



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, EL PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

Francisco Junior Rueda Otiniano

Grado de Biología

Facultad de Ciencias

Año académico 2022-2023

ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, EL PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

Francisco Junior Rueda Otiniano

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Ciencias

Universitat de les Illes Balears

Año académico 2022-2023

Palabras clave del trabajo (términos Mesh): VHC, DM-2, microeliminación, cribado, prevalencia, AAD, anti-VHC, RVS, función hepática, infección.

Tutora: Dra. Maria Fiorella Sarubbo

Se autoriza la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor		Tutor	
Sí	No	Sí	No
x	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>

Resumen

La Hepatitis C es una enfermedad infecciosa, causada por el virus de la hepatitis C (VHC), que afecta principalmente al hígado. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que entre 130 y 170 millones de personas están infectadas. El cuadro asintomático que presentan la mayoría de los pacientes con infección aguda imposibilita un diagnóstico precoz y la consecuente aplicación del tratamiento, siendo un grave problema sanitario debido a la evolución de la enfermedad de su forma aguda a crónica. Con la aparición de los antivirales de acción directa (AAD), la OMS ha propuesto como objetivo la eliminación de la enfermedad para el año 2030, a través de la estrategia de microeliminación, que consiste en la aplicación de AAD en poblaciones dianas que presenten alto riesgo de infección, elegida mediante proceso de cribado. Es el caso de la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), ya que se ha observado una asociación entre esta enfermedad y el virus de la hepatitis C. Este trabajo tiene como objetivo principal conocer la prevalencia del VHC en la población de pacientes con DM-2 en el sector Migjorn de Mallorca. Los subobjetivos son elaborar un perfil con las características de pacientes diabéticos positivos por el VHC y pacientes diabéticos negativos, evaluar la evolución de la diabetes en los pacientes positivos y su relación con el uso de AAD y, finalmente, evaluar el método de cribado. Para ello, se realizó un estudio piloto observacional donde se reclutaron 730 pacientes del sector sanitario de Migjorn atendidos en el Hospital Universitario de Son Llàtzer. Para analizar las características diferenciales entre pacientes positivos y negativos, se recogieron los datos de 28 pacientes en cada grupo, 56 pacientes en total. Se compararon entre pacientes positivos y negativos parámetros epidemiológicos, clínicos y diagnósticos. También se hizo un seguimiento en el tiempo de los valores de glucosa basal de los pacientes positivos tratados y no tratados con AAD y de los pacientes positivos que presentaron o no una respuesta viral sostenida (RVS). Los resultados indicaron una prevalencia del VHC en pacientes con DM-2 del sector Migjorn de Mallorca del 5.04%. Así como diferencias entre los pacientes positivos y negativos, observándose alteraciones en los positivos principalmente en parámetros relacionados con la función hepática, pero también con parámetros hematológicos, renales y el metabolismo de la glucosa. Además, se observó que el tratamiento aumenta las tasas de RVS, la cual se asocia a posibles mejoras de la DM-2. Finalmente, se observó que el método de cribado basado en los pacientes con DM-2 está justificado, aunque presenta puntos de mejora que constituyen las líneas futuras de investigación. Demostrando que para el VHC este tipo de trabajos son necesarios a fin de desarrollar nuevas estrategias de cribado y tratamientos.

