



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISIÓN "MANUEL ÁVILA
CAMACHO".**

Título de la tesis

“Respuesta de la glucemia en pacientes con
infección crónica por virus de hepatitis C tratados con
antivirales de acción directa en el Centro médico de
especialidades “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto
Mexicano del Seguro Social Puebla”

Tesis presentada para obtener el diploma de
especialidad en

Medicina interna

PRESENTA

Dr. Juan de Dios Albavera Peña

DIRECTORES

**Dr. Miguel Ángel Mendoza Torres
Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban.**



**Número de registro: R-2021-2101-024
N° CVU: 1215035**

Puebla, Puebla. Febrero 2022

DEDICATORIA

Para mi esposa María Fernanda, la persona más importante en mi vida, la cual ha cursado esta aventura a mi lado brindándome todo su apoyo de manera incondicional y quien me ha dado muchos consejos con los cuales he logrado mejorar como persona y como profesional. Mas que nada le doy las gracias a ella, dado que sin su apoyo no habría sido posible iniciar este sueño.

A mis padres, que han sido parte fundamental en mi camino personal, educándome para llegar a ser la persona que soy; así como también en lo profesional, al apoyarme en los inicios de esta carrera tan bella. Gracias por enseñarme a perseverar aun en las situaciones más difíciles.

A mis suegros, quienes me han brindado toda su confianza, me han aceptado de la mejor manera como parte de su familia y me han dado su apoyo incondicional.

A mi abuelo Néstor Peña Sánchez, quien lo perdí hace mucho, pero a quien se que le hubiera gustado verme llegar hasta donde lo estoy haciendo ahora.

A mis maestros les doy las gracias por instruirme durante el curso de mi especialidad, brindándome los conocimientos y experiencias para formar las bases de mi futuro como especialista.

A mis asesores, la Dra. María del Rayo Juárez y Miguel Ángel Mendoza Torres, por brindarme su tiempo, apoyo y paciencia en la elaboración de esta tesis.

A mi amigo Gerardo Marín Marques quien me compartió sus conocimientos para lograr comprender y realizar un análisis estadístico excelente.

Sobre todo, le agradezco a DIOS por que me sigue permitiendo vivir, tener buena salud, porque me ha apoyado en las situaciones mas difíciles de mi vida y sigue poniendo en mi camino bendiciones.

TABLA DE CONTENIDO.

RESUMEN.	1
1. INTRODUCCIÓN.	3
1.1. ANTECEDENTES GENERALES.	3
1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.	14
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	24
3. JUSTIFICACIÓN.	25
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	26
5. RESULTADOS.	29
7. CONCLUSIÓN	86
8. BIBLIOGRAFÍA.	89
9. ANEXOS	93

RESUMEN.

Respuesta de la glucemia en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa en el Centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.

Autores: Albavera Peña Juan de Dios*, Mendoza Torres Miguel Ángel**, Juárez Santiesteban María del Rayo***.

*Médico residente adscrito al servicio de medicina interna del hospital “Manuel Ávila Camacho”,

** Médico adscrito al servicio de gastroenterología del hospital “Manuel Ávila Camacho”,

***Médico adscrito al servicio de Alergólogo e Inmunólogo del hospital “Manuel Ávila Camacho”.

Correspondencia: juande_al@hotmail.com

Introducción: La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) continúa siendo un problema de salud pública siendo responsable de 71 millones de personas infectadas en el mundo y 400 mil muertes al año. En múltiples estudios se ha asociado a la infección crónica por VHC con el desarrollo de complicaciones extrahepáticas como la resistencia a la insulina, el incremento de los niveles glucémicos y a con la instauración de diabetes mellitus. No obstante, se ha demostrado que al llevar un tratamiento adecuado y lograr una respuesta viral sostenida, estos trastornos pueden mejorar. Con la introducción los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) en el 2011, se ha logrado mejores tasas de respuesta viral sostenida y con ello mejoría de los niveles glucémicos y de otros parámetros bioquímicos que resultan en un mejor pronóstico.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, analítico y unicéntrico; que tuvo como finalidad observar la relación que tiene el lograr una respuesta viral sostenida con los nuevos agentes antivirales de acción directa y los cambios en los niveles de glucosa. Se integraron todas aquellas personas mayores de 18 años con diagnóstico de infección crónica por VHC y que recibieron tratamientos con antivirales de acción directa, así como también quienes contaban con biometría hemática, química sanguínea, perfil

hepático y perfil de lípidos, en el Centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.

Resultados: Se incluyeron 319 pacientes. La edad media de edad fue de 55.84 años. El género femenino, representando 59.2% de la población total. Se encontró un IMC medio de 26.94 kg/m². El 30.7% de la población utilizó el esquema antiviral de acción directa Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir. El 21.3% de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus y 142 (44.5%) tuvieron el genotipo 1^a. Se encontró una glucosa en ayuno media al inicio del tratamiento de 106.85 mg/dl, mientras que al tener respuesta viral sostenida fue de 102.9 mg/dl; con una diferencia entre ambas de 3.95 mg/dl. Se determinó disminución significativa ($p=0.008$) entre glucosa al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida.

Conclusión: Se observó que los pacientes que lograban una respuesta viral sostenida mediante ADD mostraron mejoría significativa de la glucosa en ayuno. De igual manera se encontró mejoría de los parámetros de AST, ALT y fibrosis (determinados mediante métodos no invasivos como APRI y FIB-4). No se estableció correlación entre los niveles de glucosa tener una respuesta viral sostenida con los niveles de transaminasas ni con puntuación FIB-4.

Palabras clave: Palabras clave: Virus de hepatitis C, Antivirales de acción directa, Respuesta viral sostenida, Glucosa en ayuno.

1. INTRODUCCIÓN.

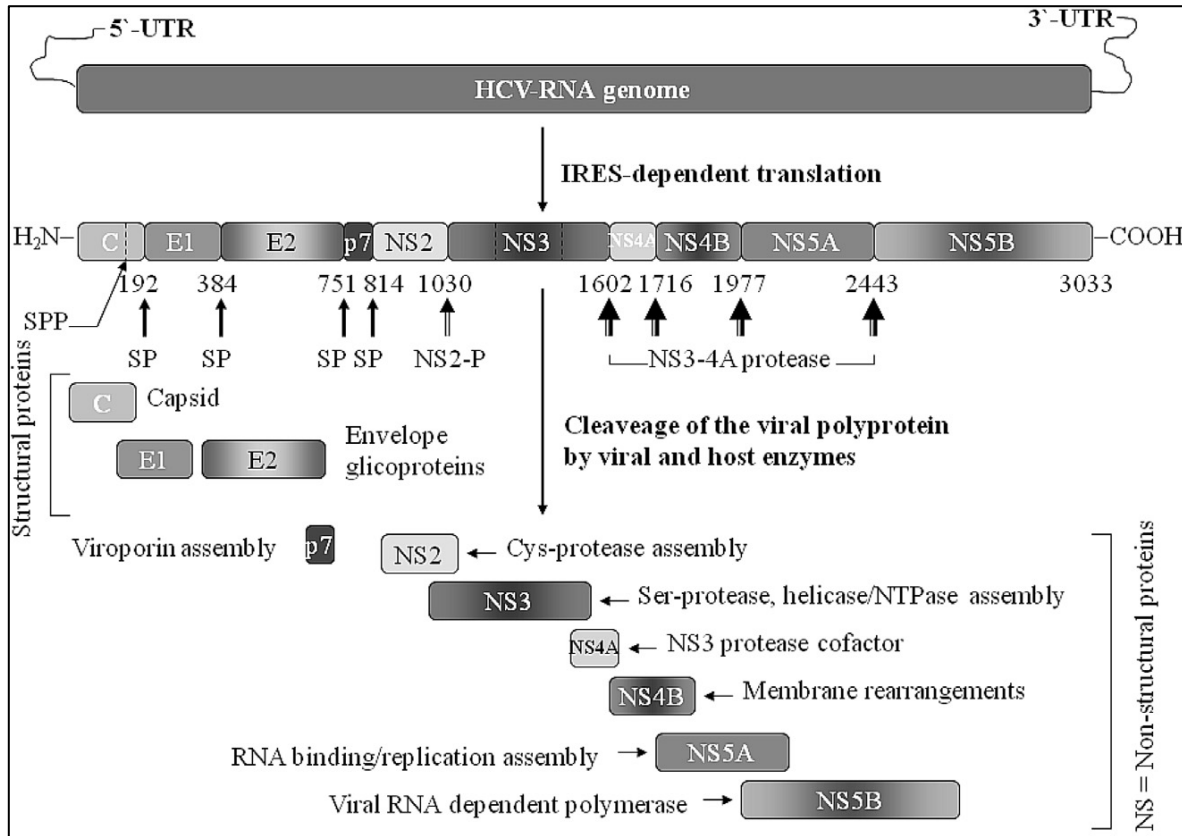
1.1. ANTECEDENTES GENERALES.

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus RNA monocatenario de cadena positiva perteneciente a la familia flaviviridae descubierto en 1988 y que se caracteriza por su alta heterogeneidad de secuencias (1,2). El virus consta de una nucleocápside que contiene el ARN viral rodeado por una capa protectora icosaédrica de proteínas, la cual a su vez se encuentra rodeada por una bicapa lipídica asociado a proteínas estructurales. El material genómico se encuentra constituido por un único marco de lectura abierto compuesto por aproximadamente 9024 a 9111 nucleótidos, siendo el genoma del virus el que determina dicho número. El material genético se encarga de codificar la producción de proteínas estructurales (proteínas C del núcleo, proteínas de la envoltura E1 y E2) como no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales son fundamentales en el proceso de infección. Dichas proteínas se encuentran correspondientemente codificadas en sentido N- terminal- C terminal. La cadena de ARN tiene un extremo 5` no codificante que contiene un sitio de entrada a ribosoma de la célula huésped, mientras que del otro extremo se encuentra una región 3` no codificante, la cual se divide entre regiones. Una de estas regiones se encuentra constituida por 98 nucleósidos los cuales parecen desempeñar un papel relevante en la replicación viral (2).

La proteína central participa en la formación de la nucleocápside que consta de tres dominios. Uno de ellos se encuentra asociado al ARN viral, el segundo dominio se une a la membrana del retículo endoplásmico como mitocondrial, y el tercer dominio actúa como una secuencia señal para la proteína de envoltura E1. Las glucoproteínas E1 y E2 participa en el proceso de unión durante la entrada viral. La proteína NS2 es una proteína esencial en la infección de VHC y que realiza una tarea catalítica de corta duración que cesa su actividad después de la escisión con NS3. La proteína NS4A, es un cofactor de la actividad proteasa de NS3. La proteasa NS3-NS4A cataliza la escisión de la poliproteína del VHC en las uniones NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A y NS5A/NS5B. El complejo NS3/NS4A, también

es capaz de antagonizar el factor regulador de interferón 3 dependiente de RNA, mediador vital de la inducción del interferón en la respuesta a una infección viral. La proteína NS4B desempeña su papel principal en la replicación y ensamblaje viral. La proteína NS5A es un factor que desempeña papel importante en la replicación viral, así como en la modulación de vías de señalización celular y resistencia al interferón. La proteína NS5B es importante para la replicación del RNA utilizando como plantilla el RNA viral y catalizando la polimerización de ribonucleósidos de trifosfato durante el proceso (figura 1) (2).

Figura 1: Transcripción de proteínas virales estructurales y no estructurales.



Obtenido de Eur J Med Chem; Mar 1; 165:225-249.

En la actualidad se han aislado 7 genotipos, los cuales se designan numéricamente del 1 al 7; así mismo estos se clasifican en subtipos, los cuales se identifican por letras. Uno de los aspectos importantes de conocer los genotipos y sus subtipos, es

que a través de ello se puede saber la prevalencia de los mismos y grupos etarios que más se ven afectados por cada uno de ellos. Por ejemplo, el genotipo 1 es el de mayor prevalencia a nivel mundial, siendo el subtipo 1b el que predomina en Europa y el 1A en EE.UU. Otra utilidad de conocer los genotipos es que a través de ellos se puede determinar la susceptibilidad de respuesta al tratamiento y el riesgo de resistencia al mismo (1).

El periodo de incubación del virus varia de 15-150 días. La etapa aguda se desarrolla el 50% de los pacientes infectados, de estos, el 70% de ellos no presentan sintomatología mientras que el 30% de quienes si los desarrollan pueden presentar hiporexia, dolor musculoesquelético, fiebre, etc. Cerca del 20% de las personas infectadas presentan resolución espontánea de la infección (1,2). La progresión a una infección crónica ocurre aproximadamente en tres cuartas partes de los casos, influenciada principalmente por el genotipo (1). La infección crónica promueve la persistencia de un proceso inflamatorio crónico que favorece el desarrollo de fibrosis hepática, la cual lleva al desarrollo de complicaciones hepáticas como la cirrosis (en 10-20% de los casos), teniendo un promedio de aparición a los 20-30 años posteriores a la primoinfección; así como también al desarrollo de carcinoma hepatocelular (1,3,4).

Hasta la década de 1990, las principales vías de transmisión las constituyeron: transfusiones de hemoderivados, procedimientos de inyecciones intravenosas y uso de drogas, siendo responsables de aproximadamente el 70% de los casos de VHC crónica vistos en nuestros tiempos (1). En la actualidad las causas más frecuentes de transmisión en países desarrollados lo constituyen la vía sexual, inhalación de cocaína (por el uso compartido de materiales para la actividad misma), historia de encarcelamiento, aplicación de tatuajes y acupuntura (3,5,6).

En el 2015 la organización mundial de la salud (OMS), a través del informe mundial de la hepatitis, estimó que la infección virémica por VHC ocurría en 71 millones de personas en el mundo y fue responsable de 400 mil muertes al año (7). Se estima que 160 millones de personas presentan infección crónica por VHC, representando 3% de la población global (8).

La prevalencia de infección crónica por VHC es especialmente alta en Asia central y Europa. La prevalencia en la unión europea es de 0.4-3.5%, siendo la región sur y este de la misma las que cuentan con las tasas más altas, mientras que en Europa occidental la prevalencia media es de 0.5% (1,7). Se estima que la replicación viral activa se encuentra en aproximadamente 70 millones de personas (9). Los 5 países con mayor prevalencia de infección crónica por VHC los constituyen: China (9.8 millones), Pakistán (7.8 millones), India (6.2 millones), Egipto (5.6 millones) y Rusia (4.7 millones). Los países con mayor prevalencia de infección por VHC debido al uso de drogas intravenosas los constituyen: China, Rusia y EE. UU (7). En América latina se ha reportado una prevalencia de 0.9% para la población general (0.8% - 1.4%). México es considerado como un país de baja prevalencia, reportándose en 1.4% (10).

El diagnóstico de Hepatitis C crónica se basa en la detección tanto de los anticuerpos del VHC (los cuales se detectan después de 4 a 10 semanas de la infección), del ARN del VHC (detectable 1 a 3 semanas después de contraer la infección) así como la presencia de signos de hepatitis (elevación de aminotransferasas) o histológicamente (1,2).

Además de las complicaciones ya mencionadas, también se ha descrito complicaciones extrahepáticas, las cuales se desarrollan hasta en tres cuartas partes de los pacientes con infección crónica por VHC. Estas incluyen trastornos inmunológicos, metabólicos y neoplásicos, cuyos principales representantes se encuentran: diabetes mellitus, resistencia a la insulina, crioglobulinemia, síndrome de Sjögren, liquen plano oral, linfoma no Hodgkin y otras neoplasias distintas al carcinoma hepatocelular como lo son el cáncer gástrico (9,11,12).

La diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno que se caracteriza por desarrollar resistencia a la insulina, alteración en el metabolismo de la glucosa a nivel hepático y defecto en la secreción de insulina (11). Se han publicado estudios desde 1996 en donde reportan a la diabetes mellitus tipo 2 como una de las manifestaciones extrahepáticas más asociadas a la infección crónica por VHC, encontrándose dicha manifestación en 15% de los pacientes, mientras que no se ha visto dicha

asociación en personas con infección por virus de la hepatitis B (VHB) (8,11,13,14). Uno de estos estudios relevantes es el NHABES III, donde se encontró que las personas mayores de 40 años presentaban 3 veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (15).

Dentro de otros factores que se han visto contribuyen como predictores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en paciente con infección crónica por VHC, se encuentra: específicamente ALT elevado, edad mayor de 55 años, IMC > 25 kg/m², el genotipo y el grado de fibrosis (8,9,11,16). Se cree que la manera mediante la cual la infección crónica por VHC lleva al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y trastornos de la glucosa, es a través de la inducción de resistencia a la insulina hepática por medio de la interferencia de señalización a la insulina. Esto se logra mediante la proteína central, ya que promueve la degradación proteosómica del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) e interfiere en el transporte de la glucosa hepática al alterar los canales GLUT2 (12,17). Otros mediadores inflamatorios favorecen la hiperglucemia mediante el desarrollo de resistencia a la insulina y la gluconeogénesis como lo son: el factor de necrosis tumoral, IL-6, la glucosa 6 fosfato y la resistina (11,17).

A pesar de que la resistencia a la insulina no es causa directa ni importante de muerte, si está implicada en el desarrollo de otras complicaciones que incrementan este riesgo. Dentro de los ejemplos más relevantes está el incremento del riesgo cardiovascular, de insuficiencia renal, infecciones y enfermedad por hígado graso no alcohólico. Por tales motivos los descontroles metabólicos toman tal importancia en este grupo de pacientes (9,12).

El síndrome metabólico, como las alteraciones de la glucosa también se han asociado con la severidad de la fibrosis como en su mayor velocidad de progresión (7,8). Los factores probados para progresión de la fibrosis son: edad temprana al momento de la infección, consumo crónico de alcohol, género masculino, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e inmunosupresión. El grado de fibrosis se evalúa mediante la toma de biopsia, sin embargo, existe métodos no invasivos para la estimación del grado de fibrosis. La elastografía transitoria es un

método no invasivo basado en ultrasonidos que utiliza la velocidad de la onda cortante para evaluar la rigidez del tejido hepático. No obstante, existen métodos no invasivos basadas en parámetros de laboratorio, como lo son APRI y FIB-4, escalas validadas que permiten una sensibilidad como especificidad apropiada para determinar el grado de fibrosis hepática. La escala APRI (también conocida como índice aspartato/ plaquetas) fue descrito por Wai y colaboradores en pacientes con infección crónica por VHC sin tratamiento previo. Esta escala tiene un alto valor predictivo negativo para cirrosis y fibrosis avanzada. Cuando se obtiene un área bajo la curva ≥ 0.77 se considera fibrosis significativa, mientras que >0.83 se considera cirrosis; sin embargo, la sensibilidad para detección de fibrosis F1 es baja (ver cuadro 1) (18, 19, 20).

El índice de fibrosis basado en 4 factores (FIB-4) fue desarrollado inicialmente en 2009 por Sterling y colaboradores para valorar el nivel de fibrosis en paciente con coinfección por virus de inmunodeficiencia humana como virus de hepatitis C y posteriormente validado para mono infectados (21). Este índice requirió de datos como edad del paciente y niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). Se definió que una puntuación < 1.45 como de exclusión para fibrosis avanzada, un puntaje entre 1.5 y 3.25 para fibrosis avanzada y > 3.25 para cirrosis, presentándose un área bajo la curva de 0.91; sensibilidad alrededor del 50% y especificidad del 80%, teniendo un valor predictivo negativo alto para descartar fibrosis significativa (ver cuadro 2) (20, 21, 22).

Cuadro 1. Capacidad predictiva de APRI según grado de fibrosis hepática.

	F1	F2	F3	F4
Sensibilidad.	44.4%	53.8%	64.7%	50%
Especificidad.	82.4%	79%	70%	92%

Valor predictivo negativo.	15.9%	51.1%	79.5%	91.5%
Valor predictivo positivo.	95.2%	80.6%	53.2%	52.4%

Obtenido de: Gastroenterol Hepatol. 2010; 33(6):425-32.

Cuadro 2. Capacidad predictiva de FIB 4 según el grado de fibrosis hepática.

	F1	F2	F3	F4
Sensibilidad.	56.1%	58.7%	54%	57.1%
Especificidad.	76.5%	71.9%	88.9%	86%
Valor predictivo negativo.	18.3%	51.9%	79.3%	92.4%
Valor predictivo positivo.	94.9%	77.1%	71.1%	40%

Obtenido de: Gastroenterol Hepatol. 2010; 33(6):425-32.

Como parte de la vigilancia en el tratamiento de la infección crónica por VHC es de gran importancia el término de “respuesta viral sostenida” definida como la ausencia

de RNA viral de VHC a las 12 y 24 semanas después de interrumpido un esquema de tratamiento (7).

El tratamiento contra la infección de VHC está dirigido a portadores con hepatitis aguda o crónica, así como también quienes cursan con cirrosis avanzada. En el año de 1991 se aprobó por la FDA (Food & Drugs Administration) el interferón α -2b (INF α -2b) para el tratamiento del VHC; sin embargo, las tasas de respuesta viral sostenida eran menores del 20% con efectos adversos significativos como astenia, adinamia, mialgias, trombocitopenia, neutropenia, etc. Para 1998 se realizó la combinación de INF α -2b con Ribavirina logrando incrementarse la tasa de respuesta viral sostenida alrededor de 38%. En 2002 se aprobó por la FDA la utilización de interferón pegilado (INF α -Peg) en el cual se le agregaba al INF α -2b una molécula de polietilenglicol, con lo cual se podían hacer aplicaciones de interferón de manera semanal (2,7). Hasta hace una década este esquema de tratamiento, durante un periodo que iba desde las 24 a las 48 semanas según el genotipo, fue el tratamiento de elección para la infección crónica de VHC obteniéndose tasas de respuesta viral sostenida entre el 40-80%, siendo el genotipo 1 el de menor tasa de éxito. En el 2011 la FDA aprobó el uso de Teleprevir y Boceprevir, agentes antivirales de acción directa (AAD) de primera generación dirigidos contra la serina proteasa NS3/4a, como parte del tratamiento en pacientes sin tratamiento previo o en quienes no habían logrado la respuesta viral sostenida con la terapia de INF α -Peg / ribavirina; lográndose así respuestas virales sostenidas alrededor del 95% junto con menores efectos adversos que las terapias previas (1,2,7,18).

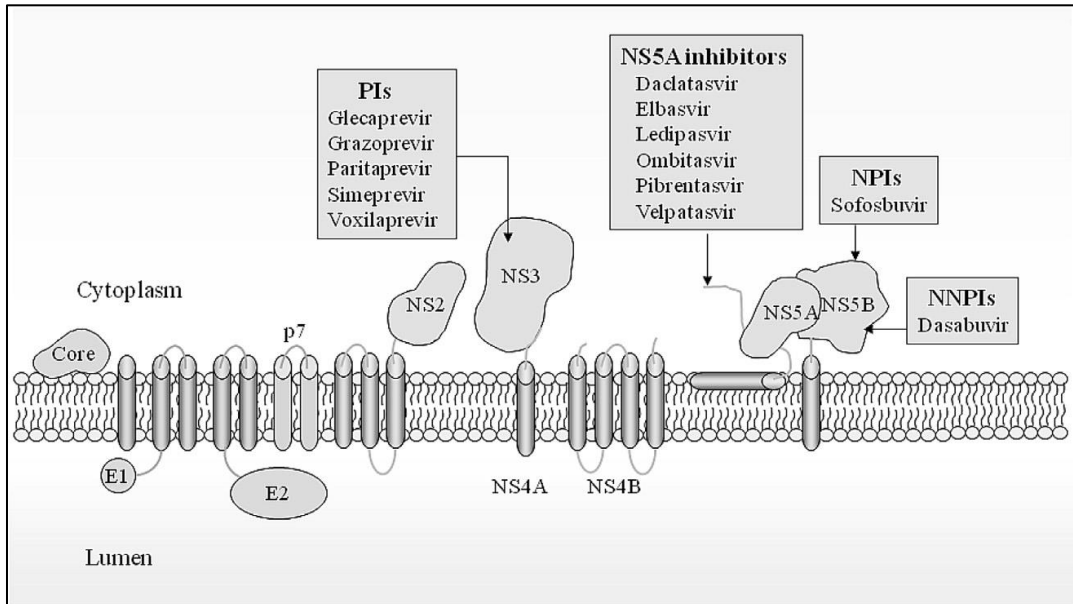
Los antivirales de acción directa que se encuentran para su uso se dividen en categorías según las dianas de acción (Ver Cuadro 3) y (Ver figura 2).

Cuadro 3. Agentes antivirales de acción directa y sus dianas de acción

Diana de acción	Medicamento(s)	Función
Inhibidores de la proteasa NS3.	Glecaprevir, Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir, Voxilaprevir.	Inhibir la enzima NS3/4 ^a para impedir la canalización de poliproteínas de VHC.
Inhibidores de la serina proteasa NS5A.	Daclatasvir, Elbasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Pibrentasvir, Velpatasvir.	Bloquean la síntesis de RNA de VHC en la etapa de biogénesis de la red membranosa.
Inhibidores de la polimerasa dependiente del RNA NS5B; (nucleósido).	Sofosbuvir.	Detiene la replicación viral al intervenir en la Transcripción de RNA mensajero.
Inhibidores de la polimerasa dependiente del RNA NS5B (no nucleósidos).	Dasabuvir.	Transcripción de RNA mensajero.

Obtenido de: Eur J Med Chem. 2019; 165:225-249.

