diferencia no alcanza significación estadística ($p = 0.069$), esto probablemente se asocie con un error estadístico tipo B por el pequeño número de pacientes.

Este estudio no evalúa la asociación de factores de riesgo metabólicos muy prevalentes en población mexicana, como hipertensión, diabetes, obesidad, dislipidemia y enfermedad coronaria estrechamente relacionados con el carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por VHC.[16]

Las limitaciones de este estudio radican en que es retrospectivo, con un número limitado de pacientes y con un número alto de pacientes (22 de 82) que no completaron el esquema de tratamiento, además, es de mencionar que para el diagnóstico de cirrosis hepática se usaron criterios ultrasonográficos combinados con criterios clínicos, sin realizar biopsia hepática en todos los pacientes.

REFERENCIAS

1. Hoshida Y, Fuchs BC, Bardeesy N, Baumert TF, et al. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2014; 61 (1 Suppl): S79-90. doi. 10.1016/j.jhep.2014.07.010.
2. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: S108-11.
3. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2014; 28 (5): 753-770. doi. 10.1016/j.bpg.2014.08.007.
4. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM, Hepatitis C. Lancet 2015; 385 (9973): 1124-35. doi. 10.1016/S0140-6736(14)62401-6.
5. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8 (2): 192-199. doi. 10.1016/j.cgh.2009.10.026.
6. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C–the arc of a medical triumph. N Engl J Med 2014; 370 (17): 1576-8. doi. 10.1056/NEJMp1400986.
7. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottilil S. Treatment of hepatitis C: A systematic review. JAMA 2014; 312: 631-640. doi. 10.1001/jama.2014.7085.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014; 60: 392-420.
9. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. Radiology 2018; 289 (3): 816-830. doi. 10.1148/radiol.2018181494.

10. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. Hepatology 2007; 46: 1350-1356. doi. 10.1002/hep.21826.
11. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 2014; 20 (28): 9270-9280. doi. 10.3748/wjg.v20.i28.9270.
12. Sarbah SA, Gramlich T, Younoszai A, Osmack P, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Dig Dis Sci 2004; 49 (5): 850-853. doi. 10.1023/b:ddas.0000030098.75759.32.
13. Taura N, Fukuda S, Ichikawa T, Miyaaki H, et al. Relationship of α-fetoprotein levels and development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with liver cirrhosis. Exp Ther Med 2012; 4 (6): 972-976. doi. 10.3892/etm.2012.709.
14. Chang KC, Hung CH, Lu SN, Wang JH, 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; 67: 2766-2772. doi. 10.1093/jac/dks269.
15. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: National surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. Ann Intern Med 1999; 131: 174-181. doi. 10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00003.
16. Wong A, Le A, Lee MH, Lin YJ, et al. Higher risk of hepatocellular carcinoma in Hispanic patients with hepatitis C cirrhosis and metabolic risk factors. Sci Rep 2018; 8 (1): 7164. doi. 10.1038/s41598-018-25533-2.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.

https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3868