Resum

L'hepatitis C és una malaltia infecciosa, causada pel virus de la hepatitis C (VHC), que afecta principalment el fetge. L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que entre 130 i 170 milions de persones estan infectades. El quadre asimptomàtic que presenten la majoria dels pacients amb infecció aguda impossibilita un diagnòstic precoç i l'aplicació conseqüent del tractament, sent un greu problema sanitari a causa de l'evolució de la malaltia des de la seva forma aguda a crònica. Amb l'aparició dels antivirals d'acció directa (AAD), l'OMS ha proposat com a objectiu l'eliminació de la malaltia per a l'any 2030, a través de l'estratègia de microeliminació, que consisteix en l'aplicació d'AAD en poblacions diana que presentin alt risc d'infecció, triades mitjançant un procés de cribratge. És el cas de la població de pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM-2), ja que s'ha observat una associació entre aquesta malaltia i el virus de l'hepatitis C. Aquest treball té com a objectiu principal conèixer la prevalença del VHC en la població de pacients amb DM-2 al sector Migjorn de Mallorca. Els subobjectius són elaborar un perfil amb les característiques dels pacients diabètics positius pel VHC i pacients diabètics negatius, avaluar l'evolució de la diabetis en els pacients positius i la seva relació amb l'ús d'AAD i, finalment, avaluar el mètode de cribratge. Per a això, es va realitzar un estudi pilot observacional on es van reclutar 730 pacients del sector sanitari de Migjorn atesos a l'Hospital Universitari de Son Llàtzer. Per analitzar les característiques diferencials entre pacients positius i negatius, es van recollir les dades de 28 pacients en cada grup, 56 pacients en total. Es van comparar entre pacients positius i negatius paràmetres epidemiològics, clínics i diagnòstics. També es va fer un seguiment en el temps dels valors de glucosa basal dels pacients positius tractats i no tractats amb AAD i dels pacients positius que van presentar o no una resposta viral sostinguda (RVS). Els resultats van indicar una prevalença del VHC en pacients amb DM-2 al sector Migjorn de Mallorca del 5,04%. Així com diferències entre els pacients positius i negatius, observant-se alteracions en els positius principalment en paràmetres relacionats amb la funció hepàtica, però també amb paràmetres hematològics, renals i el metabolisme de la glucosa. A més, es va observar que el tractament augmenta les taxes de RVS, la qual s'associa a possibles millores de la DM-2. Finalment, es va observar que el mètode de cribratge basat en els pacients amb DM-2 està justificat, tot i que presenta punts de millora que constitueixen les línies futures de recerca. Demostrant que per al VHC aquest tipus de treballs són necessaris per desenvolupar noves estratègies de cribratge i tractaments.

Abstract

Hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus (HCV), which primarily affects the liver. The World Health Organization (WHO) estimates that between 130 and 170 million people are infected. The asymptomatic presentation in most patients with acute infection makes early diagnosis and subsequent treatment challenging, posing a serious health problem due to the progression of the disease from acute to chronic form. With the emergence of direct-acting antivirals (DAAs), the WHO has set a goal to eliminate the disease by 2030 through a micro-elimination strategy, which involves the application of DAAs in target populations at high risk of infection selected through a screening process. This is the case for the population of patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2), as an association between this disease and the hepatitis C virus has been observed. The main objective of this study is to determine the prevalence of HCV in the population of DM-2 patients in the Migjorn sector of Mallorca. The sub-objectives are to create a profile with the characteristics of HCV-positive diabetic patients and HCV-negative diabetic patients, evaluate the progression of diabetes in positive patients and its relationship with the use of DAAs, and finally, assess the screening method. For this purpose, an observational pilot study was conducted, recruiting 730 patients from the healthcare sector of Migjorn treated at Son Llàtzer University Hospital. To analyze the differential characteristics between positive and negative patients, data were collected from 28 patients in each group, totaling 56 patients. Epidemiological, clinical, and diagnostic parameters were compared between positive and negative patients. Additionally, a follow-up was conducted over time on the baseline glucose values of treated and untreated positive patients with DAAs and on positive patients who did or did not achieve sustained virologic response (SVR). The results indicated a prevalence of HCV in DM-2 patients in the Migjorn sector of Mallorca of 5.04%. Differences were observed between positive and negative patients, with alterations mainly in parameters related to liver function but also in hematological, renal, and glucose metabolism parameters in positive patients. Furthermore, treatment was found to increase SVR rates, which is associated with potential improvements in DM-2. Finally, the screening method based on DM-2 patients was justified, although there are areas for improvement that represent future lines of research. This study demonstrates the necessity of such work for HCV to develop new screening strategies and treatments.