Figura 2. Dianas moleculares de los Agentes antivirales directos.



Obtenido de Eur J Med Chem. 2019; 165:225-249.

Dado al riesgo de desarrollo de resistencias, no está permitido el uso exclusivo de los agentes antivirales de acción directa como monoterapia. Por tal motivo se pueden llevar esquemas de agentes de acción directa con interferón o sin este. Las terapias sin interferón deben componerse de 2 o 3 agentes de acción directa, con diferentes mecanismos de acción farmacológica, complementados con Ribavirina cuando es necesario. Algunos de los esquemas de manejo recomendados son: Simeprevir/ Sofosbuvir, Ledipasvir/ Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir (2).

A pesar de la alta tasa de éxito de estas terapias, 0.3-2.8% de los pacientes infectados han presentado farmacoresistencia. Por tal motivo, pacientes con terapias previas que han tenido falla al tratamiento se les debe realizar pruebas de resistencia. Dentro de los factores que se involucran en el desarrollo de esta situación se encuentran: la barrera genética del virus, la adherencia al tratamiento, la actividad de replicación viral, variabilidad genética del hospedador, por ejemplo,

los individuos con mutaciones Q80K tienen sensibilidad reducida a Asunaprevir y Paritaprevir (23, 24).

Desde el uso de los esquemas de tratamiento con interferón INF α -Pegilado, se ha observado efectos beneficios tanto a nivel hepático (como disminución de las puntuaciones de fibrosis) como extrahepático (7). Al igual que lo visto con los esquemas que incluían INF α .Peg, los esquemas con empleo exclusivo de antivirales de acción directa han demostrado beneficios como: disminución de la puntuación APRI y FIB-4, mejores resultados hallados por elastografía transitoria, menos eventos de descompensación hepática, reducción en los niveles de glucemia séricos, disminuir la resistencia a la insulina, así como también regresión de la diabetes mellitus tipo 2 (18).

Estudios recientes han logrado demostrar que al lograr una respuesta viral sostenida se puede obtener beneficios metabólicos como: mejorar los niveles de glucemia, disminuir la resistencia a la insulina e incluso lograr un efecto preventivo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, como se menciona por Cacoub et al (8,11,25). Aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya establecida y que han recibido tratamiento con agentes antivirales de acción directa con respuesta viral sostenida a las 12 semanas, se ha visto disminución de la HbA1c (alrededor de 0.5%) y de su glucosa en ayuno (alrededor de 20 mg/dl) (26,27). A pesar de ello los riesgos de morbimortalidad extrahepática aún son subestimados en diversas poblaciones (8).

Una de las observaciones relevantes durante la terapia llevada a cabo con INF α -Pegilado, es que aquellas personas con diabetes que presentaban descontrol glucémicos durante la terapia con este esquema de tratamiento desarrollaban una respuesta viral sostenida del 20%, mientras que en no diabéticos fue del 29%; por lo cual los controles glucémicos durante la terapia también han continuado siendo tema de interés en diversos estudios (7,11).

Por los motivos expuestos, las directrices de la AASL (American Association for the Study of Liver Diseases) y la EASL (European Association for the Study of the Liver)

estipulan como nuevo criterio para iniciar tratamiento inmediato, la presencia de manifestaciones extrahepáticas como lo es el descontrol glucémico o la resistencia a la insulina (11).

1.2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

El estudio realizado por Knober y colaboradores en el año 2000 se trató de un diseño de casos y controles, multicéntrico, aleatorizado; en donde se incluyeron 133 pacientes de diversas regiones de Europa, con la finalidad de investigar la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes con infección crónica por VHC. Se incluyeron 45 pacientes con diagnóstico de VHC confirmado por anticuerpos anti VHC, determinado por ELISA de 3ra generación, con un grupo control de 88 individuos con diagnóstico de VHB sin cirrosis. El grupo a estudiar presentaba un IMC $26 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ y una edad de 52 ± 12 años. El grupo control tenía un IMC de $25 \pm 4 \text{ kg/m}^2$ y tenían una edad promedio de 45 ± 15 años. Se determinó que el 33% de los pacientes con diagnóstico de VHC tenían diabetes posterior a la infección en comparación con 12% de los pacientes con diagnóstico de VHB, encontrándose significancia estadística en esta comparación ($P= 0.004$). Se concluyó que el 90% de las personas con VHC y trastorno de la glucosa estaban afectadas predominantemente por el genotipo 1b (28).

En el año 2000 se realizó un estudio por Mehta y colaboradores, tomando como partida la base de datos del NHANES III, el cual tuvo como objetivo determinar la prevalencia y asociación de infección por VHC con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Se trató de un estudio transversal, multivariado, multicéntrico mediante muestreo no probabilístico; representativo de la población en EE. UU, incluyéndose un total de 9841 personas. Del total de pacientes seleccionados, el 8.37 % ($n=1242$) tenían diabetes mellitus tipo 2, el 0.38% ($n=19$) tenían diabetes mellitus tipo 1 y 2.14% ($n=230$) eran anti-VHC positivo. Ninguno de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 eran anti VHC positivo. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en quienes tenían VHC en comparación a quienes no lo tenían, obteniendo un riesgo mayor en quienes tenían más de 40 años ([OR], 3.1 [95% CI, 1.0 a 9.3]).

Con tal estudio se concluyó que la infección por VHC se asocia con el desarrollo de diabetes mellitus 2 (29).

En 2009 se realizó una cohorte retrospectiva por Arase y colaboradores cuyo objetivo era evaluar la incidencia acumulada para el desarrollo de diabetes mellitus después del término del tratamiento con interferón en pacientes japoneses con infección crónica por VHC, así como determinar los factores asociados para el desarrollo de diabetes mellitus. En el estudio se integraron 2842, los cuales se les dio tratamiento con interferón o combinación con ribavirina. Durante un periodo medio de observación de 6.4 años, se encontró que 143 pacientes (102 hombres y 41 mujeres) desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 (razón de riesgo de 3.3, IC 95%, 2.06- 5.28; $p < 0.001$). De este número observado, el 37.1% ($n= 26$) tuvieron respuesta viral sostenida, mientras que el 62.9% ($n= 117$) no la desarrollaron (razón de riesgo de 2,73, IC 95%, 1.43- 3.37; $p < 0.001$). Se determinó que la tasa de respuesta acumulada fue de 3.6% a 5 años, 8% a 10 años y de 17% a 15 años. Además, en el mismo estudio, mediante análisis multivariado, se determinó que ciertos factores incrementan el riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus; dentro de estos se puede mencionar la edad mayor de 50 años, la cirrosis hepática y la prediabetes. Al final se determinó que, al lograr una respuesta viral sostenida, el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 se redijo en dos tercios en aquello que llevaron tratamiento con interferón (30).

Un estudio realizado por Mostafa y colaboradores en 2010, tuvo como objetivo la determinación de prevalencia de diabetes mellitus en quienes cursaban con infección crónica por VHC. Fue una cohorte en donde se incluyeron 1297 personas de las cuales 329 tenían infección crónica por VHC y el resto sin ella. Se encontró que en los pacientes con infección crónica por VHC presentaron elevación de la glucosa de ayuno, representado una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (Odds Ratio 1.35, 95% IC 1.06- 1.76) y mostrando significancia estadística ($p= 0.02$). De igual manera se observó una disminución en el colesterol LDL como triglicéridos. En conclusión, se determinó que aquellos pacientes con infección crónica por VHC tenían un riesgo mayor del doble a padecer diabetes mellitus (31).

En el 2014, Weidner y colaboradores, realizaron un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, llevándose a cabo entre marzo del 2013 a junio del 2016. Tuvo como objetivo principal determinar los cambios metabólicos hepáticos en quienes tuvieron una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa, acompañados o no de ribavirina. Se incluyeron pacientes tanto si tenían o no cirrosis y quienes habían tenido o no experiencia previa con algún régimen distinto a los antivirales de acción directa. En total se integraron 129 pacientes con una edad media de 56 años y un IMC medio de 26 kg/m². No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo ($p= 0.8827$) o IMC ($p=0.8847$). Se hallaron 5 genotipos distintos, predominando el tipo 1 sin subtipo ($n=203$), mientras que el segundo de mayor frecuencia lo integro el genotipo 1b ($n= 118$) y como tercero el 1a ($n= 71$). Todos los pacientes tenían respuesta viral sostenida al término del tratamiento y esta se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la glucosa en ayuno a las 12 semanas de haber logrado respuesta viral sostenida ($p < 0.0001$, $n=129$) como a las 24 semanas ($p < 0.0005$, $n=109$). A pesar de ello, en los seguimientos subsecuentes (a las 48 semanas de respuesta viral sostenida) los niveles de glucosa regresaron a su nivel basal (al momento de iniciado el tratamiento). Los cambios mostrados en la glucosa fueron más evidentes en quienes habían comenzado con una glucosa alterada o con diabetes mellitus tipo 2. La glucosa estaba alterada al inicio del tratamiento en el 17% de los pacientes y permaneció alterada en el 6% al tener respuesta viral sostenida ($p= 0.0017$). Se observó que, al disminuir los niveles de glucosa en la respuesta viral sostenida, también hubo disminución significativa en los niveles de AST ($p < 0.0001$; 81 a 33 UI/L) y de ALT ($p < 0.0001$; 106 a 37 UI/L) (15).

En 2016, Pavone y colaboradores, realizaron un estudio retrospectivo, cuyo objetivo principal era evaluar la respuesta glucemia en pacientes con diabetes mellitus e infección crónica por VHC y que recibieron antivirales de acción directa. Se tuvo una población total de estudio de 149 pacientes, de los cuales el 19% ($n=29$) estaban recibiendo regímenes libres de interferón, constituyéndose por Sofosbuvir + Ribavirina ($n=8$), Sofosbuvir + Simeprevir ($n=5$), Ledipasvir/ sofosbuvir + Daclatasvir con o sin Ribavirina ($n= 6$), Sofosbuvir + Daclatasvir con o sin Ribavirina ($n=6$),

Ombitasvir/ Paritaprevir/ rtonavir con o sin Dasabuvir (n= 4). La edad promedio fue de 59.2 años, predominando el sexo masculino (hombres 24; mujeres 5). Durante el seguimiento se encontró que la glucosa en ayuno disminuyó en promedio 52.8 mg/dl ($p= 0.007$), mientras que la hemoglobina glucosilada fue de 1.95% ($p= 0.021$). El 23% de los pacientes logro una reducción en el uso de medicamentos hipoglucemiantes. Los resultados en la disminución de niveles glucémicos fueron independientes al esquema de antivirales de acción directa utilizados; por tanto, esto hace concluir que el lograr una respuesta viral sostenida mediante la utilización de antivirales de acción directa se relaciona con disminución en los niveles séricos de glucosa, ya sea en glucosa de ayuno o mediante hemoglobina glucosilada (32).

En el año 2018 Li y colaboradores se encargaron de realizar un estudio observacional y multicéntrico en los EE. UU, con el fin de evaluar el impacto de la terapia con antivirales de acción directa en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2; evaluándose la incidencia de diabetes mellitus al haber logrado una respuesta viral sostenida a las 12 semanas. De igual manera, se determinó los factores de riesgo que contribuyen al establecimiento de diabetes mellitus. El estudio tuvo una duración de seguimiento de 3.7 años con una población estudiada de 5127 pacientes. De estos, el 73% (n=3748) logro una respuesta viral sostenida, de los cuales solo el 44% fue tratado con antivirales de acción directa. Se desarrolló diabetes mellitus en 530 casos (10.3%). La edad media de los pacientes fue de 59 años, el 60% de ellos eran hombres y de raza blanca. Después de un ajuste covariable, la respuesta viral sostenida redujo el riesgo de diabetes en un 21% (Odds ratio de 0.79, IC 95%, 0.65- 0.96; $p= 0.02$). Dentro de los factores de riesgo que se determinaron como contribuyentes para el desarrollo de diabetes mellitus, independiente a la respuesta viral sostenida, se encuentra el índice de masa corporal (IMC), hallándose que el tener un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ confiere un riesgo 4 veces mayor que el tener un $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$ (Odds ratio 3.6, IC 95%; 2.2- 5.95). De igual manera el ser de etnia afroamericana y asiáticos-americanos, confieren un riesgo 1.82- 1.75 (respecto a raza blanca), y en hispanos un riesgo del doble para desarrollar diabetes ($p= 0.08$). En conclusión, el lograr una respuesta viral sostenida

se asocia con menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus posterior a tratamiento (33).

En el 2020 Kiarepa A y colaboradores, desarrollo un estudio fase 3, unicéntrico, observacional y prospectivo; que tuvo como objetivo principal determinar el grado de calidad de vida en pacientes que llevaron tratamiento con antivirales de acción directa (ADD) y lograron una respuesta viral sostenida, específicamente en población con IMC igual o mayor a 25 kg/m². De igual manera, busco estudiar los cambios bioquímicos (transaminasas, perfil de lípidos y grado de fibrosis) en los pacientes y el estudio de los efectos inmunológicos asociados con ADD. El grupo de estudio lo conformaron 20 pacientes, evaluándose los pacientes 7 días previos al inicio del tratamiento y en dos ocasiones después del término del tratamiento (a los 126 y 143 días). Del total de la población, el 15% de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Los ADD utilizados fueron Sofosbuvir/ Ledipasvir, Sofosbuvir/ Ledipasvir/ Ribavirina y Glecaprevir/ Paritaprevir. Se evaluó los cambios glucémicos mediante pruebas de glucosa en ayuno y HbA1c (hemoglobina glucosilada), no hallando cambios significativos al lograr una respuesta viral sostenida; tampoco se observaron cambios significativos en los niveles de colesterol total y triglicéridos. También se estudió si había mejoría de la fibrosis después de una respuesta viral sostenida, evaluado con Fibroscan e índice de Forns (34).

Antecedentes específicos				
Título del estudio	Autor	Diseño del estudio	N	Resultados
Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with	Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A,	Casos y controles, multicéntrico	45 pacientes	33% de los pacientes desarrollaron diabetes

chronic hepatitis C virus infection	Fenakel G, Schattner A.	aleatorizado, (2000).		posterior a la infección.
Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States.	Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL.	Estudio Fase 3 transversal, multivariado, multicéntrico, (2000).	9841 pacientes	Del total de pacientes en el estudio, 8.37% (n= 1242) tenían diabetes mellitus tipo 2. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue mayor en quienes tenían VHC en relación con quienes no lo tenían (OR 3.1).
Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C.	Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, et al.	Cohorte, retrospectiva, (2009).	2842 pacientes.	Del total, 143 pacientes desarrollaron diabetes mellitus tipo 2. 37.1% desarrollaron RVS mientras que 62.9% no lo hicieron (RR

				2.73, IC 95%, 1.43-3.37; p< 0.001)
Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors.	Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godslan I, et al.	Cohorte unicéntrico, retrospectivo, (2010).	1297 pacientes	329 pacientes (25.37%) que tenían infección crónica por VHC, desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 (OR 1.35, p=0.02).
Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents.	Pavone P, Tieghi T, D'ettore G, Litchner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al.	Estudio fase 3, retrospectivo, multicéntrico, (2016)	149 pacientes.	Durante el seguimiento la glucosa de ayuno disminuyó 52.8 mg/dl (p= 0.007). La disminución de los niveles de glucemia fue independiente al esquema antiviral utilizado.

<p>Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C</p>	<p>Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, Burgermeister E, Teufel A, Ebert MPA, et al.</p>	<p>Estudio fase 3, cohorte, observacional, retrospectivo, unicéntrico, (2018).</p>	<p>281 pacientes</p>	<p>Se observó que una reducción significativa de la glucosa a las 12 semanas del tratamiento con antivirales de acción directa ($p < 0.0001$), manteniéndose el efecto hasta las 24 semanas ($p < 0.0005$).</p>
<p>Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States.</p>	<p>Li J, Zhang T, Gordon SC, Rupp LB, Trudeau S, Holmberg SD, et al.</p>	<p>Estudio fase 3, observacional, retrospectivo, multicéntrico, (2018).</p>	<p>5127 pacientes.</p>	<p>Del total, 3748 tuvieron respuesta viral sostenida, solo el 44 % ($n=1642$) fueron tratados con ADD. 530 pacientes (10.3%) desarrollo diabetes mellitus.</p>

OBJETIVO GENERAL.

Analizar los cambios glucémicos en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C que han sido tratados con agentes antivirales de acción directa en el Centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho”, del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar los datos demográficos de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa.
- Determinar el IMC de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C tratados con antivirales de acción directa.
- Analizar la población con infección crónica por virus de hepatitis C que tiene diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de recibir antivirales de acción directa.
- Analizar la glucosa en ayunas al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- Analizar la glucosa en ayunas de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C al lograr respuesta viral sostenida (a las 12 semanas del inicio del tratamiento) con antivirales de acción directa.
- Analizar la glucosa en ayunas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección crónica por virus de hepatitis C al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.
- Analizar la glucosa en ayunas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infección crónica por virus de hepatitis C al lograr respuesta viral sostenida (a las 12 semanas del inicio del tratamiento) con antivirales de acción directa.

- Especificar el genotipo de virus de hepatitis C asociado con mejor respuesta glucémica después de lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.
- Determinar el mejor antiviral de acción directa que se asocia a favorecer la glucosa en ayuno después de haber logrado una respuesta viral sostenida en los pacientes con infección crónica con virus de hepatitis C.
- Analizar la relación entre los niveles de transaminasas y los niveles de glucemia, al inicio del tratamiento con agentes antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica de virus de hepatitis C.
- Analizar la relación entre los niveles de transaminasas y los niveles de glucemia, al lograr una respuesta viral sostenida (las 12 semanas del inicio de tratamiento) con agentes antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- Determinar el grado de fibrosis hepática mediante las puntuaciones APRI y FIB-4 antes del inicio del tratamiento con los agentes antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- Determinar el grado de fibrosis hepática mediante las puntuaciones APRI y FIB-4 al lograr una respuesta viral sostenida (12 semanas de iniciado el tratamiento) con agentes antivirales de acción directa en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- Analizar el grado de fibrosis hepática mediante la puntuación FIB-4 en relación a los niveles de glucosa en ayunas al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- Analizar el grado de fibrosis hepática mediante la puntuación FIB-4 en relación a los niveles de glucosa en ayunas al lograr una respuesta viral sostenida (las 12 semanas de tratamiento) con antivirales de acción directa en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), es una de las instituciones públicas más importantes a nivel nacional, encargado de atender aproximadamente el 60% de la población nacional. El Centro Médico Nacional de especialidades “Manuel Ávila Camacho” del IMSS en Puebla, es un hospital de tercer nivel que funge como centro de referencia para el tratamiento de pacientes con enfermedades hepáticas infecciosas de la región suroeste del país.

Previamente, los regímenes de tratamiento se basaron en el uso de Interferón pegilado, sin embargo, a partir del 2017 se comenzó el uso de antivirales de acción directa como Sofosbuvir/ Ledipasvir u Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir/ Desabuvir, tanto en cirróticos como en no cirróticos, con o sin tratamiento previo, obteniéndose respuesta viral sostenida del 97.5%, mientras que 0.83% no respondieron.

A pesar de que se han hecho estudios enfocados en ver la respuesta viral sostenida en pacientes que han llevado estos regímenes con antivirales de acción directa, no se ha descrito la asociación entre estas respuestas virológicas con la respuesta metabólica de los pacientes tratados. Esto tiene implicaciones beneficiosas para los pacientes atendidos en nuestra población como en otros centros médicos del país, ya que con ello se puede lograr determinar si estos esquemas de tratamiento pueden mejorar el perfil metabólico, disminuir la progresión de la fibrosis y disminuir el riesgo cardiovascular, con lo cual se puede reducir el número de hospitalizaciones por complicaciones, el uso de medicamentos antidiabéticos utilizados; y de esta manera verse impactado en la reducción de costos presupuestales.

Pregunta de investigación

¿Existe mejoría en los niveles de glucosa en los pacientes con infección crónica por VHC que son tratados con antivirales de acción directa?

3. JUSTIFICACIÓN.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C continúa siendo un problema importante de salud a nivel mundial, ya que es responsable de afectar con infección crónica al 3% de la población mundial y de 400,000 muertes al año por algunas de sus complicaciones.

Los trastornos metabólicos en pacientes con infección crónica por VHC, son de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes dentro de las que se incluyen: la resistencia a la insulina, alteraciones de la glucosa en ayuno y diabetes mellitus. Esto lleva a un alto riesgo cardiovascular y progresión rápida de la enfermedad hepática.

Con la introducción de los nuevos agentes antivirales de acción directa, se han visto cambios metabólicos beneficios como: disminución de los valores de glucemia y de resistencia a la insulina, después de haber logrado una respuesta viral sostenida a las 12 semanas, con lo cual se favorece a reducir el grado de fibrosis como el riesgo cardiovascular.

Si bien en otros estudios se ha observado que el tratamiento con antivirales de acción directa ha mejorado el perfil metabólico como la resistencia a la insulina de los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus previa a la infección o durante la misma, así como también el grado de fibrosis hepática, no hay registros de estudios realizados en población mexicana.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, unicéntrico y homodémico.

Pacientes: Se seleccionaron pacientes que acudieron a la clínica de hepatitis del servicio de gastroenterología en el centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho” del IMSS Puebla, con diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C y que lograron una respuesta viral sostenida recibieron tratamiento con antivirales de acción directa durante el periodo de enero del 2017 a septiembre del 2020.

Criterios de inclusión: Se determinó como criterios de inclusión los siguientes: edad igual o superior a 18 años, género masculino o femenino con diagnóstico serológico de infección crónica por virus de hepatitis C mediante técnica de PCR, carga viral al inicio del tratamiento como al tener respuesta viral sostenida (a las 12 semanas de iniciado el tratamiento), contar con genotipo viral; contar con glucosa en ayuno, niveles de transaminasas, perfil de lípidos y biometría hemática completa al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa así como al lograr respuesta viral sostenida.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes con infección por virus de hepatitis B, hepatitis E o hepatitis D; así mismo quienes tenían diagnóstico de hepatocarcinoma, embarazadas, quienes llevaban tratamiento esteroideo o inmunosupresor, quienes tuvieran antecedente de trastorno neuropsiquiátrico y también quienes hubieran llevado tratamiento con antivirales de acción directa previo al estudio actual.

Criterios de eliminación: Se eliminaron del estudio quienes tuvieron infección concomitante por SARS-Cov2 durante el tratamiento o posterior al mismo, quienes no cumplan con los estudios de laboratorio requeridos y en quienes no se logró una respuesta viral sostenida después del tratamiento con antivirales de acción directa.

Instrumentos: Los recursos humanos utilizados fueron el personal médico y técnico de laboratorio que labora en el centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho”. Los recursos físicos lo constituyeron los expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora e impresora.

Procedimiento: El estudio se llevó a cabo dentro de las instalaciones del Centro Médico de Especialidades “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro social Puebla dentro del periodo de septiembre del 2020 a noviembre del 2021. Los objetivos específicos incluidos fueron la identificación de las características sociodemográfica de la población en estudio, determinar el índice de masa corporal, analizar la glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, especificar el genotipo con el cual se logró mejor glucosa en ayuno después de la respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa, determinar cuáles antivirales de acción directa se asociaron con mejor respuesta a la glucemia, analizar la relación entre los niveles de transaminasas y la glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al haber logrado una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa,

Análisis estadístico: Se utilizó pruebas de dispersión como de tendencia central para el análisis de las variables cualitativas y cuantitativas. Para el análisis de la relación de las variables al inicio y al final del tratamiento (al tener respuesta viral sostenida), primero se estudió la curva de normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov con reforzamiento de Lilliefors. Si se hallaba una $p\text{-value} < 0.05$ se determinaba no normalidad de los datos, optándose por pruebas no paramétricas de muestras pareadas; mientras que si se determinaba una $p \geq 0.05$ se establecía como con normalidad decidiéndose el uso de pruebas paramétricas. Para el análisis de la relación entre glucosa en ayuno al inicio y al final del tratamiento en los pacientes diabéticos se encontró $p > 0.05$, realizándose análisis con prueba de T pareada. En el resto de las comparativas (glucosa en ayuno para población total, AST, ALT, colesterol total, triglicéridos, APRI y FIB-4) se encontró una $p < 0.05$, por lo que se decidió análisis de los datos con prueba de Wilcoxon. Para valorar la relación entre la glucosa y los esquemas de tratamiento

empleado así como con los genotipos virales, se utilizó prueba exacta de Fisher para muestras independientes estableciéndose como una relación significativa si el valor de p era < 0.05 . Para el análisis de la relación entre las variables de glucosa con: AST, ALT, y FIB-4; se usó prueba de correlación de Pearson, estableciendo que si la p era < 0.05 , existía correlación entre las variables.

Aspectos éticos: Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, determinándose como estudio de investigación sin riesgo dado que se ha desarrollado en base a la revisión de expedientes clínicos, no haciéndose intervención que condicionara modificaciones en el tratamiento establecido por el médico tratante.

La investigación se desarrolló con base a los principios éticos para la investigación de la declaración de Helsinki de 1983, llevando a cabo una investigación bibliográfica y revisión de expedientes clínicos sin poner en riesgo la calidad de vida ni la confidencialidad de los pacientes, haciéndose uso únicamente de la información contenida en la historia clínica, notas de evolución y resultados de laboratorio contenidos en el expediente clínico.

Los resultados hallados en el estudio fueron utilizados únicamente con fines científicos de investigación, conservándose en todo momento el anonimato de los pacientes.

5. RESULTADOS

El estudio fue realizado en el hospital centro médico de especialidades “Manuel Ávila Camacho” del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla. La muestra poblacional que cumplieron con todos los criterios de inclusión fue de 319 pacientes.

Para el análisis demográfico se utilizó las variables de edad y género.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

Edad de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C (VHC).

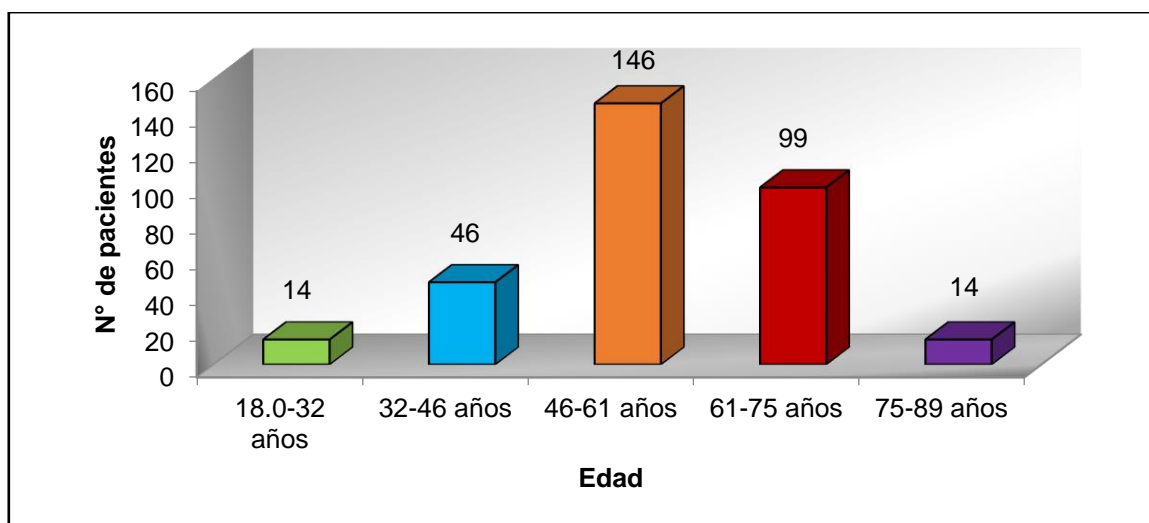
La edad media fue de 55.84 años, encontrándose que la persona de menor edad fue de 18 años mientras que la de mayor edad fue de 89 años. Se encontró una desviación estándar de 11.9 con una varianza de 141.62. El grupo de edad predominante fue de 46- 60 años (Ver Tabla 1 y gráfica 1).

Tabla 1. Edad de los pacientes con respuesta viral sostenida después del tratamiento con antivirales de acción directa.

Número de Pacientes	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Varianza	Mínimo	Máximo
319	55.84	56	59	11.9	21.3	141.62	18	89

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 1. Distribución de los pacientes por grupos de edad.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GÉNERO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.

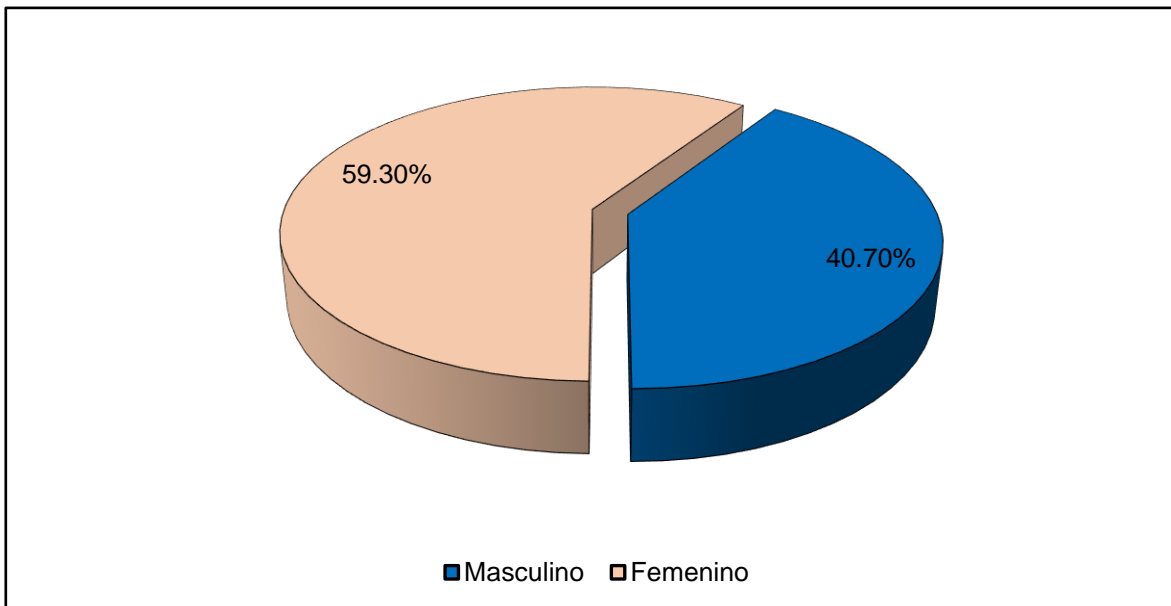
La mayoría de la población fue del género femenino, representando 59.2% (n= 189), mientras que el género masculino fue del 40.7% (n= 130) de la muestra poblacional estudiada. (ver tabla 2 y gráfica 2)

Tabla 2. Género de los pacientes con respuesta viral sostenida después de tratamiento con antivirales de acción directa según por género.

Género	Proporción	Porcentaje (%)	Razón	Tasa	Error de muestreo	Intervalo de confianza
Femenino n=189.	0.592	59.2%	1.45	145	2.75	64.59<59.2<53.8
Masculino N=130.	0.407	40.7	0.68	68	2.75	46.09<4.07<35.3

Fuente: hoja de recolección de dato.

Gráfica 2: Distribución porcentual por género.



Fuente: hoja de recolección de datos.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.

Del total de la población de estudio (n=319) se encontró una media de 26.94 kg/m² con una desviación estándar general de 4.39. Se dividió a la población por grupos según su IMC encontrando una persona en el grupo con índice menor a 18.5 Kg/m², con media de 18.37 kg/m² (insuficiencia ponderal); 115 personas en el grupo entre 18.5-24.9 Kg/m², reportándose una media de 22.65 kg/m² (normal); 130 pacientes tenían IMC entre 25-29.9 Kg/m², con una media de 27.37 kg/m² (sobrepeso); 58 pacientes conformaron el grupo entre 30-34.9 Kg/m², encontrándose una media de 31.8 kg/m² (Obesidad GI); 12 personas conformaron el grupo entre 35-40 Kg/m², con media de 36.75 kg/m² (Obesidad Grado II); y 3 personas conformaron el grupo con IMC igual o mayor a 40 Kg/m², con un IMC media de 42.54 Kg/m² (Obesidad III) (Ver tabla 3).

Más de la mitad de la población estudiada estaba conformado por quienes tenían entre 25-29.9 kg/m² y 18.5-24.9 Kg/m² representando el 40.75% y 36.05% respectivamente (Ver Gráfica 3).

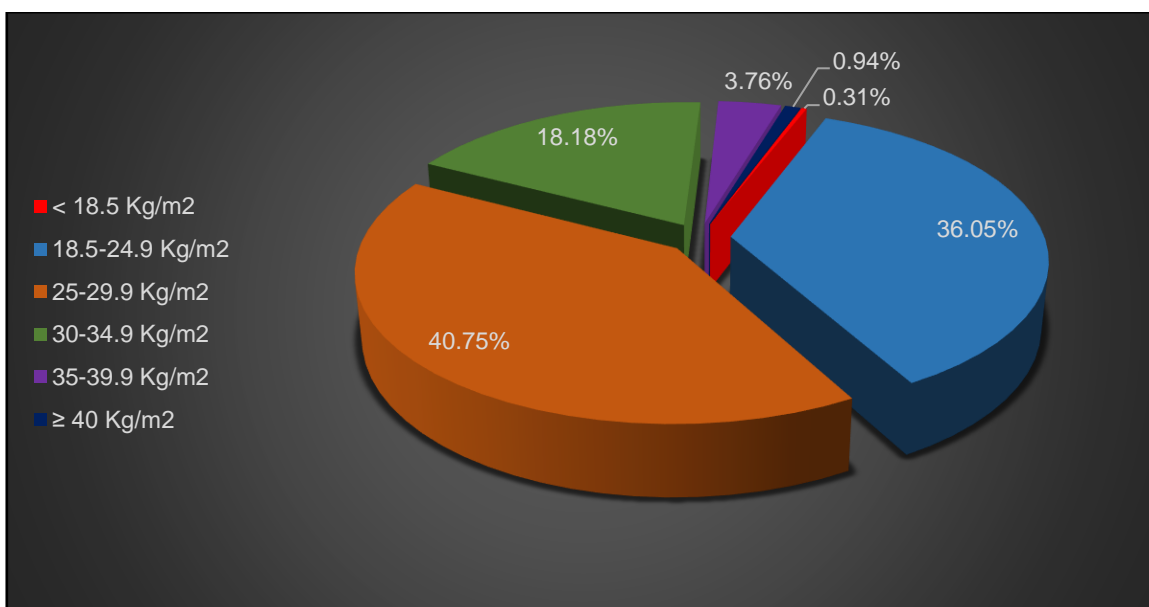
Tabla 3. Índice de masa corporal en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

	N	Porcentaje (%)	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
IMC de pacientes con infección crónica por VHC	319	100	26.94	26.6	19.31	4.39	16.3
< 18.5 Kg/m²	1	0.31	18.37	18.37	0	0	0
18.5-24.9 Kg/m²	115	36.05	22.65	22.72	2.36	1.53	6.77
25-29.9 Kg/m²	130	40.75	27.37	27.4	1.98	1.4	5.14
30-34.9 Kg/m²	58	18.18	31.8	31.63	1.88	1.37	4.34
35-39.9 Kg/m²	12	3.76	36.75	36.43	1.29	1.13	3.09
≥ 40 Kg/m²	3	0.94	42.54	42.8	5.73	2.39	5.63

Abreviatura: IMC (Índice de masa corporal), VHC (virus de hepatitis C).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 3. Distribución porcentual de la población de estudio según su IMC.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA UTILIZADOS COMO TERAPIA CONTRA VHC.

Se utilizaron 6 esquemas de tratamiento con antivirales de acción directa, siendo Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/ Dasabuvir el de mayor uso representando el 30.7%, seguido por Sofosbuvir/ Ledipasvir con un 18.1%; mientras que el de menor frecuencia fue el de Ombitasvir/ ritonavir/Dasabuvir/Paritaprevir/Ribavirina con 0.6% (ver Tabla 4 y gráfica 4).

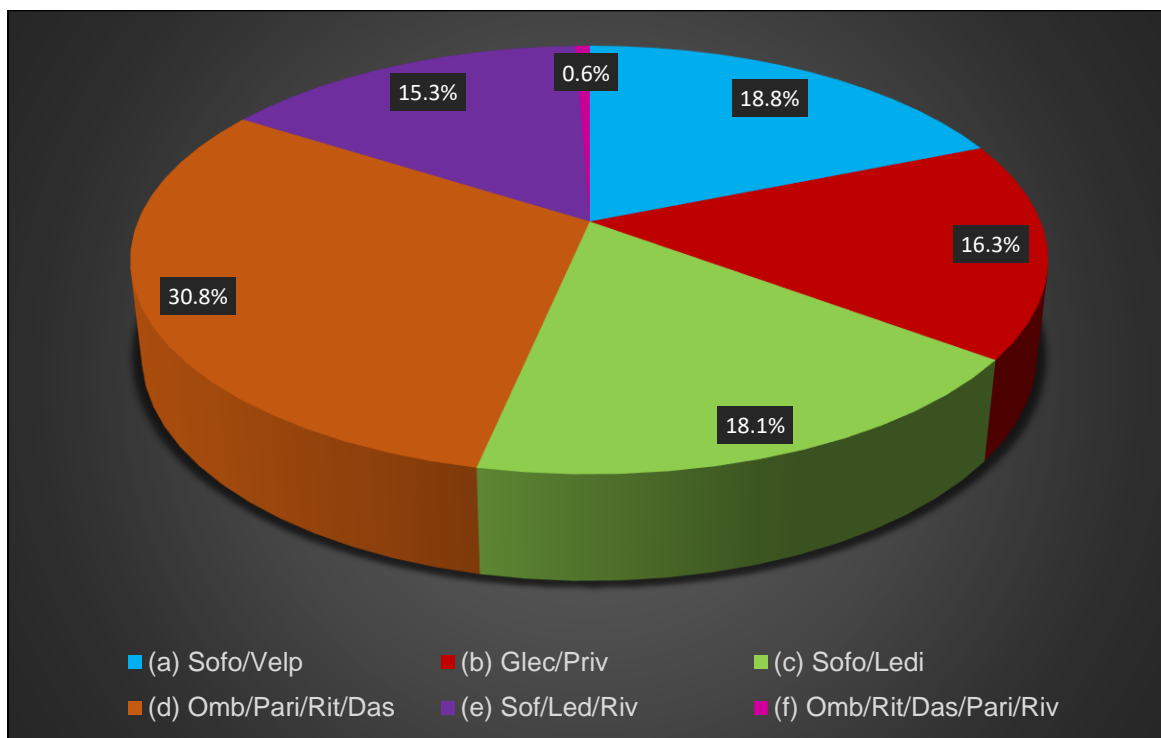
Tabla 4. Esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con infección crónica por VHC.

Esquema de tratamiento	Proporción	Porcentaje. (%)	Razón	Tasa	Error de muestreo	intervalo de confianza
Sof/Velp. (n= 60)	0.188	18.8	1.153 1.034 0.612 1.224 30	11.53 10.54 6.12 12.24 300	2.187	16.8<18.8<20.9
Glec/Priv. (n= 52)	0.163	16.3	0.866 0.896 0.530 1.061 26	8.66 8.96 5.30 10.61 260	2.067	14.23<16.3<18.3
Sof/Ledi. (n= 58)	0.181	18.1	0.966 1.115 0.591 1.183 29	9.66 11.15 5.91 11.83 290	2.15	15.95<18.1<20.2
Omb/Pari/Rit/Das. (n= 98)	0.307	30.7	1.633 1.884 1.689 2 49	16.33 18.84 16.89 20 490	2.582	28.12<30.7<33.2
Sof/Led/Riv. (n= 49)	0.153	15.3	0.816 0.942 0.844 0.5 24.5	8.16 9.42 8.44 5 245	2.015	13.28<15.3<17.3
Omb/Rit/Das/Pari/Riv. (n= 2)	0.006	0.6	0.033 0.038 0.034 0.020 0.040	0.33 0.38 0.34 0.20 0.40	0.431	0.169<0.6<1.03

Abreviaturas: Sof (Sofosbuvir), Vel (Velpatasvir), Led (Ledipasvir), Pari (Paritaprevir), Rit (Ritonavir), Das (Dasabuvir), Rib (Ribavirina).

Fuente: Hoja de recolección de datos

Gráfica 4. Representación porcentual de los esquemas antivirales de acción directa utilizados.



Abreviaturas: Sof (Sofosbuvir), Vel (Velpatasvir), Led (Ledipasvir), Pari (Paritaprevir), Rit (Ritonavir), Das (Dasabuvir), Riv (Ribavirina).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

POBLACIÓN CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C Y CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS.

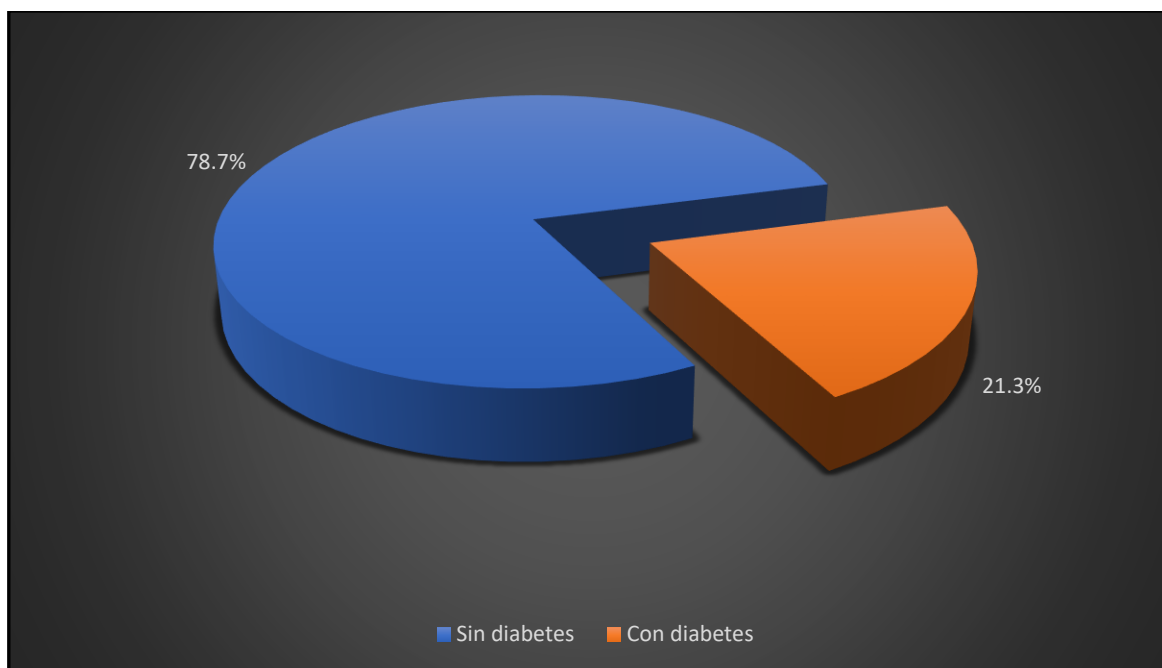
Se encontró que el 78.6% de los pacientes integrados en el estudio (n= 251) no tenían antecedentes de diabetes mellitus tipo 2; mientras que el 21.3% de los pacientes (n= 68) tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 al iniciar el tratamiento (Ver tabla 5 y gráfica 5).

Tabla 5. Población de estudio según la presencia de diabetes mellitus.

Diabético	Proporción	Porcentaje (%)	Razón	Tasa	Error de muestreo	Intervalo de confianza
Sin diabetes (251)	0.786	78.7	3.69	36.9	5.27	73.33<78.6<83.87
Con diabetes (n=68)	0.213	21.3	0.27	2.7	5.25	16.05<21.3<26.55

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 5. Distribucion de la poblacion total al inicio del tratamiento según la presencia de diabetes mellitus.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GLUCOSA AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se encontró que para la población general estudiada antes del tratamiento estos tenían una glucosa en ayuno media de 106.85 mg/dl. Quiénes tenían glucosa igual o menor de 99 mg/ dl (n= 187) presentaban una glucemia media de 87.54 mg/dl. Quienes tenían glucosa igual o mayor a 100, pero menor a 126 mg/ dl (n=86) presentaron una media de 108.03 mg/dl. Los que presentaban glucosas iguales o superiores a 126 mg/dl (n=46) tenían una media de 183.19 mg/dl (Tabla 6, gráfica 6).

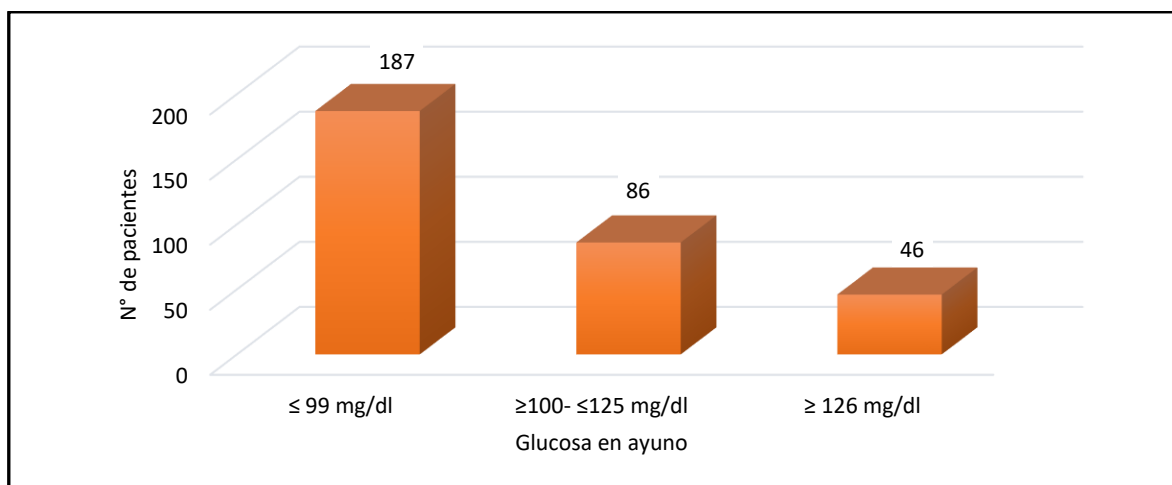
Tabla 6. Niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar
Glucosa en ayuno de los pacientes al inicio de tratamiento con ADD	319	106.85	96	1585.99	39.82
≤ 99 mg/dl	187	87.54	89	98.43	9.92
≥100- ≤125 mg/dl	86	108.03	107	35.84	5.98
≥ 126 mg/dl	46	183.19	164	3222.78	56.76

Abreviación: ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 6. Distribución por grupos de la población según su nivel de glucosa de ayuno al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.



Abreviación: ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

GLUCOSA AL TENER RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

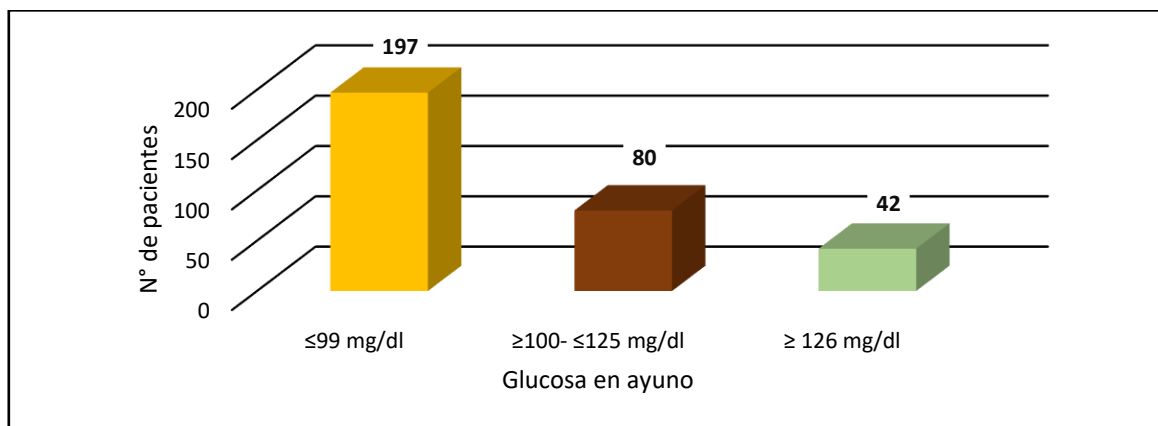
Al término del tratamiento, y lograda la respuesta viral sostenida, se encontró una media de 102.9 mg/dl en la población general con una desviación estándar de 33.88. Se observó en 197 pacientes glucosa igual o inferior a 99 mg/dl con una media de 87.70 mg/dl, mostrando desviación estándar de 8.02; 80 pacientes lograron niveles de glucosa en ayuno igual o mayor de 100 pero inferior a 126 mg/dl con una media de 107.62 mg/dl y desviación estándar de 6.28; y 42 pacientes tuvieron glucosa igual o superior de 126 mg/dl con media de 165.23 mg/dl y desviación estándar de 58.18 (Ver tabla 7 y Gráfica 7).

Tabla 7. Parámetros glucémicos en pacientes que tuvieron respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar
Glucosa en ayuno de los pacientes con respuesta viral sostenida	319	102.9	94	1147.96	33.88
≤99 mg/dl	197	87.70	89	64.44	8.02
≥100- ≤125 mg/dl	80	107.62	106	39.45	6.28
≥ 126 mg/dl	42	165.23	145.5	3385.94	58.18

Fuente: Obtenido de hoja de recolección de datos.

Gráfica 7. Distribución por grupos según los niveles de glucosa en ayuno después de una respuesta viral sostenida.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GLUCOSA AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA.