Acrónimos

ARN Ácido Ribonucleico

ALT Enzima Alanino Aminotransferasa

Anti-VHC Anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C

AAD Antiviral de Acción Directa

AMS Asamblea Mundial de la Salud

AST Enzima Aspartato Aminotransferasa

DM Diabetes Mellitus

DM-1 Diabetes Mellitus tipo 1

DM-2 Diabetes Mellitus tipo 2

FA Enzima Fosfatasa Alcalina

GGT Enzima Gamma-Glutamil Transpeptidasa

HCC Hepatitis C Crónica

HSH Hombres que tienen Sexo con otros Hombres

HUSLL Hospital Universitario de Son Llàtzer

OMS Organización Mundial de la Salud

PID Personas que se Inyectan Drogas

RVS Respuesta Viral Sostenida

VHC Virus de la Hepatitis C

Índice

1. Introducción	1
1.1. Contexto	1
1.2. Epidemiología de la infección por VHC	2
1.3. Concepto de hepatitis vírica y estructura del virus de la hepatitis C	2
1.3.1. Ciclo biológico de vida del VHC	3
1.4. Características de la HCC	4
1.4.1. Vías de transmisión y diagnóstico clínico	4
1.4.2. Fisiopatología y formas de presentación de la infección por VHC	5
1.5. Tratamiento	6
1.6. Poblaciones de riesgo	7
1.6.1. Características de la DM-2	7
1.6.2. Asociación entre HCC y DM-2	8
1.7. Diagnóstico poblacional	10
1.7.1. Macro y microeliminación	10
2. Hipótesis y objetivos	12
2.1. Hipótesis	12
2.2. Objetivos	12
2.2.1. Objetivo principal	12
2.2.2. Objetivos secundarios	12
3. Material y métodos	13
3.1. Tipo y diseño del estudio	13
3.2. Criterios de inclusión, exclusión y retirada	13
3.3. Cálculo del tamaño muestral	13
3.4. Duración y desarrollo del estudio	14
3.5. Análisis de datos: estadística	14
3.6. Aspectos éticos y consideraciones generales de recogida de datos, manejo y procesamiento	15
4. Resultados	16
4.1. Características epidemiológicas y clínicas de la muestra de estudio: incidencia de VHC en DM-2	16
4.2. Características epidemiológicas y clínicas estratificadas por presencia de VHC	16
4.3. Características analíticas estratificadas por presencia de VHC	17
4.3.1. Evolución de los pacientes positivos (glucemia y RVS)	20
4.4. Análisis del método de cribado	21
5. Discusión	22
5.1. Incidencia del VHC en el sector Migjorn	22

5.2.	Características epidemiológicas diferenciales entre pacientes con DM-2 positivos y negativos para VHC	23
5.3.	Estudio de la función hepática, hematológica y renal.....	24
5.4.	Características y evolución de la DM-2 en pacientes positivos por VHC.....	27
5.5.	Método de cribado: limitaciones, mejoras y líneas futuras	29
6.	Conclusión	30
7.	Agradecimientos.....	31
8.	Bibliografía	32
9.	Anexos	36

1. Introducción

1.1. Contexto

Una infección se define como la presencia y multiplicación de un microorganismo en los tejidos del huésped. La enfermedad infecciosa es la expresión clínica del proceso infeccioso, traduciendo en síntomas tanto el daño como la inflamación causada por el agente infeccioso. Se pueden clasificar en función del microorganismo causal o desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas que produce (síndromes y enfermedades) [1]. La Hepatitis C es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al hígado y es causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección aguda es por lo general asintomática y no conlleva riesgo mortal, pero la infección crónica puede originar cirrosis, insuficiencia hepática, carcinoma hepatocelular y varices esofágicas potencialmente fatales [2]. Entre el 15% y el 25% de los pacientes con hepatitis aguda pueden eliminar el virus, mientras que entre el 75% y el 85% de los pacientes progresan a la fase crónica, de los últimos, el 20% desarrollan cirrosis hepática y de éstos, el 6% sufre insuficiencia hepática, y entre el 1% y el 4% desarrollan carcinoma hepatocelular [3]. El cuadro asintomático que presentan la mayoría de los pacientes con infección aguda imposibilita un diagnóstico precoz y la aplicación del tratamiento, siendo un grave problema sanitario [4]. Por ejemplo, en Europa en 2015 se estimó que solo el 36.4% de las personas infectadas fueron diagnosticadas y que de éstas solo el 12.7% recibieron tratamiento [5].