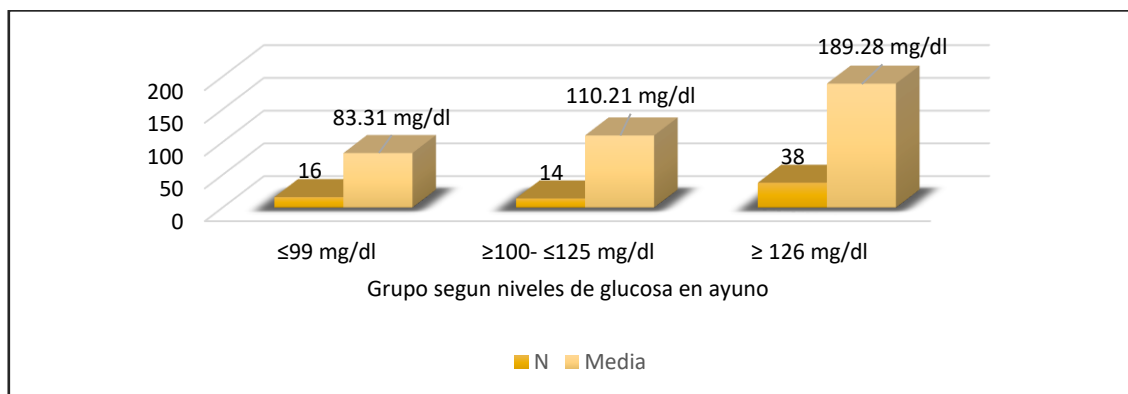
La población diabética (n = 68) tuvo una glucosa media al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa de 148.07 mg/dl, con mediana de 133 mg/dl, desviación estándar de 65.09 y varianza de 4237.293. Se encontró que 16 pacientes tenían glucosa en ayuno igual o inferior a 99 mg/dl con una media de 83.31 mg/dl y una desviación estándar de 11.75; 14 pacientes tuvieron igual o más de 100 mg/dl, pero menos de 126 mg/dl, hallándose con glucosa en ayuno media de 110.21 mg/dl y desviación estándar de 5.78; por último 38 pacientes tuvieron 126 o más mg/dl con una glucosa en ayuno media de 189.28 mg/dl y desviación estándar de 59.2 (Ver tabla 8 y gráfica 8).

Tabla 8. Parámetros glucémicos en pacientes diabéticos al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar
Glucosa en ayuno de los pacientes diabéticos al iniciar tratamiento	68	148.07	133	4237.293	65.09
≤99 mg/dl	16	83.31	85	138.22	11.75
≥100- ≤125 mg/dl	14	110.21	109	32.95	5.78
≥ 126 mg/dl	38	189.28	171	3504.69	59.2

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 8. Distribución por grupos según los niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GLUCOSA AL TENER RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES ACCIÓN DIRECTA EN POBLACIÓN DIABETICA.

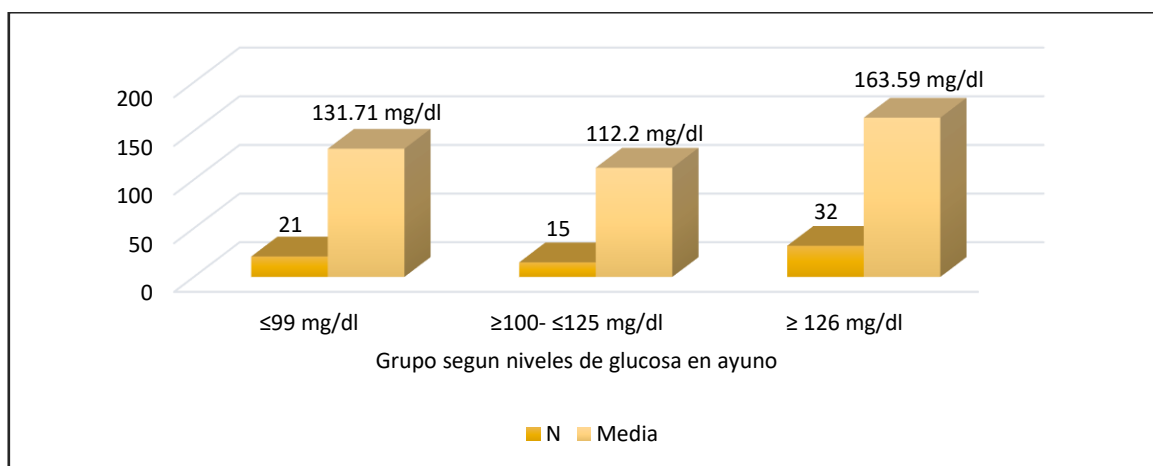
Los pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus (n = 68) al lograr una respuesta viral sostenida con ADD, mostraron glucosa en ayuno media de 128.66 mg/dl, con mediana de 121 mg/dl y desviación estándar de 46.32. Se encontró que 21 pacientes tenían glucosa en ayuno igual o inferior a 99 mg/dl con media de 131.71 mg/dl y desviación estándar de 78.17; 15 pacientes tuvieron igual o más de 100 mg/dl, pero menos de 126 mg/dl, hallándose con glucosa en ayuno media de 112.2 mg/dl y desviación estándar de 7.67; por último 32 pacientes tuvieron 126 o más mg/dl con una glucosa en ayuno media de 163.59 mg/dl y desviación estándar de 44.44 (Ver tabla 9 y gráfica 9).

Tabla 9. Parámetros glucémicos en pacientes diabéticos al lograr respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar
Glucosa en ayuno de los pacientes diabéticos al lograr respuesta viral sostenida	68	128.66	121	2146.07	46.32
≤99 mg/dl	21	131.71	104	6110.71	78.17
≥100- ≤125 mg/dl	15	112.2	112	58.88	7.67
≥ 126 mg/dl	32	163.59	150	1975.79	44.44

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 9. Distribución por grupos según los niveles de glucosa en ayuno al lograr respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GENOTIPO DE LA POBLACIÓN CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.

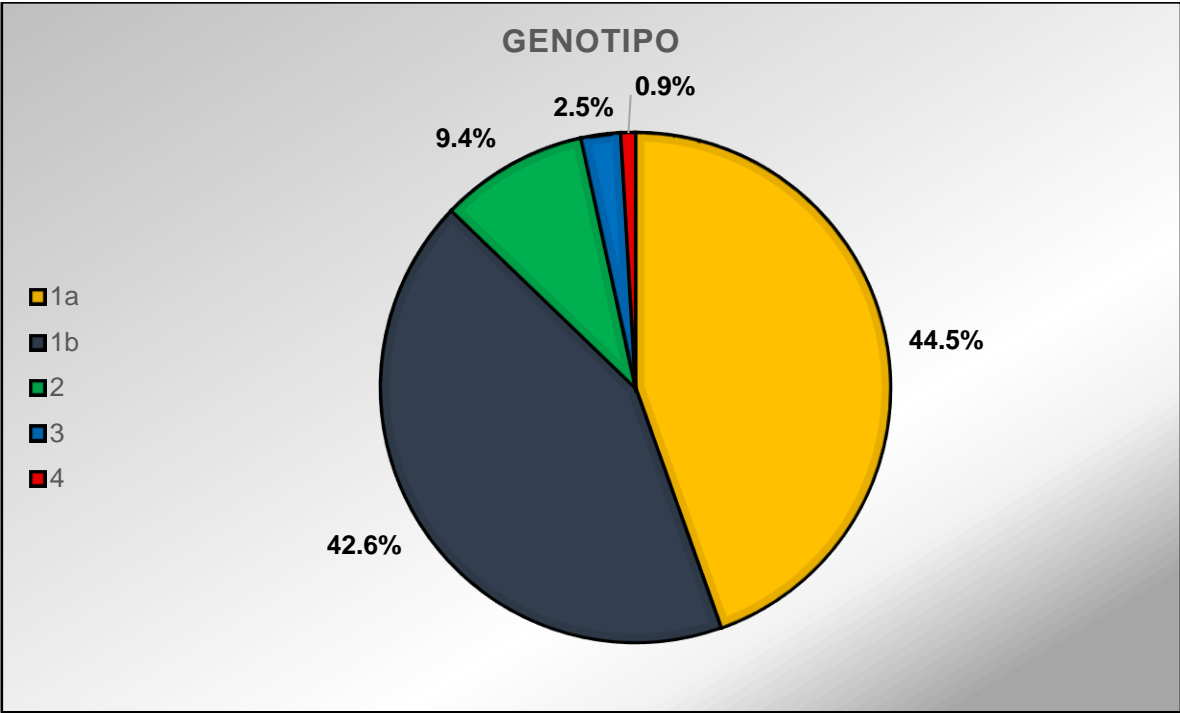
Se logró identificar 4 genotipos, uno de ellos (genotipo 1), con su subtipo para hacer un total de 5 grupos. De los 319 pacientes (n=319), 142 (44.5%) tuvieron el genotipo 1a, 136 (42.6%) el genotipo 1b, 30 (9.4%) el genotipo 2, 8 pacientes el genotipo 3 (2.5% y 3 (0.9%) el genotipo 4 (Ver tabla 10 y Gráfica 10).

Tabla 10. Genotipo viral en la población con infección crónica por virus de hepatitis C.

Genotipo	Proporción.	Porcentaje (%)	Razón.	Tasa.	Error de desviación.	índice de confianza
1a (n=142)	0.445	44.5	1.044 4.733 17.75 47.33	10.44 47.33 177.5 473.3	2.782	41.718<44.5<47.282
1b (n=136)	0.426	42.6	0.957 4.533 17 47.33	9.57 45.33 170 473.3	2.68	39.92<42.6<48.28
2 (n=30)	0.094	9.4	0.211 0.220 3.75 10	2.11 2.20 37.5 100	1.633	7.767<9.4<11.033
3 (n=8)	0.025	2.5	0.056 9.058 0.266 2.66	0.56 0.58 2.66 26.66	0.874	1.626<2.5<3.374
4 (n=3)	0.009	0.9	0.021 0.022 0.1 0.375	0.21 0.22 1 3.75	0.528	0.372<0.9<1.428

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 10. Distribucion porcentual según el genotipo de la población con infección crónica por VHC.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE AST AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se encontró que los pacientes al inicio del tratamiento presentaban una AST media de 84.66 UI/L. Del total de la población (n=319); el 37.3% de los pacientes (n=119) tenían igual o menos de 50 UI/L, con una media de 34.72 UI/L y desviación estándar de 10.28; el 54.5% de los pacientes (n=174) tenían entre 51 y 150 UI/L, con una media de 83.42 UI/L y una desviación estándar de 25.32; y el 8.2% de los pacientes (n=26) pacientes tenían niveles iguales o superiores a 151 UI/L, con una media de 321.11 UI/L y desviación estándar de 599.93 (Ver tabla 11 y Gráfica 11).

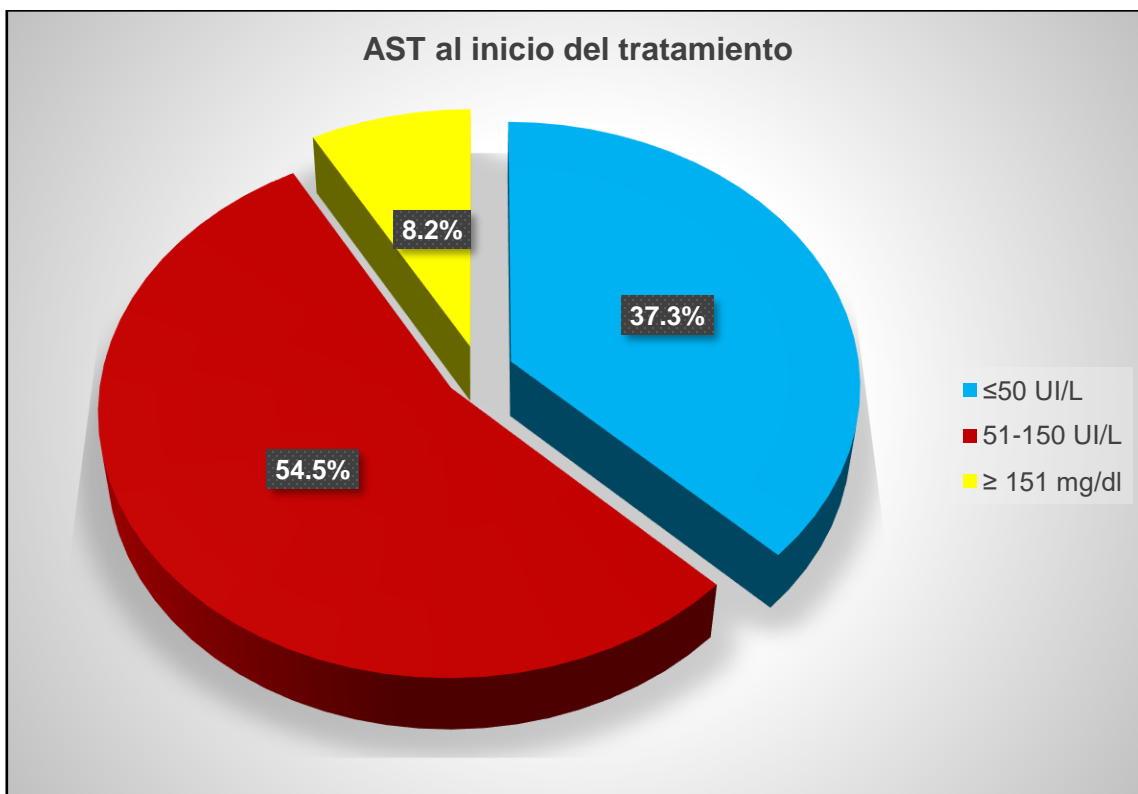
Tabla 11. Niveles de AST al inicio de tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de AST de los pacientes al inicio del tratamiento con ADD	319	84.66	60	34188.92	184.9	218.39
≤50 UI/L	119	34.72	37	105.77	10.28	29.62
51-150 UI/L	174	83.42	77	641.31	25.32	30.33
≥ 151 UI/L	26	321.11	180	359918.58	599.93	186.87

Abreviaturas: AST (Aspartato aminotransferasa), ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 11. Distribución porcentual de pacientes según niveles de AST al inicio del tratamiento.



Abreviaturas: AST (Aspartato aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE AST AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se observó que los pacientes con respuesta viral sostenida (n=319) tenían niveles de AST media de 34.79 UI/L con una desviación estándar de 19.49. Del total de la población; el 86.5% de los pacientes (n=276) tenían nivel igual o menor de 50 UI/L, con una media de 29.38 UI/L y una desviación estándar de 9.93; el 12.9% de los pacientes (n=41) tenían entre 51 y 150 UI/L, con una media de 64.61 UI/L y una desviación estándar de 17.45; y solo el 0.6% de los pacientes (n= 2) tuvieron más de 151 UI/L, con una media de 170 UI/L y una desviación estándar de 66.62 (Ver tabla 12 y gráfica 12).

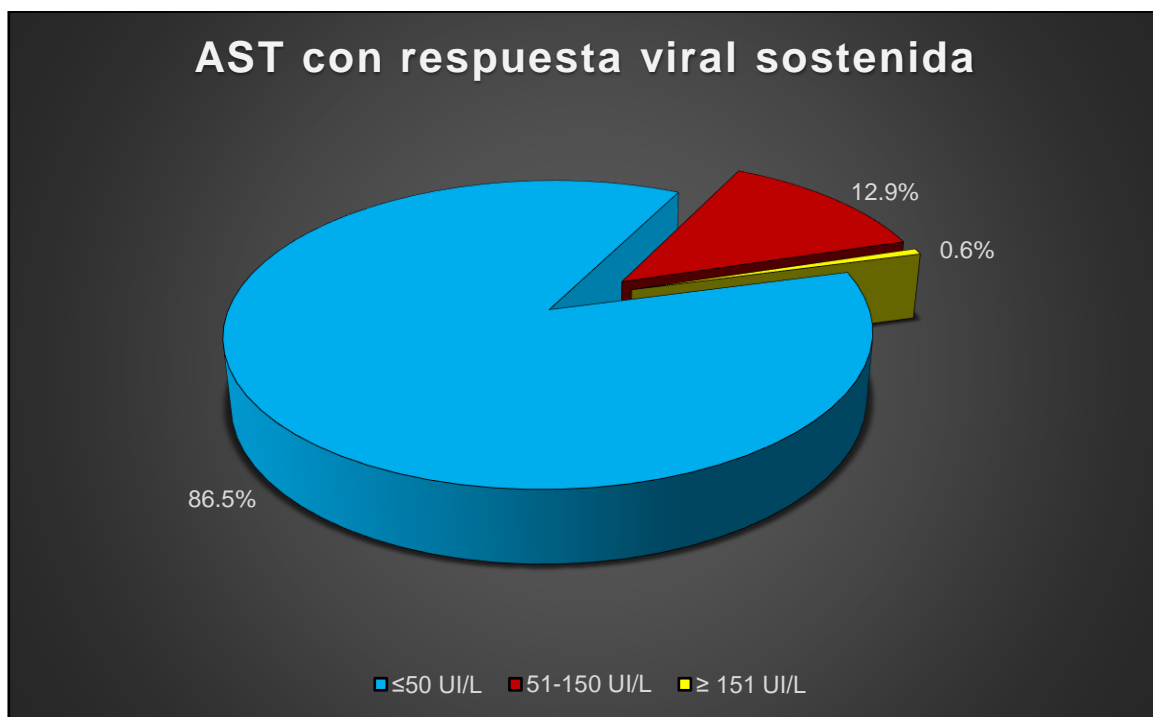
Tabla 12. Niveles de AST al haber logrado respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de AST de los pacientes con RVS	319	34.79	31	380.17	19.49	56.03
≤50 UI/L	276	29.38	29	98.64	9.93	33.79
51-150 UI/L	41	64.61	58	304.64	17.45	27.01
≥ 151 UI/L	2	170	170	512	66.62	13.31

Abreviaturas: AST (Aspartato aminotransferasa), RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: Obtenido de hoja de recolección de datos.

Gráfica 12. Representación porcentual de pacientes según sus niveles de AST al tener respuesta viral sostenida.



Abreviaturas: AST (Aspartato aminotransferasa).

Fuente: Obtenido de hoja de recolección de datos.

NIVELES DE ALT AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

La población total estudiada (n= 319), tuvo una media de ALT de 75.93 UI/L con desviación estándar de 106.53. Del total, el 43.6 % de los pacientes (n=139) tenían nivel igual o menor de 50 UI/L, con una media de 32.46 UI/L y una desviación estándar de 11.14; el 48.6% de los pacientes (n=155) tenían entre 51 y 150 UI/L, con una media de 81.65 UI/L y una desviación estándar de 23.77; y el 7.8% de los pacientes (n=25) presentaban niveles igual o mayor de 151 UI/L, con una media de 282.16 UI/L y desviación estándar de 300.98 (Ver tabla 13 y Gráfica 13).

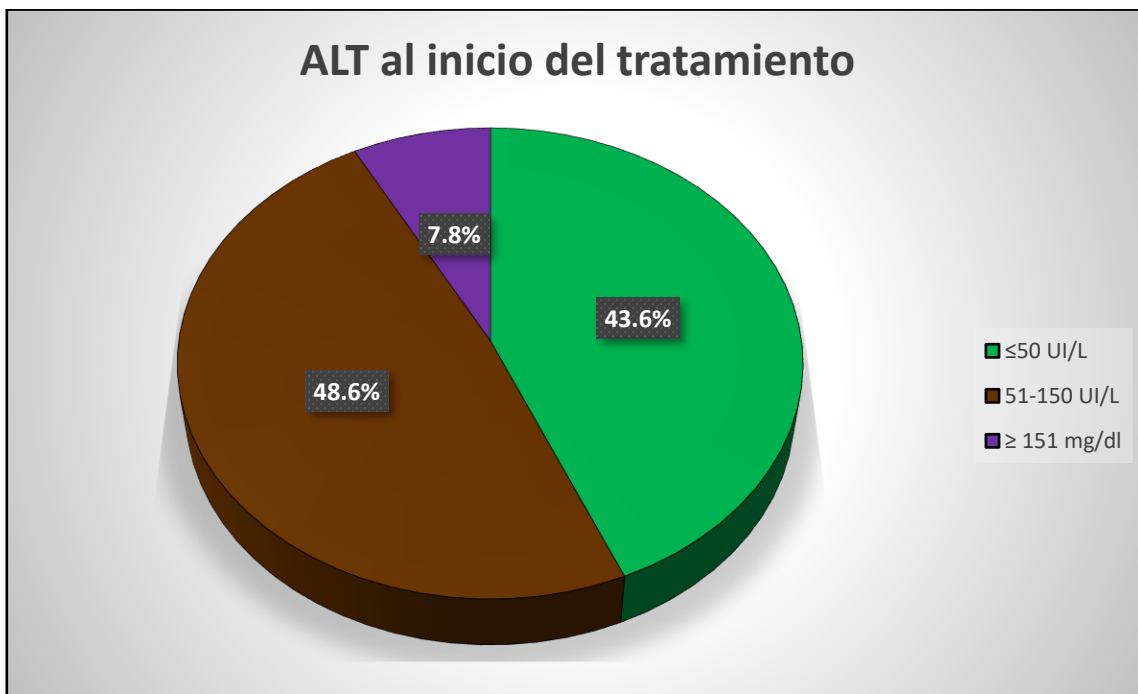
Tabla 13. Niveles de ALT al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de ALT de los pacientes al inicio del tratamiento con ADD	319	75.93	56	11350.34	106.53	140.3
≤50 UI/L	139	32.46	34	124.17	11.14	34.32
51-150 UI/L	155	81.65	78	565.22	23.77	29.11
≥ 151 UI/L	25	282.16	174	90592.89	300.98	106.61

Abreviaturas: ALT (Alanina aminotransferasa), ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 13. Distribución porcentual de paciente según los niveles de ALT al inicio del tratamiento.



Abreviaturas: ALT (Alanina aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE ALT AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se observó que los pacientes al lograr una respuesta viral sostenida tenían ALT media de 27.12 UI/L, con una desviación estándar de 18.01. El 91.8% de los pacientes (n=293) tenían nivel igual o menor de 50 UI/L con media de 22.89 UI/L y una desviación estándar de 9.41; el 7.8% de los pacientes (n=25) presentaban una media de 71.6 UI/L, con desviación estándar de 16.53; y solo el 0.3% (n=1) tenía una media de 154 UI/L (ver tabla 14 y gráfica 14).

Tabla 14. Niveles de ALT al haber logrado respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de ALT de los pacientes con RVS	319	27.12	22	324.68	18.01	66.43
≤50 UI/L	293	22.89	21	88.68	9.41	41.13
51-150 UI/L	25	71.6	66	273.41	16.53	20.09
≥ 151 UI/L	1	154	154	0	0	0

Abreviaturas: ALT (Alanina aminotransferasa), RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: Obtenido de hoja de recolección de datos.

Gráfica 14. Representación porcentual de pacientes según sus niveles de ALT al lograr respuesta viral sostenida.



Abreviaturas: ALT (Alanina aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE COLESTEROL AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se calculó que los pacientes tenían una media de 144.31 mg/dl de colesterol con una desviación estándar de 34.07. Se determinó que 303 pacientes tenían menos de 200 mg/dl de colesterol total con una media de 140.01 mg/dl y desviación estándar de 28.88; mientras que 16 pacientes contaban con 200 mg/l o más, con una media de 226.06 y desviación estándar de 17.66 (Ver tabla 15 y gráfica 15).

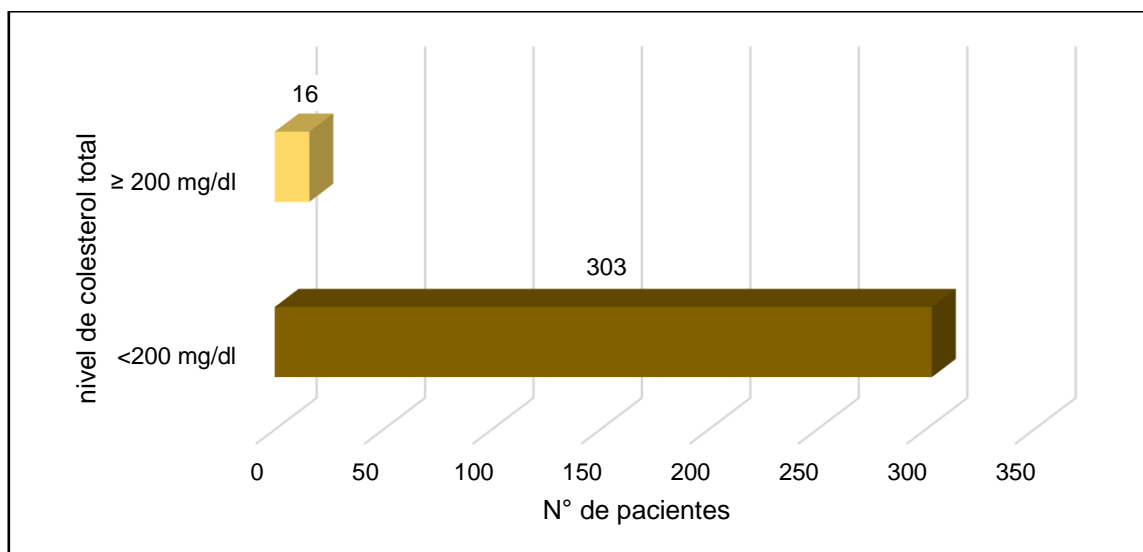
Tabla 15. Niveles de colesterol total en la población de estudio al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de Variación
Niveles de colesterol en pacientes al inicio de terapia con ADD	319	144.31	144	1161.01	34.07	23.6
<200 mg/dl	303	140.01	141	834.42	28.88	20.63
≥ 200 mg/dl	16	226.06	226.5	312.19	17.66	7.81

Abreviatura: ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfica 15. Poblacion según el nivel de colesterol al inicio del tratamiento con antivirales de accion directa.



Fuente: hoja de recolección de datos.

NIVELES DE COLESTEROL AL LOGRAR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

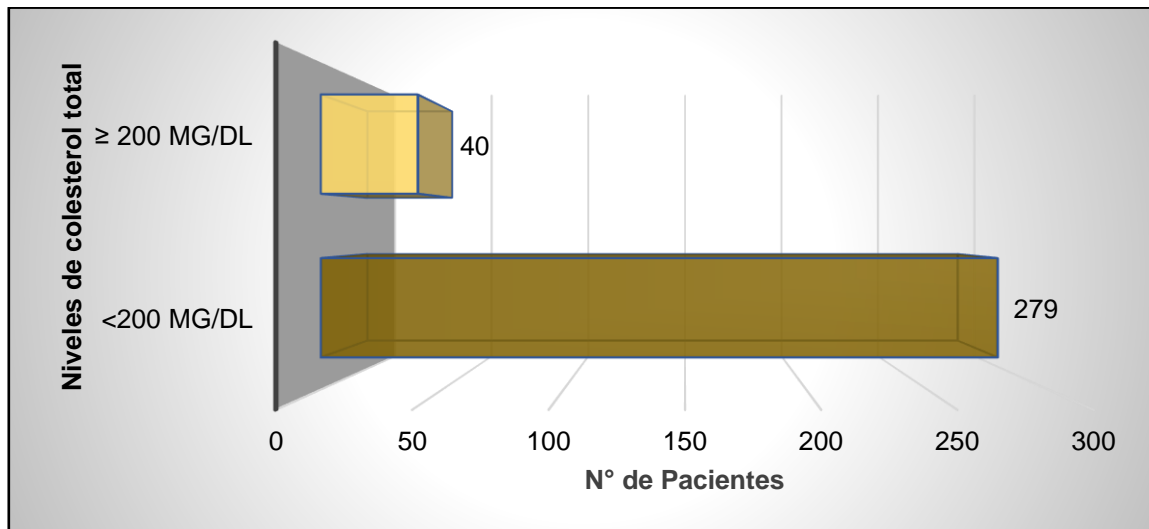
Los 319 pacientes con respuesta viral sostenida presentaron una media de 155.14 mg/dl con una desviación estándar de 38.01. Del total, 279 pacientes tenían colesterol menor a 200 mg/dl, con una media de 145.67 mg/dl y desviación estándar de 29.57; mientras que 40 pacientes tenían valores iguales o superiores a 200 mg/dl con media de 221.17 mg/dl y desviación estándar de 20.63 (Ver Tabla 16, gráfica 16).

Tabla 16. Niveles de colesterol total en pacientes que lograron respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de colesterol con respuesta viral sostenida	319	155.14	154	1444.13	38.01	24.49
<200 mg/dl	279	145.67	149	874.85	29.57	20.3
≥ 200 mg/dl	40	221.17	216.5	425.78	20.63	9.32

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 16. Población agrupada según los niveles de colesterol total después de la respuesta viral sostenida.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Los pacientes que iniciaron tratamiento (n=319) cursaban con un valor de triglicéridos medio de 123 mg/dl y desviación estándar de 91.09. Del total que lo conformaban, 242 tenían niveles inferiores a 150 mg/dl con una media de 92.29 mg/dl y desviación estándar de 25.55; mientras tanto, 77 pacientes tenían valores iguales o superiores a 150 mg/dl, con media de 219.53 mg/dl y desviación estándar de 142.15 (Ver tabla 17 y gráfica 17).

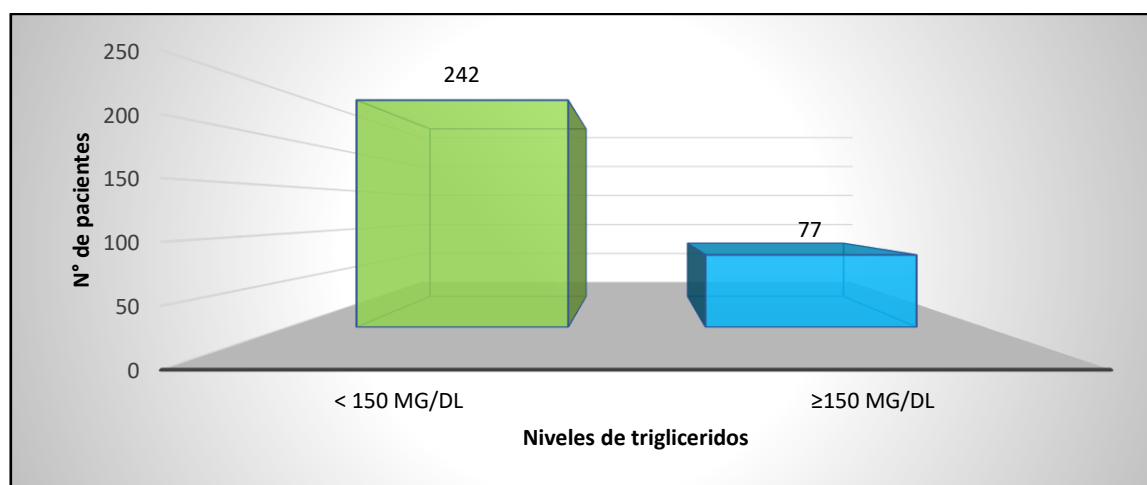
Tabla 17. Niveles de triglicéridos al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Niveles de triglicéridos en pacientes al inicio de terapia con ADD	319	123.01	104	8298.49	91.09	74.05
< 150 mg/dl	242	92.29	90	653.13	25.55	27.68
≥150 mg/dl	77	219.53	181	20208.83	142.15	64.75

Abreviatura: ADD (antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 17. Población según el nivel de triglicéridos al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

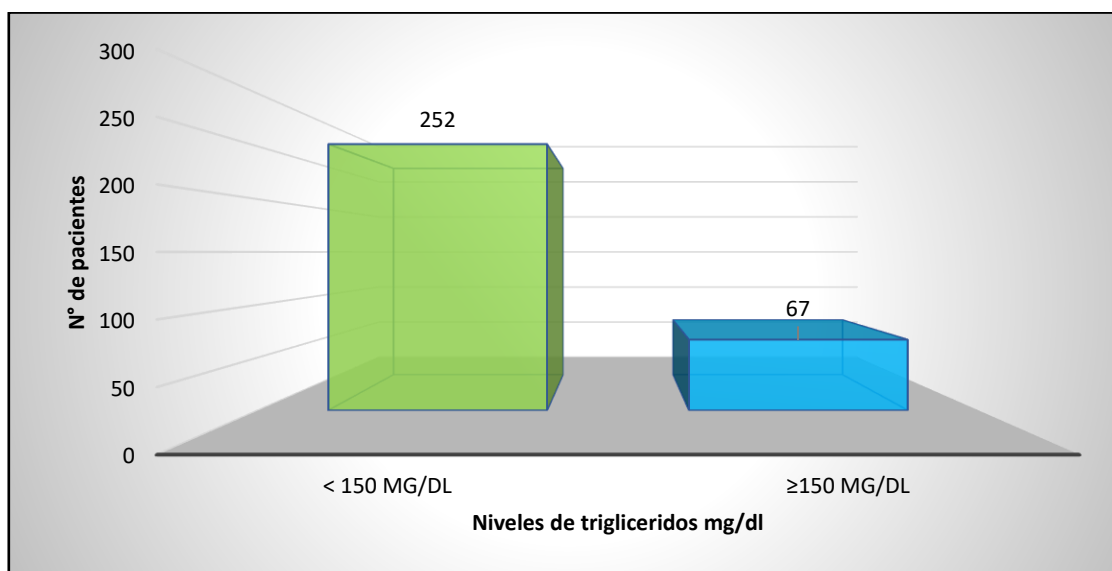
Los que lograron una respuesta viral sostenida presentaban una media de 123.01 mg/dl y desviación estándar de 91.09. De los 319 pacientes que conformaron el grupo; 252 mostraban niveles inferiores a 150 mg/dl, con una media de 89.05 mg/dl y una desviación estándar de 28.29; mientras que los que tenían niveles iguales o superiores a 150 mg/dl estaba conformado por 67 personas, con una media de 207.98 mg/dl y desviación estándar de 61.61(Ver tabla 18 y gráfica 18).

Tabla 18. Niveles de triglicéridos al tener respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de Variación
Niveles de triglicéridos con respuesta viral sostenida	319	123.01	104	8298.49	91.09	74.05
< 150 mg/dl	252	89.05	84	800.63	28.29	31.77
≥150 mg/dl	67	207.98	187	3796.98	61.61	29.62

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 18. Población según el nivel de triglicéridos con respuesta viral sostenida.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

VALORES DE APRI AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se determinó la puntuación APRI en los 319 pacientes al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa, hallándose una puntuación media de 2.25 puntos con desviación estándar de 2.71.

Se clasificó en 3 grupos; el primero con puntuaciones < a 0.5 (representativa de F1) la cual estaba formada por 52 pacientes, con una puntuación media de 0.31; el segundo grupo estaba formado por quienes tenían de 0.5- a 1.5 puntos (representativa de F2), el cual estaba conformado por 114 pacientes, encontrándose una puntuación media de 0.9; mientras que el último grupo estaba conformado por los que tenían puntuaciones mayores a 1.5 (representativa de F3-4), integrado por 153 pacientes con una puntuación media de 3.93 puntos (Ver tabla 19 y gráfica 19).

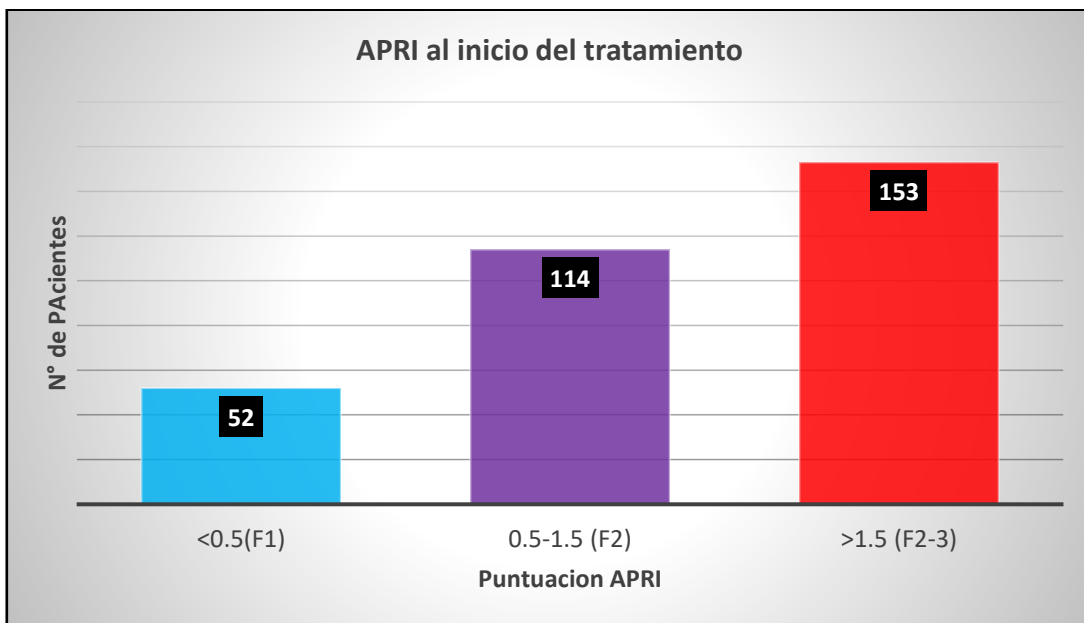
Tabla 19. Puntuación APRI en pacientes al iniciar tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Puntuación APRI al inicio del tratamiento con ADD	319	2.25	1.33	7.36	2.71	120.05
<0.5(F1)	52	0.31	0.31	0.01	0.11	35.69
0.5-1.5 (F2)	114	0.9	0.9	0.07	0.26	29.43
>1.5 (F2-3)	153	3.93	2.97	9.84	3.13	79.77

Abreviaturas: ADD (Antivirales de acción directa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 19. Población agrupada según la puntuación APRI obtenida al inicio del tratamiento.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

PUNTUACIÓN APRI AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

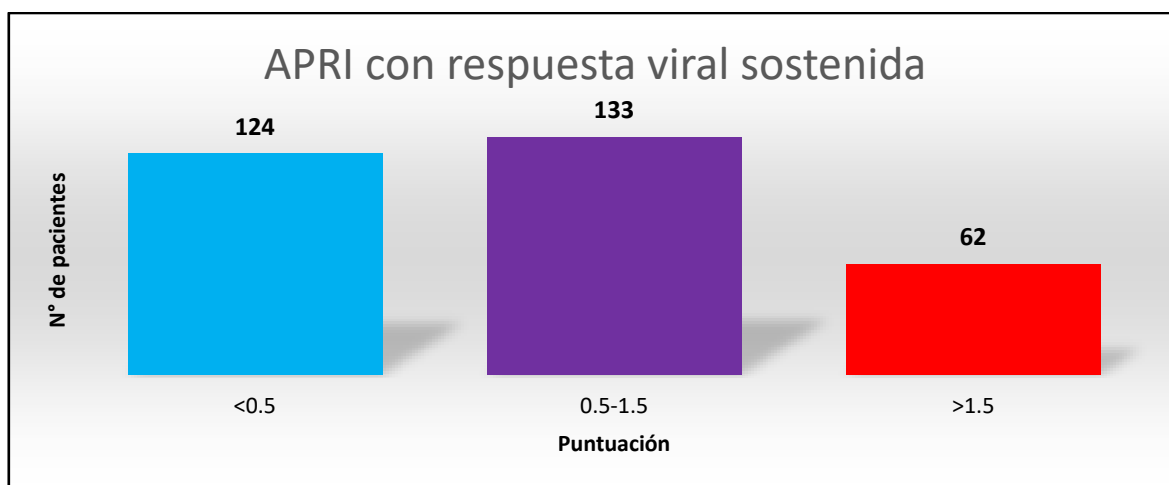
Todos los pacientes que lograron respuesta viral sostenida (n=319) se les determinó la puntuación APRI al término del tratamiento, observándose una puntuación media de 0.95 con desviación estándar de 1.1. En los pacientes con puntuaciones menores de 0.5 (n=124) se determinó una puntuación media de 0.27 y desviación estándar de 0.1; quienes tenían puntuaciones entre 0.5 a 1.5 (n=133) se observó una media de 0.82 puntos con desviación estándar de 0.28; y los pacientes con puntuaciones mayores a 1.5 (n=62) una media de 2.42 puntos con desviación estándar de 1.71 (Ver tabla 20 y gráfica 20).

Tabla 20. Puntuación APRI en población que logro respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de Variación
Puntuación APRI con respuesta viral sostenida	319	0.95	0.6	1.21	1.1	119.03
<0.5	124	0.27	0.3	0.01	0.1	37.19
0.5-1.5	133	0.82	0.7	0.08	0.28	34.92
>1.5	62	2.42	2	2.93	1.71	70.44

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 20. Población agrupada según la puntuación APRI después de una respuesta viral sostenida.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

VALORES DE FIB-4 AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se determinó la puntuación FIB-4 en todos los pacientes al inicio del tratamiento encontrando una media 5.13 puntos y desviación estándar de 4.12.

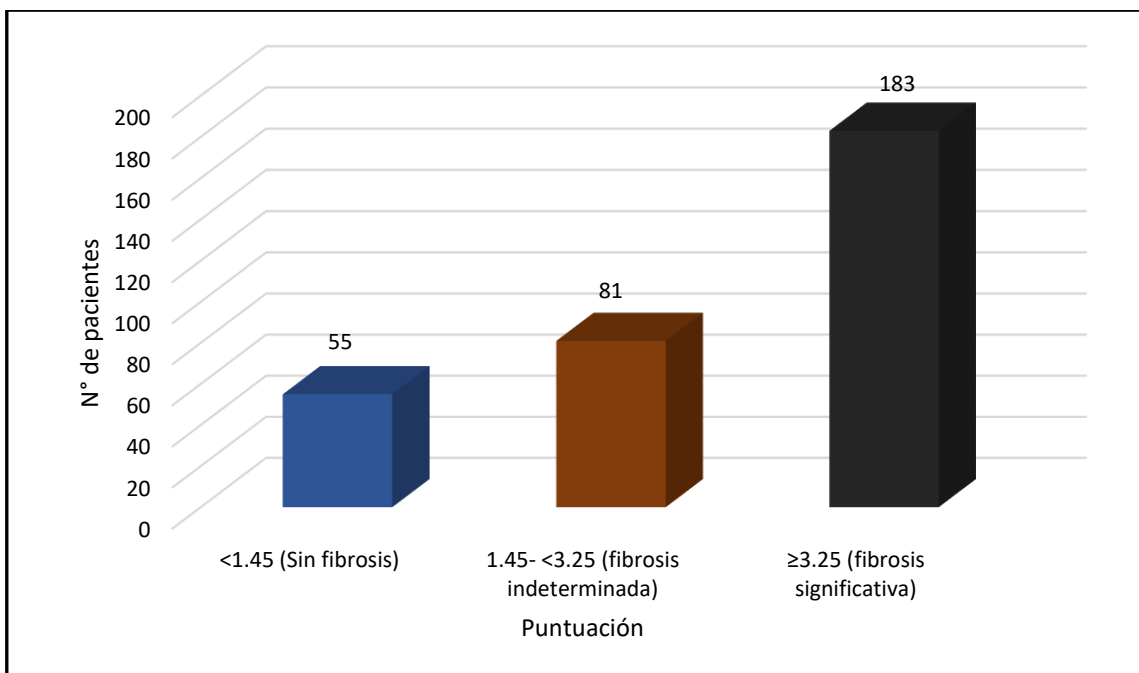
Se dividió la población de estudio en 3 grupos: los que tenían puntuación menor a 1.45 (sin fibrosis) conformado por 55 pacientes, encontrando una puntuación media de 0.99 y desviación estándar de 0.37; los pacientes con puntuación entre 1.45 y menor a 3.25 (fibrosis indeterminada) conformado por 81 pacientes, hallándose una puntuación media de 2.33 con desviación estándar de 0.53. El tercer grupo lo conformaron los pacientes que tenían puntuación igual o superior a 3.25 (fibrosis significativa) integrado por 183 pacientes, con puntuación media de 7.61 y desviación estándar de 3.84 (Ver cuadro 21 y Gráfica 21).

Cuadro 21. Puntuación FIB-4 al momento de iniciado el tratamiento con antivirales de acción directa.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de Variación
Puntuación FIB-4 al inicio del tratamiento con ADD	319	5.13	3.97	17.03	4.12	80.43
<1.45 (Sin fibrosis)	55	0.99	1.05	0.14	0.37	37.82
1.45- <3.25 (fibrosis indeterminada)	81	2.33	2.38	0.29	0.53	23.05
≥3.25 (fibrosis significativa)	183	7.61	6.6	14.75	3.84	50.47

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 21. Población agrupada según puntuación FIB-4 al inicio del tratamiento.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

PUNTUACIÓN FIB-4 AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

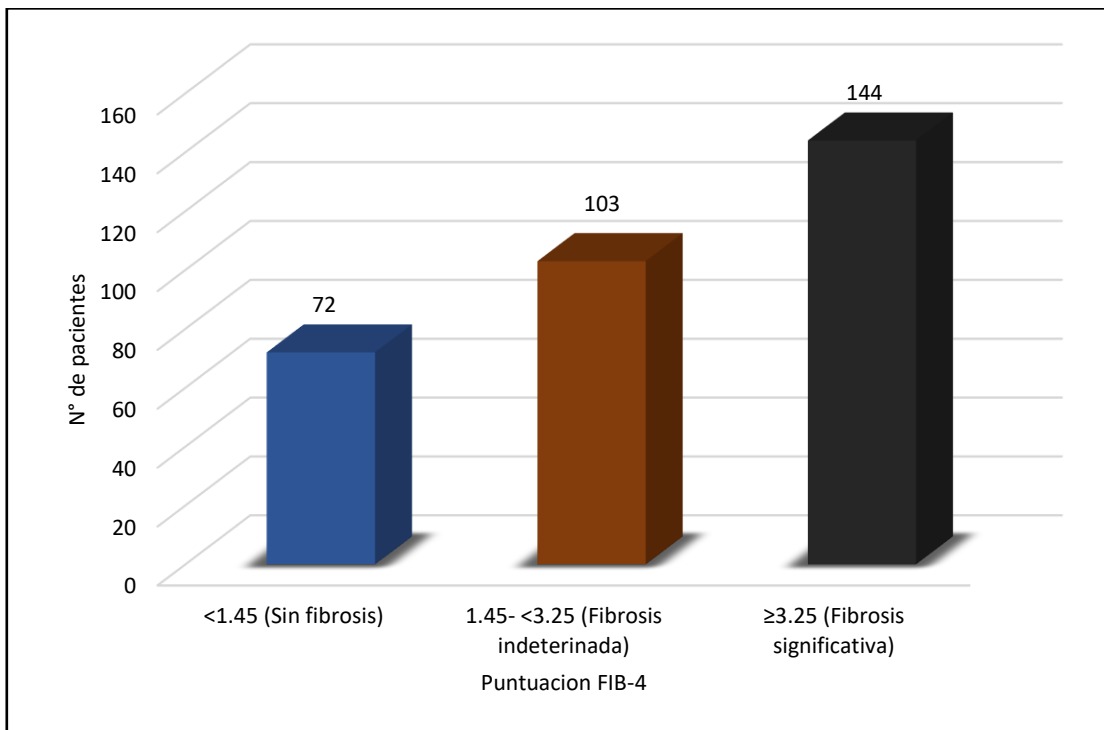
Se encontró que la población en general con respuesta viral sostenida (n=319) tuvieron una puntuación promedio de 3.28 y desviación estándar de 3.31. El grupo que tenía puntuación menor a 1.45 puntos(sin fibrosis) estuvo conformado por 72 pacientes, encontrándose una puntuación media de 0.95 con desviación estándar de 0.34; el grupo con puntuación entre 1.45 y menor de 3.25 (fibrosis indeterminada) estuvo conformado por 103 pacientes, observándose una puntuación media de 2.17 con desviación estándar de 0.51; el grupo con puntuación iguales o mayor a 3.25 (fibrosis significativa) estuvo conformado por 144 pacientes, determinándose una puntuación media de 6.4 y desviación estándar de 3.39 (Tabla 22 y gráfica 22).

Tabla 22. Puntuación FIB-4 en personas que obtuvieron respuesta viral sostenida.

	N	Media	Mediana	Varianza	Desviación estándar	Coficiente de Variación
Puntuación FIB-4 con respuesta viral sostenida	319	3.82	2.89	11.21	3.31	86.78
<1.45 (sin fibrosis)	72	0.95	0.98	0.11	0.34	35.9
1.45- <3.25 (fibrosis indeterminada)	103	2.22	2.17	0.26	0.51	23.29
≥3.25 (fibrosis significativa)	144	6.4	5.42	11.55	3.39	53.06

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 22. Población agrupada según puntuación FIB-4 al tener respuesta viral sostenida.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LA GLUCOSA DE AYUNO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se encontró una glucosa en ayuno media al inicio del tratamiento de 106.85 mg/dl, mientras que al tener respuesta viral sostenida fue de 102.9 mg/dl; con una diferencia entre ambas de 3.95 mg/dl.

Se determinó mediante prueba de Wilcoxon la relación entre glucosa al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, encontrándose una $p < 0.05$ (Ver tabla 23 y gráfica 23).

Tabla 23. Relación entre los niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al lograr respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

Glucosa en ayuno	Media	Wilcoxon
Glucosa al inicio de Tratamiento (muestra1)	106.85	P= 0.008
Glucosa con Respuesta Viral sostenida (muestra 2)	102.9	
Diferencia	3.95	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 23. Relación entre los niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al obtener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (glucosa al inicio del tratamiento), Muestra 2 (glucosa con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LA GLUCOSA DE AYUNO AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN PACIENTES DIABÉTICOS.

En la población que padecía diabetes mellitus tipo 2 se le realizó análisis de la glucosa al inicio y al tener respuesta viral sostenida. Se encontró una media de glucosa en ayunas al inicio del tratamiento de 148.07 mg/dl y una glucosa en ayunas al tener respuesta viral sostenida (a las 12 semanas de iniciado el tratamiento) de 128.66 mg/dl, para determinarse una disminución media de 19.41 mg/dl.

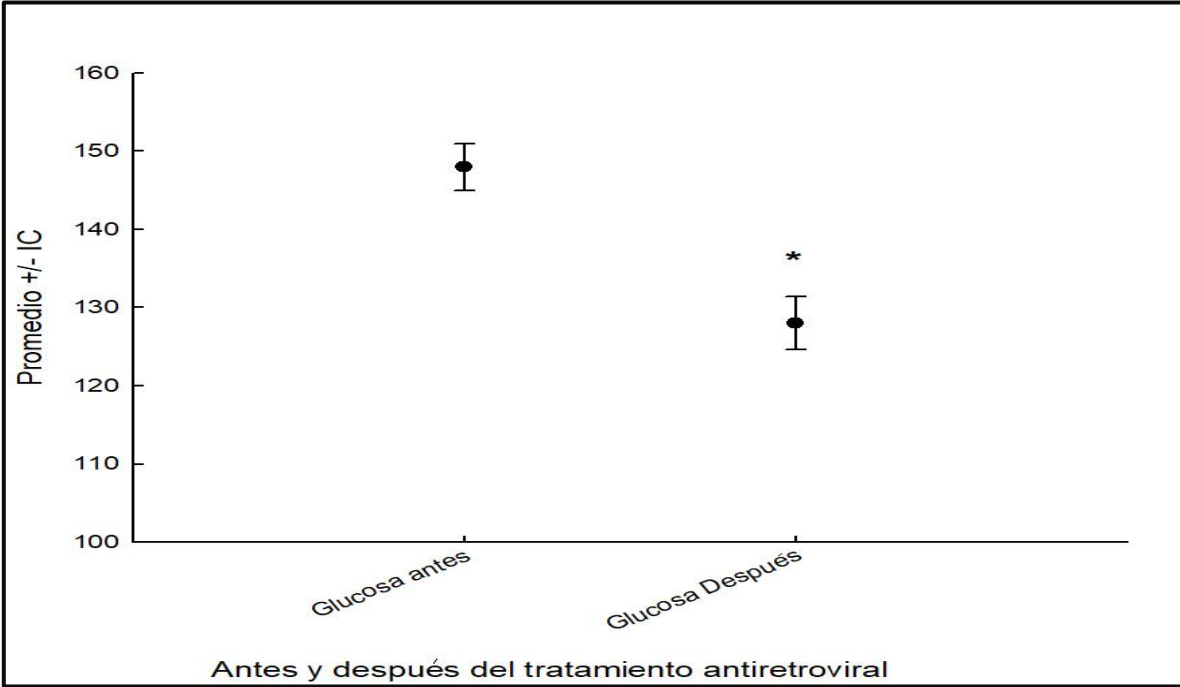
La relación entre la glucosa al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida se determinó mediante prueba T pareada, hallándose una p de < 0.05 (ver tabla 24 y gráfica 24).