El VHC está presente en todas las regiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La mayor carga de morbilidad se encuentra en el Mediterráneo Oriental y en Europa, con 12 millones de personas con infección crónica en cada región. Por ello, en los lugares donde la población general tiene una seroprevalencia elevada de anticuerpos anti-VHC (del 2% o superior, o bien del 5% o superior), la OMS recomienda dar acceso a las pruebas de detección del VHC a todos los adultos y en vinculación con los servicios de prevención, atención y tratamiento. En 2016, la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) adoptó la primera Estrategia Mundial del Sector de la Salud contra las Hepatitis Víricas 2016-2021. En la estrategia se proponía la eliminación del VHC como amenaza para la salud pública para 2030 mediante medidas de prevención, diagnóstico, tratamiento e intervenciones comunitarias. En 2022, la AMS definió un nuevo conjunto de estrategias contra el VIH, las hepatitis víricas y las infecciones de transmisión sexual para el periodo 2022-2030. En base a estas estrategias, una amplia gama de Estados Miembros ha elaborado programas nacionales integrales de lucha contra las hepatitis y estrategias de eliminación [6].

La introducción de nuevos tratamientos más eficaces contra el VHC impulsó a la OMS a definir objetivos ambiciosos para eliminar el VHC para el 2030. Así, propusieron el enfoque de microeliminación, que implica perseguir la eliminación del VHC en poblaciones específicas que sean especialmente susceptibles a esta enfermedad. La microeliminación es menos compleja y costosa para eliminar el VHC que la macroeliminación [7]. Según el Centro Europeo para la Prevención y Control de enfermedades (ECDC), entre los ejemplos de poblaciones diana de microeliminación se incluyen a las personas que se inyectan drogas, inmigrantes y presos, aunque se puede esperar que las poblaciones candidatas varíen según las áreas geográficas y en diferentes países [8]. Entre las poblaciones vulnerables se incluyen aquellas que presentan una patología donde se ha visto que hay una prevalencia alta de VHC, como es el caso de la diabetes mellitus tipo II (DM-2) [9].

1.2. Epidemiología de la infección por VHC

Se estima que entre 130 y 170 millones de personas están infectadas por el VHC, con una prevalencia entre el 2% y el 3% [10]. La prevalencia mundial de hepatitis C crónica (HCC) se estimó con un valor del 1% (IC 95%: 0.8-1.1) con 71 millones (IC 95%: 62.5-79.4) de infecciones víricas en 2015, según datos de la OMS [11]. También en 2015 se estimó que el número de infecciones víricas en Europa fueron 3.23 millones (IC 95%: 2.1-3.79), lo que supone una prevalencia de 0.64% (IC 95%: 0.41-0.74) [5]. Respecto a España, según datos publicados en 2018 en la población de 20 a 80 años la prevalencia de pacientes con anticuerpos contra el VHC en la sangre (anti-HVC) se estimó de 0.85% (IC 95%: 0.64-1.08) y la prevalencia de infecciones activas se estimó de 0.22% (IC 95%: 0.12-0.32). Además, en este mismo estudio se observó que la prevalencia de anti-HVC fue mayor en el sexo masculino (1.24%) que en el sexo femenino (0.46%). Lo mismo ocurre con la prevalencia de infecciones activas (0.35% frente a 0.08%). También se observó que la prevalencia de anti-HVC aumentó con la edad, especialmente entre 50-59 años donde la prevalencia es de 1.56% y entre 70-80 años donde la prevalencia es de 1.63% [12].