Tabla 24. Relación entre los niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al lograr respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa en pacientes diabéticos.

Glucosa en ayuno	Media	T pareada
Glucosa al inicio de Tratamiento	148.07	P= 0.004
Glucosa con Respuesta Viral sostenida	128.66	
Diferencia	19.41	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 24. Relación entre los niveles de glucosa en ayuno al inicio del tratamiento y al obtener respuesta viral sostenida en población diabética.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE AST AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se encontró una media de AST al inicio del tratamiento de 84.66 UI/L, mientras que al tener respuesta viral sostenida fue de 34.79 UI/L; con una diferencia entre ambas de 49.86 UI/L.

Se determinó mediante prueba de Wilcoxon la relación entre AST al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, encontrándose una $p < 0.001$ (Ver tabla 25 y gráfica 25).

Tabla 25. Relación entre los niveles de AST al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

	Media	Wilcoxon
AST al inicio de tratamiento (muestra 1)	84.66	P <0.001
AST con RVS (muestra 2)	34.79	
Diferencias	49.86	

Abreviatura: AST (Aspartato-aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 25. Relación entre los niveles de AST al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (AST al inicio del tratamiento), Muestra 2 (AST con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ALT AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se encontró una media de ALT al inicio del tratamiento de 75.93 UI/L, mientras que al tener respuesta viral sostenida fue de 27.12 UI/L; con una diferencia entre ambas de 48.8 UI/L.

Se determinó mediante prueba de Wilcoxon la relación entre ALT al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, encontrándose una $p < 0.001$ (Ver tabla 26 y gráfica 26).

Tabla 26. Relación entre los niveles de ALT al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

	Media	Wilcoxon
ALT al inicio de tratamiento (muestra 1)	75.93	P < 0.001
ALT con RVS (muestra 2)	27.12	
Diferencias	48.8	

Abreviaturas: ALT (Alanina aminotransferasa), RVS (respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 26. Relación entre los niveles de ALT al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (ALT al inicio del tratamiento), Muestra 2 (ALT con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE COLESTEROL TOTAL AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL MOSTRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se analizó la relación entre el colesterol total al iniciar el tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida encontrándose una mejoría en los niveles de colesterol de 10,8 UI/L

Para evaluar la relación entre esto se hizo análisis estadístico mediante prueba de Wilcoxon, calculando una $p < 0.001$ (ver tabla 27 y gráfica 27).

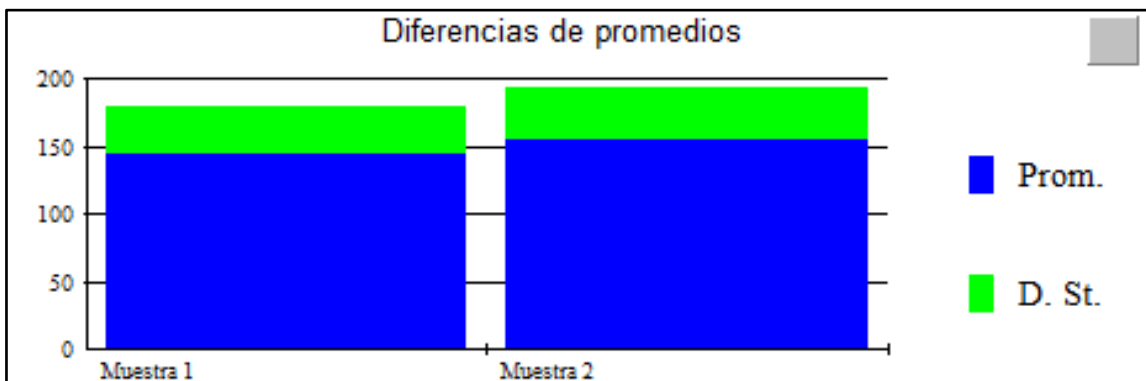
Tabla 27. Relación en los niveles de colesterol total en los pacientes al inicio del tratamiento y al lograr respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

	Media	Wilcoxon
Colesterol total al inicio de tratamiento (muestra 1)	144.33	P < 0.001
Colesterol total con RVS (muestra 2)	155.14	
Diferencias	10.81	

Abreviaturas: RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 27. Relación entre los niveles de colesterol total al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (colesterol total al inicio del tratamiento), Muestra 2 (colesterol total con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL MOSTRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se analizó la relación entre los niveles de triglicéridos al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, determinándose que al lograr este último se ve una disminución media de triglicéridos de 9.97 mg/dl.

Para valorar la significancia se utilizó prueba de Wilcoxon, obteniéndose un p-valor > 0.05 (Tabla 28 y gráfica 28).

Tabla 28. Relación entre niveles de triglicéridos al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

	Media	Wilcoxon
Triglicéridos al inicio de tratamiento (muestra 1)	123.00	P= 0.0772
Triglicéridos con RVS (muestra 2)	114.03	
Diferencias	8.97	

Abreviaturas: RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 28. Relación entre los niveles de triglicéridos al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (Triglicéridos al inicio del tratamiento), Muestra 2 (Triglicéridos con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN APRI AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se encontró una puntuación APRI media al inicio del tratamiento de 2.25 y una puntuación media de 0.92 en quienes habían logrado respuesta viral sostenida. Se observó una disminución de 1.33 puntos al tener una respuesta viral sostenida respecto al inicio del tratamiento.

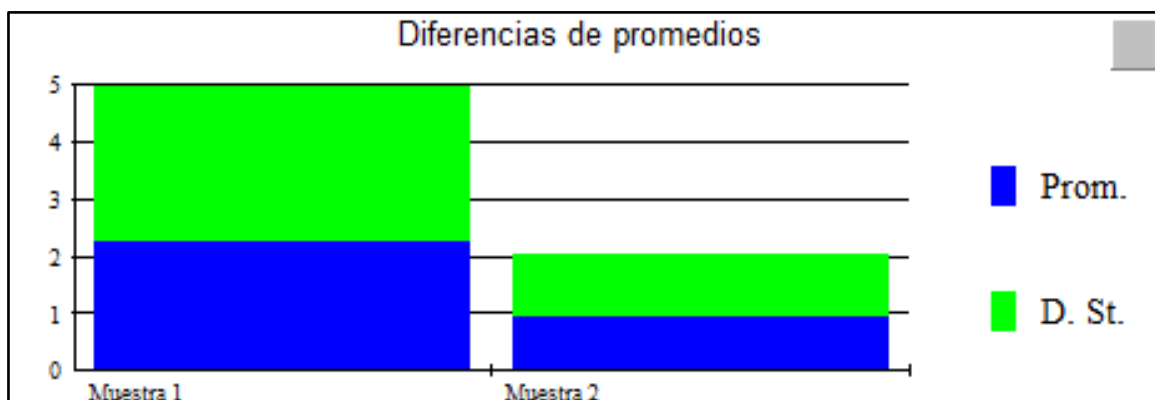
Se analizó la relación mediante prueba de Wilcoxon, hallándose una $p < 0.001$ (Tabla 29 y gráfica 29).

Tabla 29. Relación entre la puntuación APRI al inicio del tratamiento y al lograr respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

	Media	Wilcoxon
Puntuación APRI al inicio de tratamiento (muestra 1)	2.25	P <0.001
Puntuación APRI con RVS (muestra 2)	0.92	
Diferencias	1.33	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 29. Relación entre puntuación APRI al inicio del tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (APRI al inicio del tratamiento), Muestra 2 (APRI con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

RELACIÓN ENTRE LA PUNTUACIÓN FIB-4 AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA Y AL LOGRAR UNA RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se encontró puntuación de FIB-4 media al inicio del tratamiento de 2.25 puntos, mientras que al tener respuesta viral sostenida fue de 0.92 puntos; con una diferencia entre ambas de 1.33 puntos.

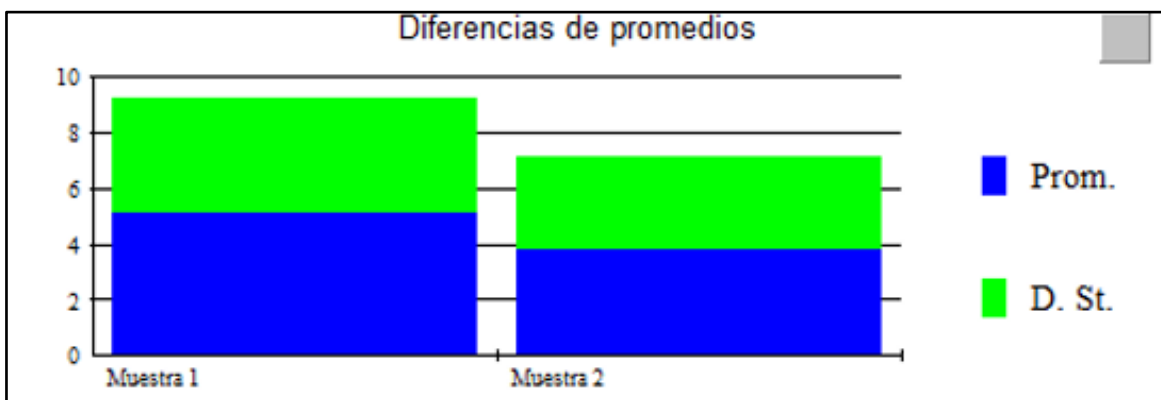
Se determinó mediante prueba de Wilcoxon la relación entre FIB-4 al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida, encontrándose una $p < 0.001$ (ver tabla 30 y gráfica 30).

Tabla 30. Puntuación FIB-4 al iniciar tratamiento con antivirales de acción directa en relación con la puntuación obtenida al lograr una respuesta viral sostenida.

	Media	Wilcoxon
Puntuación FIB-4 al inicio de tratamiento (muestra 1)	2.25	P= <0.001
Puntuación FIB-4 con RVS (muestra 2)	0.92	
Diferencias	1.33	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 30. Relación entre puntuación FIB-4 al inicio de tratamiento y al tener respuesta viral sostenida.



Muestra 1 (FIB-4 al inicio del tratamiento), Muestra 2 (FIB-4 con respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE GLUCOSA EN AYUNO EN RELACIÓN CON EL GENOTIPO VIRAL DE VHC.

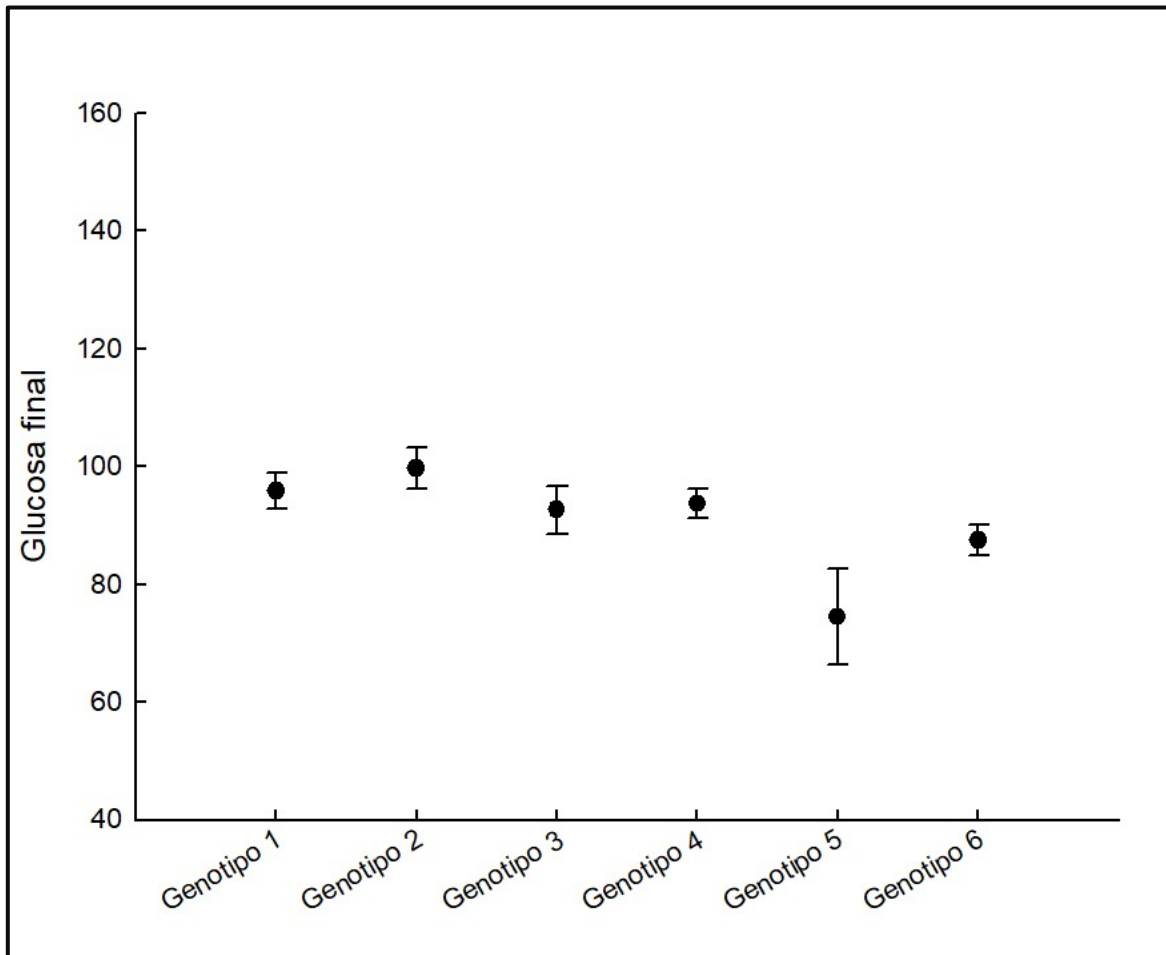
Se analizó los cambios de la glucosa al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa en relación cada genotipo viral. El análisis se hizo mediante prueba exacta de Fisher hallando valor de $p < 0.05$ en todos los grupos a excepción del grupo correspondientes al genotipo 4 ($p > 0.05$) (Ver tabla 31 y gráfica 31).

Tabla 31. Respuesta de la glucosa en ayuno en relación con el genotipo viral para quienes tuvieron respuesta viral sostenida mediante antivirales de acción directa.

Genotipo viral	N	Al inicio del tratamiento			Con respuesta viral sostenida		
		< 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl	P	< 126 mg/dl	≥126 mg/dl	P
1a	142	126	16	< 0.001	126	16	< 0.001
1b	136	116	20	< 0.001	115	21	< 0.001
2	30	21	9	< 0.05	25	5	< 0.001
3	8	7	1	< 0.05	8	0	< 0.001
4	3	3	0	0.12	3	0	0.12

Fuente: Obtenido de hoja de recolección de datos.

Gráfica 31. Gráfica con barras de error sobre la respuesta glucémica al tener una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa en relación con cada genotipo viral.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

GLUCOSA EN AYUNO EN RELACIÓN CON LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se analizó los cambios de la glucosa al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa en relación con el esquema de tratamiento empleado. El análisis se hizo mediante prueba exacta de Fisher hallando p-valúe < 0.05 en todos los grupos a excepción del grupo que llevo el esquema de Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir/Paritaprevir/Ribavirina (p >0.05) (Tabla 32 y gráfica 32).

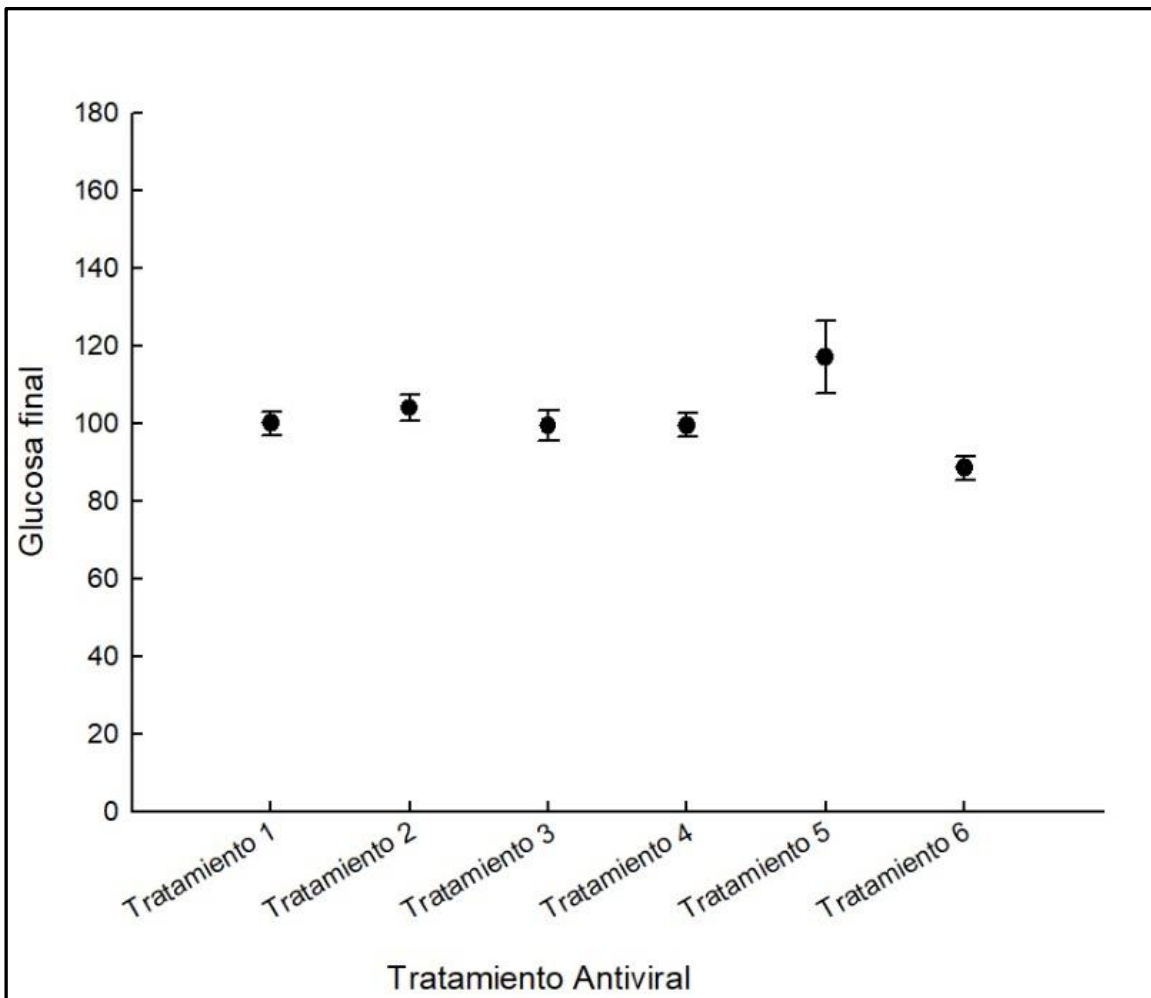
Tabla 32. Respuesta de la glucosa en ayuno relacionada con el esquema de tratamiento implementado.

Esquema de tratamiento	N	Al inicio del tratamiento			Con respuesta viral sostenida		
		< 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl	P	< 126 mg/dl	≥126 mg/dl	P
Sof/Vel (tratamiento 1)	60	51	9	< 0.001	55	5	< 0.001
Gle/Pib (tratamiento 2)	52	38	14	< 0.001	41	11	< 0.001
Sof/Led (tratamiento 3)	58	53	5	< 0.001	53	5	< 0.001
Omb/Pari/Rit/Das (tratamiento 4)	98	89	9	< 0.001	87	11	< 0.001
Sof/Led/Rib (tratamiento 5)	49	41	8	< 0.001	39	10	< 0.001
Omb/Rit/Das/Pari/Rib (tratamiento 6)	2	1	1	1	2	0	0.333

Abreviaturas: Sof (Sofosbuvir), Vel (Velpatasvir), Led (Ledipasvir), Pari (Paritaprevir), Rit (Ritonavir), Das (Dasabuvir), Rib (Ribavirina).

Fuente: Obtenido de hoja de recoleccion de datos.

Grafica 32. Grafica con barras de erros sobre la respuesta de la glucosa en ayuno al tener respuesta viral sostenida, según el antiviral de acción directa empleado.



Tratamiento 1: Sofosbuvir/Velpatasvir. Tratamiento 2: Glecaprevir/Priventasvir. Tratamiento 3: Sofosbuvir/Ledipasvir. Tratamiento 4: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir. Tratamiento 5: Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina. Tratamiento 6: Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir/Paritaprevir/Ribavirina.

Fuente: Hoja de recoleccion de datos.

NIVELES DE AST EN RELACIÓN CON LA GLUCOSA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

Se determinó una media de 106.86 mg/dl para la glucosa en ayuno y una media de 84.66 UI/L de AST al iniciar tratamiento con antivirales de acción directa.

Para determinar la relación entre ambas variables se realizó correlación de Pearson hallándose una P valúe >0.05, con una Cor de 0.002 (Ver tabla 33 y grafica 33).

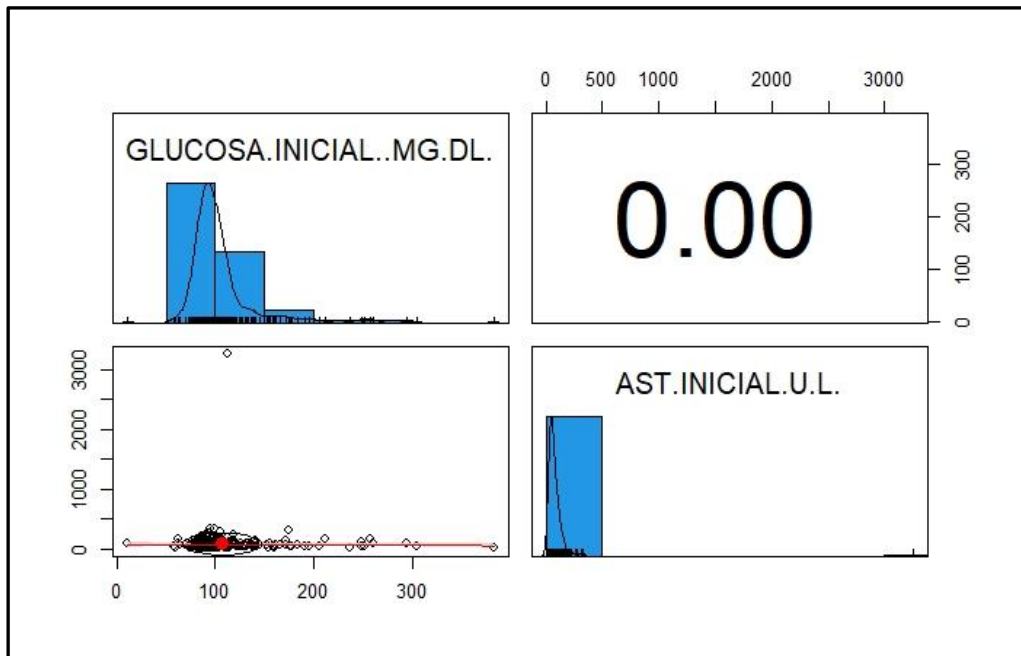
Tabla 33. Análisis mediante correlación de Pearson para Glucosa y AST al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	Glucosa al inicio del tratamiento	AST al inicio del tratamiento	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.969
Grados de libertad	318	318	
Media	106.86	84.66	

Abreviatura: AST (Aspartato-aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recoleccion de datos.

Gráfica 33. Relación entre glucosa en ayuno y niveles de AST al iniciar tratamiento con antivirales de acción directa.



Abreviatura: AST (Aspartato-aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE AST EN RELACIÓN CON LA GLUCOSA AL TENER RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA.

Se determinó la relación entre ambas variables al tener respuesta viral sostenida mediante prueba de correlación de Pearson arrojando una p valúe > 0.05, con una Cor de 0.057 (Ver tabla 34 y gráfica 34).