1.3. Concepto de hepatitis vírica y estructura del virus de la hepatitis C

La hepatitis vírica es una inflamación del hígado que puede originar una serie de problemas de salud y llegar a ser mortal. Las principales cepas del virus de la hepatitis son las de los tipos A, B, C, D, y E. Si bien todas ellas causan enfermedad hepática, se diferencian, sobre todo en los modos de transmisión, la gravedad de la enfermedad, la

distribución geográfica y los métodos de prevención. En particular, los tipos B y C provocan enfermedad crónica siendo la causa más común de defunciones relacionadas con cirrosis hepática, cáncer y hepatitis viral [13]. Los tipos A y E se transmiten de forma muy similar mientras que el tipo D es un virus defectuoso que necesita del tipo B para sobrevivir [14].

Estructuralmente el VHC es un virus de ácido ribonucleico (ARN) envuelto de cadena simple perteneciente a la familia *Flaviviridae* y del género *Hepacivirus*. Posee un genoma de sentido positivo de aproximadamente 9,6 kb que se traduce como un solo polipéptido de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud. Después, se escinde proteolíticamente en 10 proteínas virales, donde se incluyen las proteínas estructurales E1 y E2, así como las proteínas no estructurales (NS) p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B (**Figura 1**). En el núcleo se encuentra la nucleocápside viral que encapsula el genoma viral. E1 y E2 son glicoproteínas de la envoltura viral que participan en la entrada del virus mediada por receptores. p7 es un canal de iones de membrana integral para proteger a las partículas virales de la acidificación durante la maduración al permitir el flujo de protones. NS2, NS3 y NS4A son las proteasas virales, mientras que NS4B es una helicasa. NS5A es una fosfoproteína multifuncional sin actividad enzimática que forma parte del complejo de la replicasa viral y está involucrada en la regulación de la replicación del genoma, la traducción de proteínas y el ensamblaje de viriones. NS5B es la polimerasa de ARN dependiente de ARN viral [15].

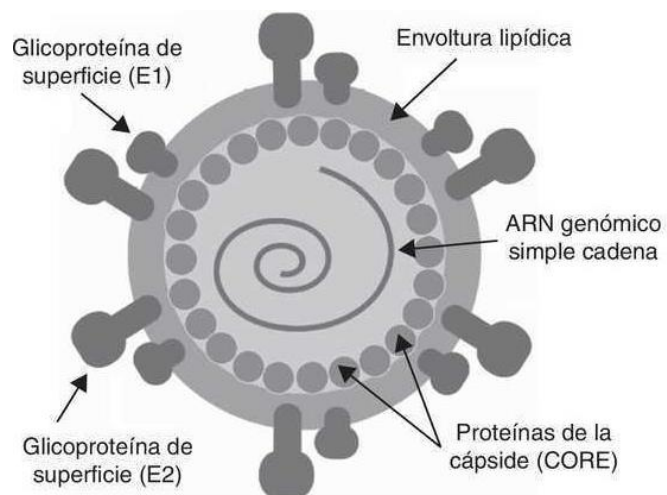


Figura 1. Estructura molecular del VHC [16].

1.3.1. Ciclo biológico de vida del VHC

Como se puede ver en la **Figura 2**, el ciclo de vida comienza con la adhesión de la partícula del VHC al receptor celular de la membrana, lo que le permite la entrada al interior de la célula mediante endocitosis. En el citoplasma, se liberan tanto el núcleo como el genoma viral del virus. El genoma viral es traducido y se forma una única poliproteína que luego es segmentada por la acción de proteasas virales y del hospedero, dando lugar a dos tipos de proteínas: estructurales y no estructurales.

Al mismo tiempo comienza la formación de las nuevas cadenas genómicas por acción de la enzima ARN polimerasa del virus, la cual produce una cadena negativa, que sirve para generar cadenas positivas genómicas. Los nuevos viriones formados son ensamblados y empaquetados en el retículo endoplasmático de la célula hospedera, para luego ser transportados y liberados al exterior de la célula por exocitosis para infectar a nuevas células vecinas y realizar nuevamente el mismo proceso [3].

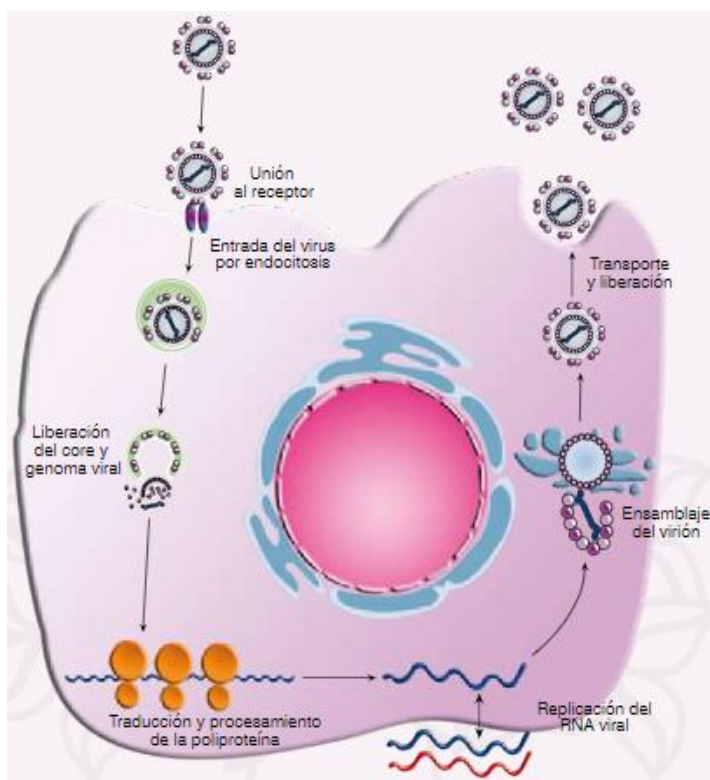


Figura 2. Esquema del ciclo de vida del VHC [3].

1.4. Características de la HCC

1.4.1. Vías de transmisión y diagnóstico clínico

La infección provocada por el VHC puede transmitirse por vía parenteral, sexual y vertical [4]. En concreto, la transmisión del virus se da a través de la transfusión de sangre y derivados, por ejemplo, mediante el uso de drogas ilícitas parenterales, la transmisión sexual, la transmisión nosocomial, la exposición ocupacional y los accidentes por agujas contaminadas [3].

El diagnóstico de una HCC activa se lleva a cabo, por un lado, mediante la detección de anti-HVC con una prueba serológica en plasma y por otro lado con la detección de ARN VHC mediante la realización de una PCR en plasma en un período superior a 6 meses tras haberse infectado de VHC, ya que a partir de ese tiempo la enfermedad se considerará crónica. Si un paciente presenta anti-VHC positivos, pero ARN VHC negativo, entonces ha sufrido una infección pasada, la cual se curó de manera espontánea o a través de tratamiento [17].

1.4.2. Fisiopatología y formas de presentación de la infección por VHC

Como ya se ha comentado, la infección por VHC es por lo general carente de síntomas o presenta síntomas leves como ictericia, dolor en hipocondrio derecho, mialgias, fatiga, vómitos y fiebre. Pero también se pueden desarrollar patologías graves como la cirrosis, donde el tejido cicatricial reemplaza el tejido sano del hígado, alterando su funcionamiento y provocando un daño permanente. Otra complicación asociada a la infección por VHC es el carcinoma hepatocelular, que provoca una intensidad de los síntomas y un aumento de los niveles de alfa-proteína sérica. Además, pueden aparecer una serie de manifestaciones extrahepáticas como enfermedades hematológicas tipo crioglobulinemia mixta esencial y algunos linfomas, y otras con compromiso renal, como sería el caso de la glomerulonefritis membranoproliferativa. También se han observado enfermedades autoinmunes como la tiroiditis y la púrpura trombocitopénica idiopática, y la presencia de algunas enfermedades dermatológicas asociadas a autoanticuerpos, como la porfiria cutánea tardía y el liquen rojo plano [3].