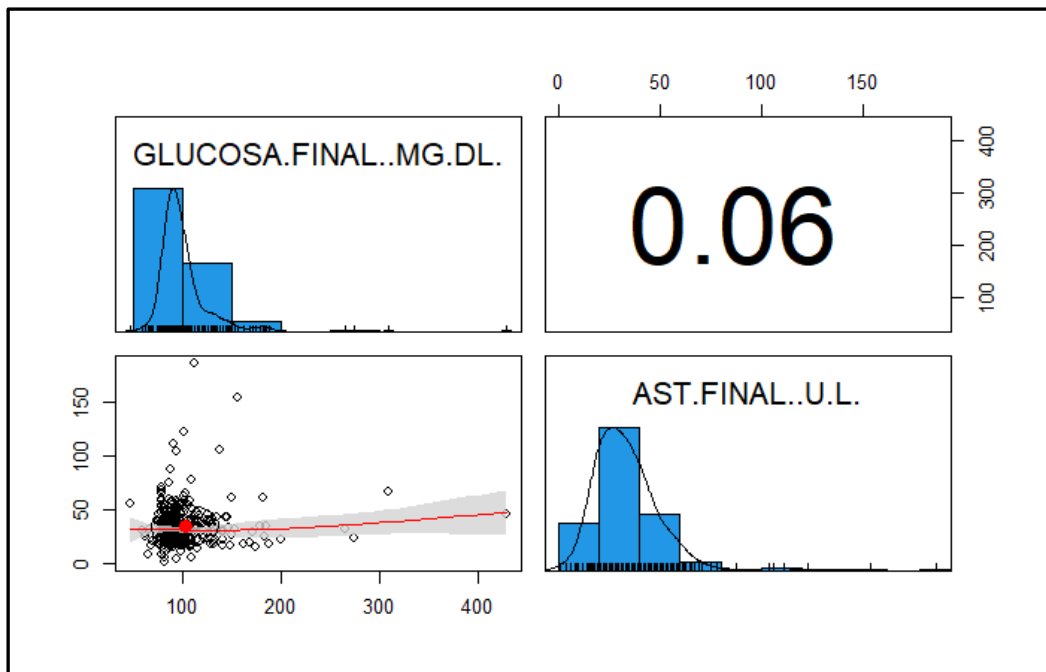
Tabla 34. Análisis mediante correlación de Pearson para Glucosa y AST al lograr respuesta viral sostenida.

	Glucosa al tener RVS	AST al tener RVS	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.306
Grados de libertad	318	318	
Media	102.91	34.8	

Abreviatura: AST (Aspartato-aminotrasferasa), RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 34. Relación entre glucosa en ayuno y AST al tener respuesta viral sostenida.



Abreviatura: AST (Aspartato-aminotrasferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE ALT EN RELACIÓN CON LA GLUCOSA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

Se analizó la relación entre la glucosa en ayuno y los niveles de ALT al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa mediante la prueba de correlación de Pearson, encontrándose una p valúe > 0.05 , con un Cor de 0.023 (Ver tabla 35 y gráfica 35).

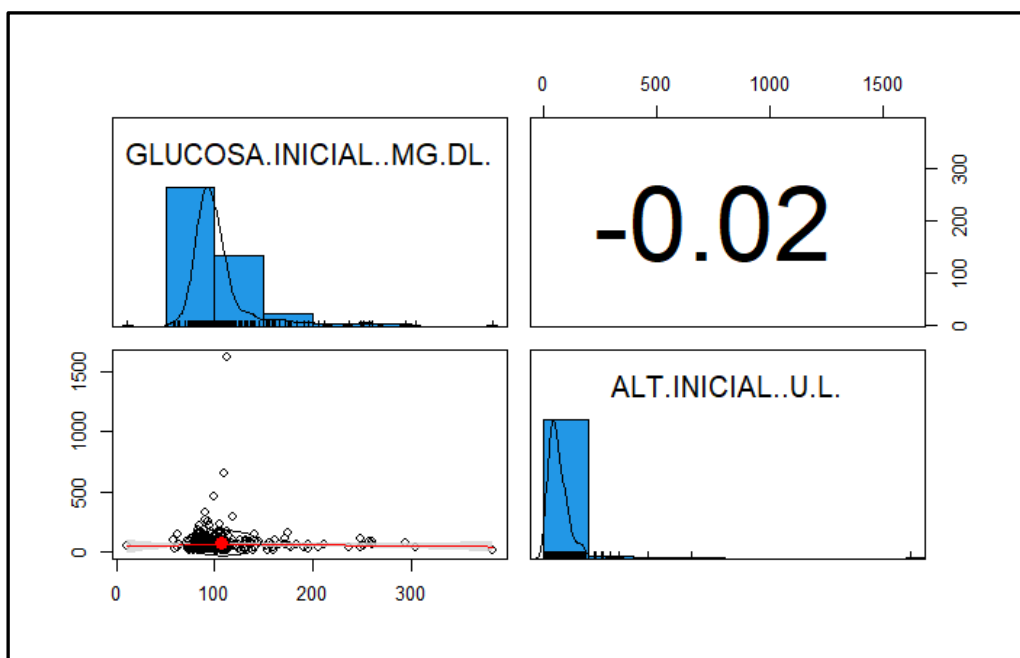
Tabla 35. Análisis mediante correlación de Pearson para glucosa y ALT al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	Glucosa al inicio del tratamiento	ALT al inicio del tratamiento	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.679
Grados de libertad	318	318	
Media	106.86	75.93	

Abreviatura: ALT (Alanina-aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 35. Relación entre glucosa en ayuno y ALT al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.



Abreviatura: ALT (Alanina-aminotransferasa).

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE ALT EN RELACIÓN CON GLUCOSA EN AYUNO AL TENER RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA

Se realizó un análisis entre los niveles de ALT y los niveles de glucosa en ayuno, ambos al tener al cursar con respuesta viral sostenida utilizando correlación de Pearson, encontrándose una p valúe >0.05 , con un Cor de 0.040 (Ver Tabla 36 gráfica 36).

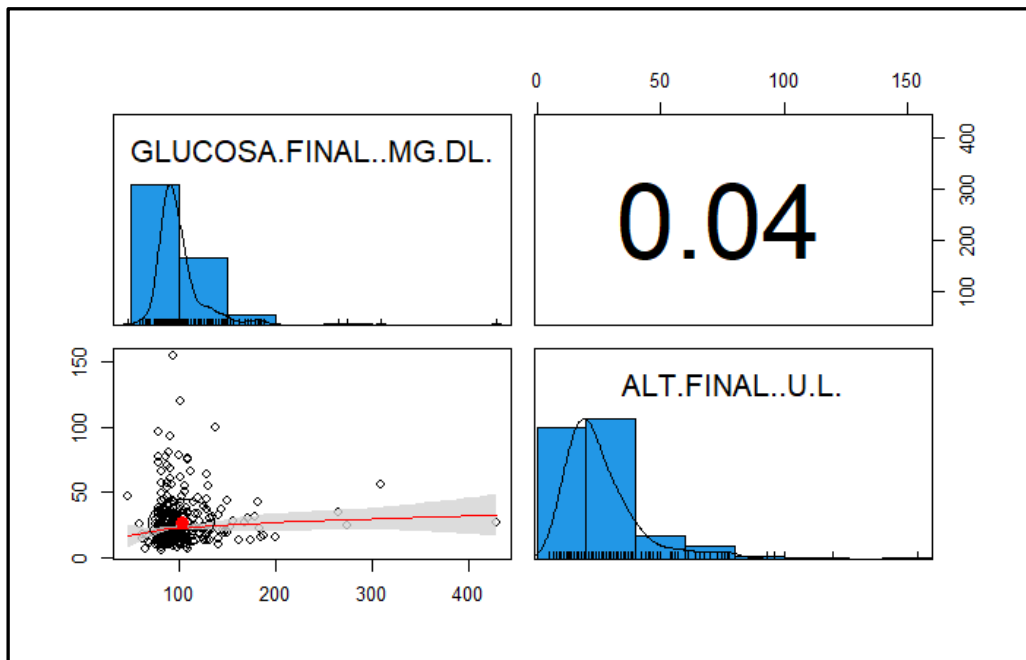
Tabla 36. Análisis con prueba de correlación de Pearson para glucosa en ayuno y niveles de ALT al tener respuesta viral sostenida.

	Glucosa al tener RVS	ALT al tener RVS	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.471
Grados de libertad	318	318	
Media	102.91	27.12	

Abreviatura: RVS (Respuesta viral sostenida), ALT (Alanina-aminotransferasa).

Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfica 36. Relación entre niveles de glucosa en ayuno y ALT al lograr respuesta viral sostenida.



Abreviatura: RVS (Respuesta viral sostenida), ALT (Alanina-aminotransferasa).

Fuente: hoja de recolección de datos.

NIVELES DE GLUCOSA EN AYUNO EN RELACIÓN CON LA PUNTUACIÓN FIB-4 AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA

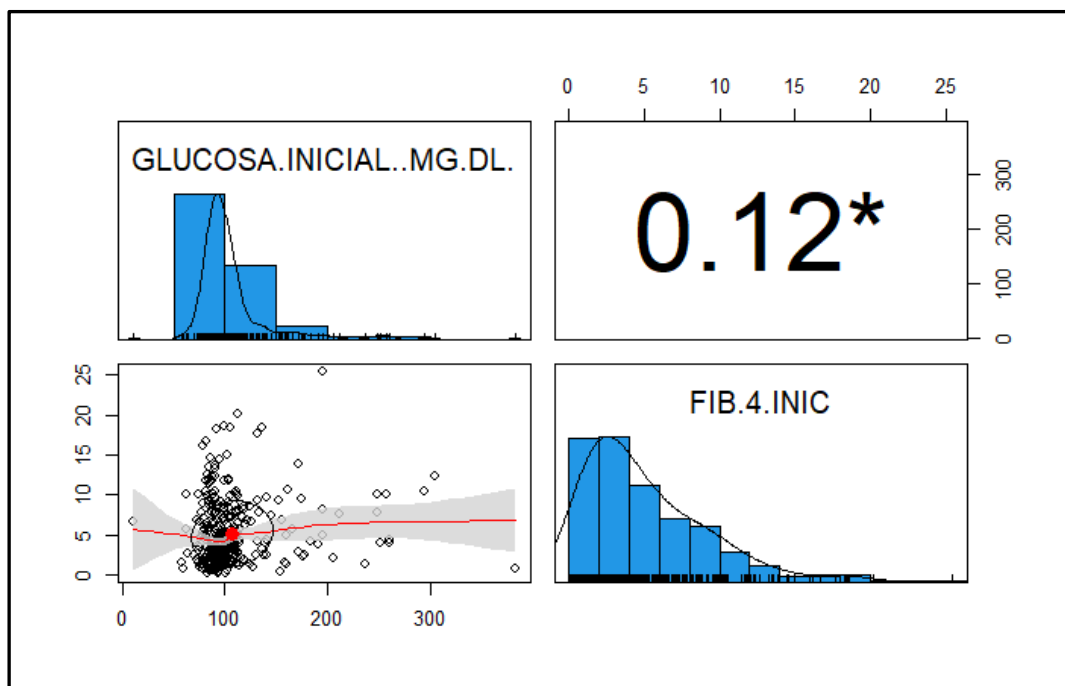
Se analizó la relación entre niveles de glucosa en ayuno y puntuación FIB-4 al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa mediante prueba de correlación de Pearson, hallándose una p valúe < 0.05 , con un Cor de 0.117 (Ver tabla 37 y gráfica 37).

Tabla 37. Análisis de relación entre glucosa y puntuación FIB-4 al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.

	Glucosa al inicio del tratamiento	FIB-4 al inicio del tratamiento	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.035
Grados de libertad	318	318	
Media	106.86	5.13	

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Gráfica 37. Relación entre glucosa en ayuno y puntuación FIB-4 al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa.



Fuente: Hoja de recolección de datos.

NIVELES DE GLUCOSA EN AYUNO EN RELACIÓN CON LA PUNTUACIÓN FIB-4 AL LOGRAR RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA CON ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA.

Se analizó los datos niveles de glucosa y puntuación FIB-4 al lograr una respuesta viral sostenida para observar la relación entre ellas. Dicho análisis se efectuó mediante prueba de correlación de Pearson, encontrando una p-valué > 0.05 , con una Cor de 0.77 (Ver Tabla 38 y gráfica 38).

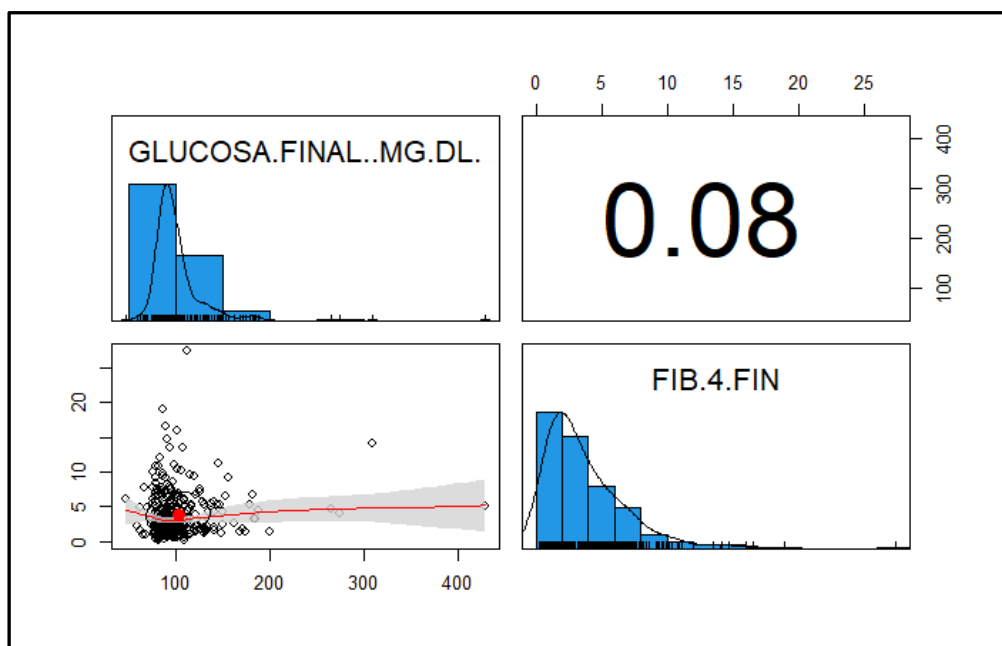
Tabla 38. Análisis mediante correlación de Pearson para glucosa en ayuno y puntuación FIB-4 al lograr una respuesta viral sostenida.

	Glucosa al tener RVS	FIB-4 al tener RVS	Correlación de Pearson
N	319	319	P= 0.165
Grados de libertad	318	318	
Media	102.91	3.82	

Abreviatura: RVS (Respuesta viral sostenida).

Fuente: hoja de recolección de datos.

Gráfica 38. Relación entre glucosa en ayuno y puntuación FIB-4 al lograr respuesta viral sostenida.



Fuente: hoja de recolección de datos.

6. DISCUSIÓN

La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC), provoca un estado inflamatorio crónico que lleva al desarrollo progresivo de fibrosis hepática, pudiendo culminar en cirrosis. Esta última cobra importancia debido a su asociación con el desarrollo de múltiples complicaciones como hipertensión portal, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, etc. Esta forma de infección afecta aproximadamente a 160 millones de personas a nivel global y es responsable de 400 000 muertes al año; esto ha llevado a convertirlo en un problema para el sistema de salud a nivel global, por lo que se ha buscado desde el momento de su descripción, esquemas terapéuticos enfocados a la eliminación del virus y en mantener una respuesta viral sostenida a largo plazo. El primer esquema de tratamiento utilizado fue el interferón alfa 2, el cual fue introducido en 1991; sin embargo, este esquema lograba respuesta viral sostenida en menos del 20% de los casos. Con los avances de la ciencia, en el año 2011 se introdujeron la primera generación de antivirales de acción directa con los cuales se han logrado respuestas virales sostenidas superiores al 95%.

Se ha observado que las personas con infección crónica por VHC también presentan manifestaciones extrahepáticas, siendo de interés las alteraciones metabólicas como: alteraciones en la resistencia a la insulina, incremento en los niveles de glucosa e incluso a desarrollar diabetes mellitus. No obstante, algunos estudios han descrito que aquellos pacientes que logran una respuesta viral sostenida, mejoran la resistencia a la insulina y el perfil glucémico. Dado que el número de estudios que describen esto son limitados, ha motivado al desarrollo del presente estudio cuyo objetivo principal es determinar la respuesta de la glucosa en ayuno en los pacientes que han recibido tratamiento con antivirales de acción directa y que hayan logrado una respuesta viral sostenida.

Además de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, la población de estudio también estuvo conformado por quienes tenían o no diagnóstico de cirrosis. La población de estudio total estuvo conformada por 319 pacientes.

El rango de edad fue de 18 a 89 años con una media de 55.84 años, concentrándose la mayoría de los pacientes (n=146) en el grupo etario de 46-61 años. La edad media encontrada en la población del estudio concuerda con lo reportado por Knobler H et al (28), donde los 45 pacientes tenían una edad media de 52 años. De igual manera en el estudio de Weidner P et al (15), en el cual se tuvieron 281 pacientes, se observó una edad media de 56 años.

La población estuvo constituida en su mayoría por el género femenino, constituyendo el 59.3%, mientras que el género masculino conformo el 40.7%. Estos hallazgos difieren a lo reportado en otros estudios por Mostafa A et al (31) o Weidner P et al (15), donde la población masculina conformó más del 50 % de los pacientes, no obstante, en ambos estudios no hubo significancia estadística. Esta predominancia encontrada en nuestra población puede deberse a que la población femenina busca mayor atención a la salud en sus hospitales generales de zona y posteriormente son referidas a una unidad de tercer nivel como el nuestro.

Se calculó el IMC de total de los pacientes, únicamente al iniciar el tratamiento, determinándose una media de 26.94 kg/m². Se categorizó a los pacientes según la clasificación de la OMS observándose que poco más de la tercera parte de los pacientes (n=130) se encontraban con sobrepeso. A diferencia de nuestro estudio, el realizado por Li J et al (33) el grupo predominante corresponde al de obesidad grado 1, dicha diferencia puede deberse a que los pacientes del estudio de referencia eran en su mayoría de raza blanca, siendo la raza hispana solo del 4%. Al no disponer de estudios similares en personas hispanas, este sería el mejor estudio de referencia.

De los 319 pacientes que se integraron a este estudio, el 21.3% (n=68) contaban con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 al ingreso, dato difiere con lo reportado por Weidner P et al (15), dado que en su universo de estudio encontró una prevalencia del 10% de pacientes con diabetes mellitus e infección crónica por VHC al iniciar el estudio, mientras que en nuestros pacientes fue un poco mayor al doble de esa prevalencia. Por otra parte, el estudio llevado a cabo por Pavone P et al (32), la población diabética integro el 19 % de los pacientes totales. A pesar de que

existen diferencias en la proporción de pacientes diabéticos, es más marcada en el estudio de Weidner P et al; sin embargo, esto se puede deber a que el estudio se llevó a cabo con población alemana. Aunque la proporción reportada por Pavone P et al, se acerca a la encontrada en la población, el número de pacientes integrados en este estudio es menor, lo cual puede llevar a errores comparativos en el análisis. Aun así, cabe destacar que el factor más importante en estas diferencias es debido las razas que se analizaron para cada estudio, siendo el realizado totalmente hecho por hispanoamericanos, los cuales tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes que en poblaciones europeas.

La población diabética en los pacientes solo representó el 21.3% del total de los pacientes ingresados al estudio; este dato es cercano al reportado por Pavone P et al (32) donde los pacientes con diagnóstico concomitante de diabetes mellitus tipo 2 representaron el 19% de la población estudiada, sin embargo, difiere en que en este estudio los pacientes eran de nacionalidad italiana y egipcia. La mayor proporción de pacientes diabéticos en nuestro estudio se puede asociar a los factores genéticos con incremento del riesgo que implica el desarrollo de diabetes mellitus en las personas hispanoamericanas.

Para los pacientes en este estudio se utilizaron 6 esquemas de tratamiento (solo con ADD o ADD en combinación con otros antivirales). El esquema constituido por Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir/ Dasabuvir fue usado por el 30.7% de los pacientes (n=98), en segundo más usado fue Sofosbuvir/ Ledipasvir 18.1% (n=58) y el de menor utilización fue el constituido por Ombitasvir/ Ritonavir/ Dasabuvir/ Paritaprevir/ Ribavirina, utilizado únicamente en el 0.6% de los casos. El único estudio en donde se menciona los esquemas utilizados es el de Weidner P et al (15), donde se utilizaron esquemas similares al de nuestra población (Sofosbuvir/Ledipasvir, utilizado en 26% de los pacientes; y Ombitasvir/ Paritaprevir/ritonavir con o sin Dasabuvir, usado en el 17% de los pacientes). Se puede observar que los pacientes en el estudio de Weidner P et al, como el presente, los dos esquemas más empleados son los mismos, no obstante, cerca

del doble de población estudiada utilizó el esquema Ombitasvir/ Paritaprevir/Ritonavir/ Dasabuvir.

En este estudio se observó que el 44.5% (n=142) estaba conformado por pacientes con genotipo 1 a; seguido por el genotipo 1b que representaba el 42.6% (n= 136). Esto se relaciona con lo reportado por los estudios elaborados por Weidner P et al (15) y Knobler H et al (28); en el primero se reportó que el genotipo 1 (sin determinación de subtipo) constituía el 72.2% de la población, seguido por genotipo 1b; mientras que en el segundo estudio el genotipo predominante fue el 1b. A pesar de las pequeñas variaciones, los genotipos 1 a y 1b (predominantes en la población estudiada) se adecuan a lo reportado en la literatura para América del norte.

En cuanto al análisis para conocer el esquema antiviral que mejoraría los niveles de glucosa en ayuno, se determinó que todos los esquemas, a excepción de Ombitasvir/ Ritonavir/ Dasabuvir/ Paritaprevir/ Ribavirina, lograron mejorar significativamente los niveles de glucosa al tener una respuesta viral sostenida. Este análisis no se ha determinado en ningún estudio donde se han utilizado antivirales de acción directa por lo que no se puede hacer una comparación. Se puede inferir que el esquema que no mostró relación con los cambios de glucosa en ayuno es debido a su poca frecuencia de utilización (2 pacientes) en comparación con el resto de los tratamientos, situación que puede ser diferente en el futuro al realizar un análisis con un mayor número de pacientes usando este esquema de tratamiento.

Se analizó si había cambios en la glucosa en ayuno al inicio del tratamiento con la glucosa al lograr una respuesta viral sostenida (a las 12 semanas de haber iniciado el tratamiento con antivirales de acción directa). Se observó una glucosa media al empezar el tratamiento con antivirales de acción directa de 106.85 mg/dl y una media al tener una respuesta viral sostenida de 102.9 mg/dl; se determinó una disminución estadísticamente significativa de 3.95 mg/dl ($p < 0.05$). El estudio realizado por Pavone P et al (32) en el 2016 concuerda que, al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa se logra mejorar de manera significativa los niveles de glucosa en ayuno, hallándose una disminución media de 52.86 mg/dl. En el estudio realizado por Mostafar A et al (31) se ha reportado una

disminución media de 14.4 mg/dl (IC 95%, 79.2 – 93.6 mg/dl); mientras que, en el estudio presente, esta fue de 3.95 mg/dl. Esto se puede deber a que el estudio de Pavone P et al, estaba desarrollado con población europea, mientras que los pacientes de nuestra población están conformados por hispanoamericanos, los cuales tienen un mayor riesgo de cursar con resistencia a la insulina o alteraciones en los niveles de glucosa. No contamos con otro estudio que determine mejoría en los niveles de glucosa, realizado en población hispanoamericana o específicamente mexicana.

El análisis comparativo entre la glucosa al inicio y al tener una respuesta viral sostenida, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, demostró una disminución media de 19.41 mg/dl, siendo estadísticamente significativa. Esto es similar a lo reportado en el estudio de Pavone P et al (32) donde se vio una reducción significativa en los pacientes diabéticos después del tratamiento con ADD y que lograban respuesta viral sostenida. Estos hechos se pueden explicar que al mejorar el nivel de fibrosis e inflamación hepática se logra mejorar la sensibilidad a la insulina, no obstante, es conveniente para ello también el análisis de los niveles de insulina para determinar dicha asociación.

Se analizaron los cambios bioquímicos como AST, ALT, colesterol y triglicéridos asociados a la respuesta viral sostenida. En los niveles de AST al tener una respuesta viral sostenida mejoraron significativamente ($p < 0.0001$) en promedio 49.86 UI/L con respecto a los niveles al inicio del tratamiento. De igual manera se observó una mejoría significativa ($p < 0.0001$) en los niveles de ALT con respecto a los del inicio del tratamiento con disminución media de 48.8 UI/L. En el estudio llevado a cabo por Weidner P et al (15) demostró disminución significativa en los niveles de AST como ALT al lograr respuesta viral sostenida. Estos hallazgos concuerdan con la disminución significativa en las transaminasas al tener una respuesta viral significativa.

En cuanto al colesterol total, se vio un incremento significativo al lograr una respuesta viral sostenida, obteniéndose incrementos medios de 10.81 UI/L. En relación con los triglicéridos se vio disminución media de 8.97 UI/L al lograr una

respuesta viral sostenida, pero con un valor de $p > 0.05$, por lo cual no es estadísticamente significativo y, por lo tanto, se puede deducir que dicho cambio se logra al tener una respuesta viral sostenida. Estos cambios en los niveles de colesterol son similares a lo reportado por Mostafa A et al (31), mientras que para la falta de significancia en los triglicéridos es similar a lo observado en el estudio de Kierepa A et al (34). El incremento en los niveles de colesterol se debe a la disminución del proceso inflamatorio con lo cual se llevan normalización en el proceso de transporte lipídico.

Se observó una disminución en el grado de fibrosis determinado mediante las escalas APRI y FIB-4. Para el primero, se observó una mejoría significativa media de 1.33 puntos en quienes logran una respuesta viral sostenida; así mismo se vio una mejoría significativa en la puntuación FIB-4 en quienes logran una respuesta viral sostenida con los ADD, determinándose una disminución media en la puntuación de 1.33 puntos. Estos hallazgos se relacionan con lo comentado en el estudio de Kiarepa A et al (34).

Se analizó la relación entre la glucosa en ayuno con los niveles de AST y ALT al lograr una respuesta viral sostenida, no encontrándose correlación significativa lo cual es diferente a lo reportado en el estudio de Weidner P et al (15). Esta falta de correlación puede deberse a los pocos cambios vistos en los niveles de glucosa en ayuno en nuestra población lo cual se puede deber a factores como la raza étnica comparativa del grupo referencia con el de la población estudiada.

De igual manera no se observó una correlación entre la disminución de la glucosa en ayuno de los pacientes en este estudio con la mejoría en la fibrosis determinada por la disminución de la puntuación FIB-4.

A pesar de que en nuestro estudio no se logra determinar una correlación significativa entre los niveles de glucosa con otros parámetros bioquímicos como AST, ALT o con la puntuación FIB-4, Si se encontró mejoría significativa de la glucosa como variable independiente al lograr una respuesta viral sostenida y de igual manera para el resto de las variables como niveles de AST, ALT, Colesterol total, Puntuación APRI y FIB-4; con lo cual se puede establecer que iniciar el tratamiento

de manera oportuna con ADD, se puede mejorar las condiciones generales de los pacientes y con ello se podrá evitar el desarrollo de afectaciones cardio metabólicas a largo plazo.

Se destaca que la mayor parte de la literatura en donde se mencionan correlaciones significativas, se llevaron a cabo análisis de laboratorio combinados como HbA1c con glucosa en ayuno e incluso determinación de niveles de insulina en sangre lo cual en este estudio no fue posible, ya que la HbA1c es una prueba que no se tiene disponible de manera sistemática y accesible en nuestro medio para este tipo de pacientes y tampoco disponemos de cuantificación de insulina sérica. El dar un seguimiento de la glucosa sérica únicamente por determinaciones de glucosa en ayuno, lleva a posibles resultados erróneos ante los distintos factores que pueden llevar a una alteración de dicha prueba como el mal procesamiento de las muestras así como el inadecuado seguimiento de las instrucciones de los pacientes, haciendo más hincapié de esto en nuestro medio, ya que al ser un centro de tercer nivel, la mayor parte de los pacientes que se reciben en consulta, son procedentes de otras regiones ajenas a nuestra localidad, con lo cual los pacientes pueden no llevar a cabo las indicaciones necesarias para una adecuada toma de muestra de laboratorio y, por lo tanto, a resultados erróneos.

7. CONCLUSIÓN

- La edad media de los pacientes en el estudio fue de 55.84 años.
- Los pacientes entre 46-61 años de edad correspondieron al 45.76% de la población.
- El género femenino predominó representando el 50.3% de la población estudiada.
- El IMC de los pacientes incluidos en el estudio fue de 26.94 kg/m² (sobrepeso).
- La población diabética representó el 21.3 % del total de los pacientes en el estudio.
- La glucosa en ayuno media al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa en la población general fue de 106.85 mg/dl.
- La glucosa en ayuno media al lograr respuesta viral sostenida a las 12 semanas con antivirales de acción directa en la población general fue de 102.9 mg/dl.
- La glucosa en ayuno media al inicio del tratamiento con antivirales de acción directa en los pacientes diabéticos fue de 148.07 mg/dl.
- Los pacientes diabéticos que llegaron a desarrollar respuesta viral sostenida con los antivirales de acción directa mostraron una glucosa en ayuno media de 128.66 mg/dl.
- La glucosa en ayuno presentó una disminución media de 3.25 mg/dl en la población general después de lograr una respuesta viral sostenida a las 12 semanas con antivirales de acción directa, hallándose una reducción estadísticamente significativa.
- La glucosa en ayuno presentó una disminución media de 19.41 mg/dl en la población diabética después de lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa, hallándose una reducción estadísticamente significativa.

- Los pacientes con genotipos 1^a,1b, 2 y 3 tratados con antivirales de acción directa mostraron una reducción de la glucosa en ayuno estadísticamente significativa después de lograr respuesta viral sostenida.
- Los pacientes con genotipo 4 que recibieron antivirales de acción directa no mostraron reducción de la glucosa en ayuno.
- Los pacientes que recibieron Sofosbuvir/Velpatasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir/ Dasabuvir, Glecaprevir/ Prietasvir, Sofosbuvir/Ledipasvir/Ribavirina mostraron mejoría estadísticamente significativa de la glucosa en ayuno después de lograr una respuesta viral sostenida a las 12 semanas.
- Los pacientes que recibieron el esquema con Ombitasvir/Ritonavir/Dasabuvir/Paritaprevir/Ribavirina no tuvieron reducción estadísticamente significativa después de lograr respuesta viral sostenida a las 12 semanas.
- No se estableció una correlación entre la mejoría de la glucosa en ayuno con los niveles de AST en los pacientes que obtuvieron respuesta viral sostenida mediante el uso de antivirales de acción directa.
- No se encontró correlación entre la mejoría de la glucosa en ayuno y los niveles de ALT en los pacientes que llegaron a presentar respuesta viral sostenida con los antivirales de acción directa.
- La mayoría de los pacientes (n=183) al iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa tenían una puntuación FIB-4 media de 7.7 (fibrosis significativa).
- Al lograr una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa, la cantidad de pacientes con fibrosis significativa disminuyó (n= 183 vs 144), incrementando el número de pacientes con fibrosis intermedia (n= 81 vs 103).
- Existe relación entre el grado de fibrosis antes de lograr una respuesta viral sostenida, con los descontrol de la glucosa en ayuno.
- No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la mejoría de la glucosa en ayuno con la disminución de la fibrosis hepática determinada

por puntuación FIB-4 en los pacientes que obtuvieron respuesta viral sostenida mediante el tratamiento con antivirales de acción directa.

La relevancia de este estudio radica en que la infección crónica por el virus de la hepatitis C sigue siendo un problema importante de salud pública el cual se acompaña de un incremento en la prevalencia de trastornos metabólicos como: la resistencia a la insulina, el incremento de los niveles glucémicos e incluso el desarrollo de diabetes mellitus. La literatura internacional, en su mayoría americana y europea, destaca que se ha visto mejoría significativa en los niveles de glucosa, así como de otros perfiles metabólicos en pacientes con infección crónica por VHC que han logrado una respuesta viral sostenida, siendo visto esto último más frecuentemente en quienes son tratados con antivirales de acción directa. El presente estudio fue llevado a cabo en población mexicana, llegando a la conclusión que los pacientes que logran una respuesta viral sostenida reducen de manera significativa sus niveles de glucemia en ayuno. Esto es de gran relevancia a nivel nacional como internacional, ya que es el primer estudio basado en población latinoamericana y los datos obtenidos puede ayudar en la planificación de programas en salud pública, así como ayudar en la implementación más extensa de nuevos esquemas de tratamiento basados en antivirales de acción directa. Al obtener mejoras en el perfil metabólico también se puede llegar a disminuir el riesgo cardiovascular, el número de hospitalizaciones y la calidad de vida en estos pacientes.

Se espera que el presente estudio motive a desarrollar más estudios de investigación en nuestra unidad hospitalaria, a nivel nacional como internacional, con lo cual se pueda desarrollar un mayor conocimiento sobre el impacto que tiene el lograr respuestas virales sostenidas mediante el uso de antivirales de acción directa en el metabolismo y la importancia que juega la preservación de la función hepática en ello.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2014; 60: 392–420.
2. Zając M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C - New drugs and treatment prospects. *Eur J Med Chem*. 2019; 165:225-249.
3. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008; 48:148–162.
4. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. 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 Int*. 2017;37(3):369-376.
5. Murphy D, Chamberland J, Dandavino R, Sablon E. A new genotype of hepatitis C virus originating from central Africa. *Hepatology*. 2007; 46:623.
6. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol*. 2011; 54:1137–1144.
7. Pradat P, Virlogeux V, Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease. *Viruses*. 2018 ;10(10):545.
8. Desbois AC, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(9):1697-1711.
9. Drazilova S, Janicko M, Skladany L, Kristian P, Oltman M, Szantova M, et al. Glucose Metabolism Changes in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Direct Acting Antivirals. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 2018:6095097.

10. Cano CA, Duran RC, Fernandez MN, Sanchez MR, Barrientos OJ, Juarez VE, et al. Prevalencia de infección por virus de hepatitis C en una población de alto riesgo. *Rev Hosp Jua Mex* 2019; 86(3): 125-129.
11. Adinolfi LE, Jacobson I, Bondin M, Cacoub P. Expert opinion on managing chronic HCV infection in patients with type 2 diabetes mellitus. *Antivir Ther.* 2018; 23(Suppl 2):11-21.
12. Kawaguchi T, Sata M. Importance of hepatitis C virus-associated insulin resistance: therapeutic strategies for insulin sensitization. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(16):1943-52.
13. Narita R, Abe S, Kihara Y, Akiyama T, Tabaru A, Otsuki M. Insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2004; 41: 132-138.
14. Kierepa A, Witkowska A, Kaczmarek M, Książek K, Mięka-Pietrasik J, Żeromski J, et al. Impact of chronic HCV treatment on quality of life of patients with metabolic disorders in context of immunological disturbances. *Sci Rep.* 2020;10(1):10388.
15. Weidner P, Boettche D, Zimmerer T, Burgermeister E, Teufel A, Ebert MPA, et al. Impact of direct acting antiviral (DAA) treatment on glucose metabolism and reduction of pre-diabetes in patients with chronic hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2018; 27(3):281-289.
16. Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2006; 130:1636-1642.
17. Beig J, Orr D, Harrison B, Gane E. Hepatitis C Virus Eradication with New Interferon-Free Treatment Improves Metabolic Profile in Hepatitis C Virus-Related Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2018; 24(8):1031-1039.
18. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. 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 Int.* 2017; 37(3):369-376.

19. Ortiz ON, Herrera CB, Méndez NJ, Morán VS, Dehesa VM. Evaluación de índices no invasivos de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010; 4(75): 389-395.
20. González GM, Hinojosa MB, Del Pozo GJ, Del Pozo PM. Retrospective study of FibroScan, APRI, FIB-4 and FORNS indexes compared with liver biopsy in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C monoinfection and HIV coinfection. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(6):425-32.
21. B.K. Kim, D.Y. Kim, J.Y. Park, S.H. Ahn, C.Y. Chon, J.K. Kim, *et al.* Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010; 30(4): 546-553
22. Xiao-lan Xu, Lu-shun Jiang, Chen-si Wu, Li-ya Pan, Zhuo-qi Lou, Chun-ting Peng, *et al.* The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool?. *J Formos Med Assoc.* 2021; S0929-6646(21)00344-2.
23. Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology.* 2011; 53(5):1742-51.
24. Sarrazin C, Lathouwers E, Peeters M, Daems B, Buelens A, Witek J, *et al.* Prevalence of the hepatitis C virus NS3 polymorphism Q80K in genotype 1 patients in the European region. *Antiviral Res.* 2015; 116:10-6.
25. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut.* 2018; 67(11):2025-2034.
26. Meissner EG, Lee YJ, Osinusi A, Sims Z, Qin J, Sturdevant D, *et al.* Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients. *Hepatology.* 2015; 61(3):790-801.
27. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, Passavanti G, Vittozzi P, Mastroianni CM, Vullo V. Rapid decline of fasting

- glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(5): 462.e1-3.
28. Knobler H, Schihmanter R, Zifroni A, Fenakel G, Schattner A. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 355-359.
 29. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 592-599.
 30. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hirakawa M, Ikeda K, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009; 49: 739-744.
 31. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godsland I, Coady E, Esmat G, El-Hoseiny M, Abdul-Hamid M, Hughes A, Chaturvedi N. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut.* 2010; 59: 1135-1140.
 32. Pavone P, Tieghi T, d'Ettorre G, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5): 462.e461–3.
 33. Li J, Zhang T, Gordon SC, Rupp LB, Trudeau S, Holmberg SD, et al. Impact of sustained virologic response on risk of type 2 diabetes among hepatitis C patients in the United States. *J Viral Hepat.* 2018;25(8):952–8.
 34. Kierepa A, Witkowska A, Kasczmarek M, Ksiazek K, Mikula PJ, Zeromski J, et al. Impact of chronic HCV treatment on quality of life of patients with metabolic disorders in context of immunological disturbances. *Scientific Reports.* 2020; 10:10388.

9. ANEXOS

9.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Variables	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Edad.	Cuantitativa	Discreta	Años	Interrogatorio
Género	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	Interrogatorio

9.2. VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable.	Tipo	Escala	Unidad de medición	Equipo
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa.	Continua.	Kg/m ² .	Expediente clínico
Infección crónica por VHC.	Cualitativa.	Nominal Dicotómica	-Si -No	Interrogatorio.
Antivirales de acción directa.	Cualitativa.	Nominal.	Sofosbuvir/Velpat asvir. Glecaprevir/Pibrenetasvir. Sofosbuvir/Ledipasvir.	Expediente clínico.

			Ombitasvir/Parita previr/Ritonavir/D asabuvir.	
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	-Con diabetes -Sin diabetes	Determinado según el antecedente el cual se obtuvo de información en el expediente clínico.
Glucosa en ayuno.	Cuantitativa	Continua	Mg/dl.	Química sanguínea en expediente.
Respuesta viral sostenida.	Cualitativa.	Nominal. Dicotómica.	-Con respuesta -Sin respuesta.	Obtenido por resultado de PCR contenido en expediente clínico.
Genotipo viral.	Cualitativa.	Nominal.	1 a, 1 b, 2, 3, 4.	Obtenida por resultado de PCR contenido en expediente clínico.
Nivel de transaminasas	Cuantitativa.	Discreta.	UI/L	Valor obtenido de los resultados de pruebas de función hepática contenidos en

				el expediente clínico.
Grado de fibrosis hepática.	Cualitativa.	Ordinal.	I, II, III, IV.	Valor obtenido por Fibroscan o calculado mediante escala FIB4 o APRI.
APRI.	Cualitativa.	Ordinal.	<0.5 puntos. ≥0.5-1.5 puntos. >1.5 puntos.	Calculado a partir de datos como: Aspartato aminotransferasa y cuenta de plaquetas contenidos el en expediente.
FIB4.	Cualitativa.	Ordinal.	< 1.45 puntos. ≥1.45- <3-25 puntos. ≥3.25 puntos.	Calculado a partir de datos como: Edad, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y plaquetas contenidos en expediente.
Perfil de lípidos	Cuantitativa.	Discreta.	Mg/ dl	Obtenido del expediente clínico.

9.3. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Edad.

Definición conceptual: Tiempo vivido por una persona.

Definición operacional: Edad: Años cumplidos referidos por el paciente o registrado en el expediente, en el momento de haber recibido tratamiento.

Sexo.

Definición conceptual: Condición orgánica de los animales.

Definición operacional: Fenotipo determinado por el observador clínico.

Índice de masa corporal.

Definición conceptual: Es un índice utilizado frecuentemente para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos.

Definición operacional: Índice obtenido a partir del cociente entre el peso del paciente y su talla en metros al cuadrado.

Respuesta viral sostenida.

Definición conceptual: Carga viral para VHC indetectable a las 12 semanas al término del tratamiento, la cual se relaciona con erradicación del virus de hepatitis C.

Definición operacional: Ausencia o cantidad menor de 15 UI/ml de partículas virales de VHC, a las 12 semanas después de haber concluido el tratamiento con agentes antivirales de acción directa.

Antivirales de acción directa.

Definición conceptual: Grupo de medicamentos dirigidos contra proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) del VHC.

Definición operacional: Medicamento o grupo de medicamentos utilizados para tratar la infección crónica por VHC; dentro de los cuales pueden ser: Sofosbuvir/Velpatasvir, Glecaprevir/Pibrentasvir, Sofosbuvir/ Ledipasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir.

Infección crónica por virus de hepatitis C.

Definición conceptual: Infección latente por virus de hepatitis C, referida por persistencia de RNA viral 6 meses de exposición viral, y la cual causa inflamación hepática, así como cambios histopatológicos irreversibles.

Definición operacional: Detección de anticuerpos anti-VHC, así como RNA de VHC acompañado de signos de hepatopatía.

Diabetes mellitus tipo 2.

Definición conceptual: Enfermedad caracterizada por un trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono y que puede acompañarse o no de resistencia a la insulina

Definición operacional: información obtenida de la historia clínica contenida en el expediente clínico y el cual se determinó según la definición para diabetes mellitus tipo 2 dictaminado en la guía Diabetes Care 2020 de la American Diabetes Asociación.

Glucosa en ayuno.

Definición conceptual: Prueba de laboratorio realizada para determinar los niveles de glucosa en sangre después de un ayuno de 8 horas.

Definición operacional: Valor obtenido del expediente clínico a partir del resultado de un análisis sanguíneo y después de un ayuno por lo menos de 8 horas, el cual se obtuvo al inicio del tratamiento y al lograr una respuesta viral sostenida (a las 12 semanas del tratamiento con antivirales de acción directa).

Genotipo viral.

Definición conceptual: Característica virológica de acuerdo a la secuencia de nucleótidos.

Definición operacional: Obtenido del expediente clínico a partir de estudio moleculares

Niveles de transaminasas

Definición conceptual: se le denomina así a las enzimas intracelulares en diversos órganos, cuya función es catalizar funciones de transaminación y que sirven como marcadores de lesión hepática. Sus principales representantes son el aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y Gammaglutamil transferasa.

Definición operacional: Niveles de Aspartato-aminotransferasa y alanino-aminotransferasa obtenidos de resultados de pruebas de función hepática contenidos en el expediente clínico y los cuales están expresados en U/L

Fibrosis hepática.

Definición conceptual: Depósito de tejido fibroso en el parénquima hepático que puede estadificarse mediante métodos invasivos como no invasivos.

Definición operacional: Determinación mediante resultados de estudios no invasivos, como elastografía o mediante escalas como FIB-4 o APRI.

APRI.

Definición conceptual: También llamado relación AST/plaquetas, es un modelo bioquímico no invasivo que se utiliza para la predicción de fibrosis hepática.

Definición operacional: Obtenido a partir de los valores de aspartato aminotransferasa y plaquetas, mediante el uso de su fórmula estandarizada.

FIB 4.

Definición conceptual: Modelo no invasivo para estimar el grado de fibrosis hepática mediante la utilización de 4 variables (edad, nivel de AST, nivel de ALT y cuenta de plaquetas).

Definición operacional: Obtenido a partir de diversas variables como; edad, niveles de aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y plaquetas.

Perfil de lípidos.

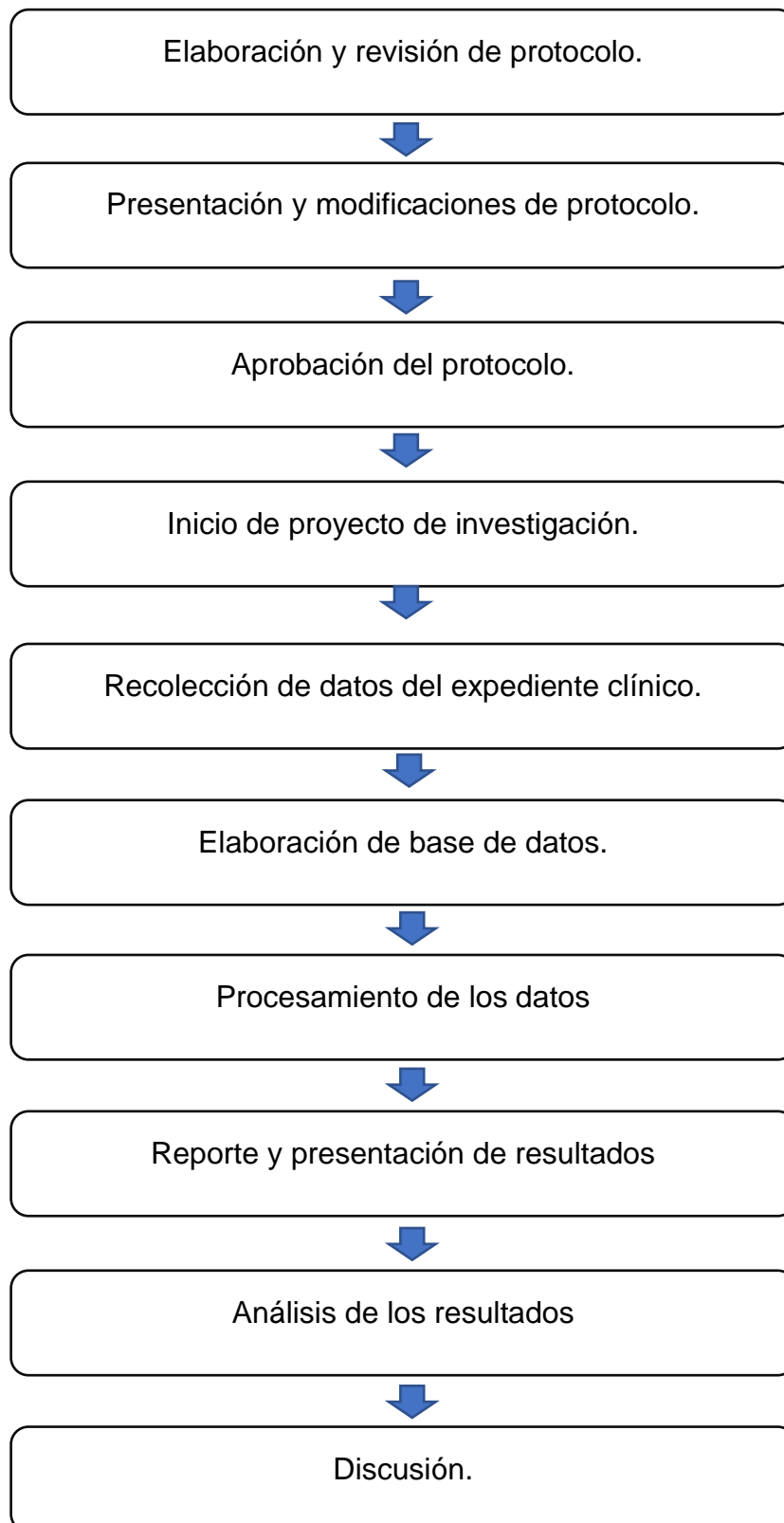
Definición conceptual: conjunto de estudios que determinan las concentraciones de distintos tipos de grasas en la sangre, y el cual está integrado por colesterol total, DHL, LDL, VLDL, y triglicéridos.

Definición operacional: Valor de colesterol total y triglicéridos obtenido del expediente clínico a partir de los resultados de un perfil de lípidos y expresado en mg/dl.

9.4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Sep. 2020	Oct. 2020	Nov. 2020	Dic. 2020	Ene. 2021	Feb. 2021	Mar. 2021	Abr. 2021	May. 2021	Jun. 2021	Jul. 2021	Ago. 2021	Sep. 2021	Oct. 2021	Nov. 2021
Planteamiento del problema															
Revisión de la literatura															
Elaboración de protocolo de investigación															
Aprobación por comité de investigación															
Recopilación de datos															
Análisis de datos															
Elaboración y entrega de tesis															

9.5. Diagrama de flujo



9.5. Hoja de recolección de datos

Respuesta de la glucemia en pacientes con infección crónica por VHC tratados con antivirales de acción directa en el Centro médico de especialidades "Manuel Ávila Camacho", del Instituto Mexicano del Seguro Social Puebla.											
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS											
					FOLIO						
NOMBRE											
SEXO				EDAD							
ÍNDICE DE MASA CROPORAL				RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA							
				SI				NO			
¿TRATAMIENTO PREVIÓ?		SI				NO		¿CUAL?			
AAD UTILIZADO		Sofosbuvir/Vel patasvir.	Glecaprevir/Pibrentasvir.	Sofosbuvir/Ledipasvir.	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir.			OTROS			
Nº DE DOSIS O TIEMPO DE ADMINISTRACION											
GLUCEMIA INICIAL				GLUCEMIA AL TERMINO							
GLUCOSA DE AYUNO				GLUCOSA DE AYUNO							
HBA1C				HBA1C							
GENOTIPO VIRAL		1a	1b	2	3		4				
ANTI-DIABETICO(S) UTILIZADO(S)		GLIBENCLA	METFORMINA	PIOGLITAZONA		ACARBOSA	INSULINA	OTROS			
RETIRO DEL TRATAMIENTO											
SI					NO						
TRANSAMINASAS		AST						ALT			
		INICIAL	TERMINO					INICIAL		TERMINO	
PERFIL DE LIPIDOS		TRIGLICERIDOS						COLESTEROL TOTAL			
		INICIAL	TERMINO					INICIAL		TERMINO	
PLAQUETAS		INICIAL	TERMINO		ALBUMINA	INICIAL		TERMINO			
APRI											
INICIAL					TERMINO						
FIB 4											
INICIAL					TERMINO						