La infección por VHC puede desarrollarse de forma aguda o crónica. Cuando es aguda, generalmente es asintomática. Si los pacientes llegan a presentar síntomas, estos aparecen en un período entre 3 a 12 semanas desde la entrada del virus. Estos síntomas, como se ha mencionado previamente, pueden ser ictericia, dolor en hipocondrio derecho, mialgias, vómito y fiebre. Por otro lado, la enzima alanino aminotransferasa (ALT) aumenta a causa de la necrosis de los hepatocitos durante este período y el ARN del VHC aparece en el suero de los pacientes. Como se observa en la **Figura 3**, en la hepatitis aguda los síntomas pueden permanecer varias semanas y comenzar a desaparecer una vez los niveles de ALT y de ARN VHC empiezan a disminuir, mientras que, en la hepatitis que progresa a crónica, los síntomas pueden o no permanecer por más tiempo, sin embargo, los niveles de ALT y de ARN VHC van a permanecer a lo largo de los años [3].

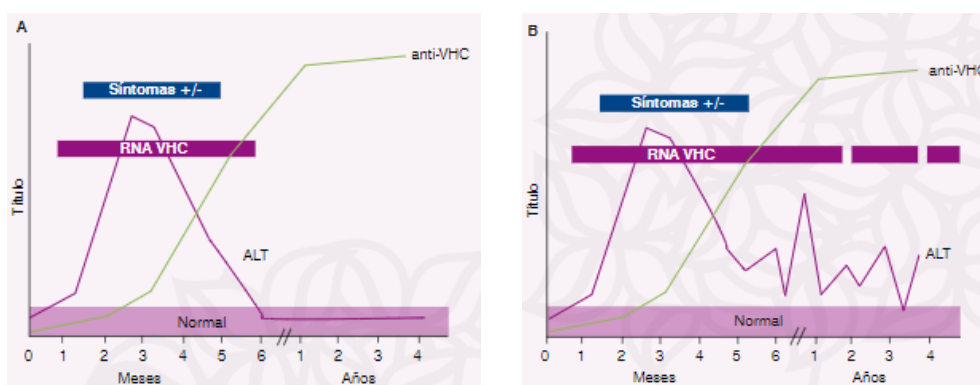


Figura 3. Marcadores serológicos en la infección VHC en fase aguda con recuperación (A), y con progresión a fase crónica (B) [3].

La progresión de una infección aguda a una crónica normalmente ocurre sin la aparición de síntomas, e incluso la infección crónica puede manifestarse de manera asintomática o con escasos síntomas como: náuseas, anorexia, mialgias, artralgias, debilidad y pérdida de peso. La **Figura 4** presenta los síntomas y manifestaciones clínicas más frecuentes de la HCC [3].

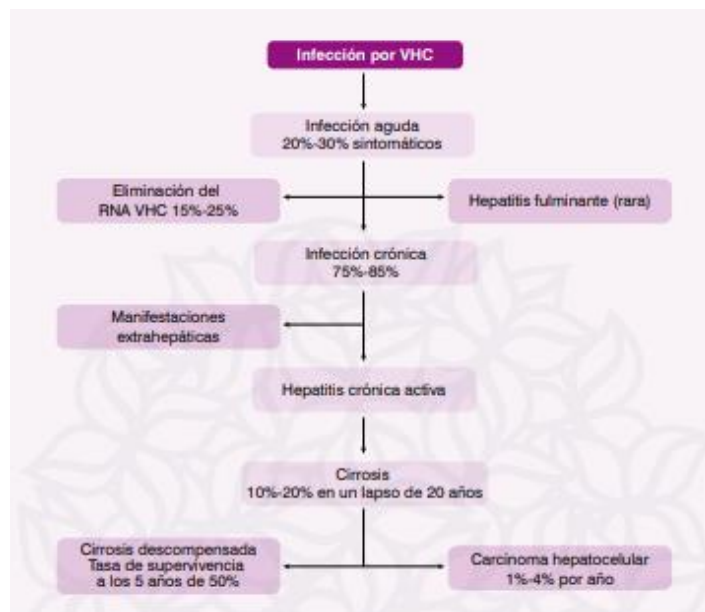


Figura 4. Desarrollo de la HCC [3].

1.5. Tratamiento

En relación con el tratamiento, hasta hace pocos años la única estrategia que había se basaba en la combinación del interferón pegilado y ribavirina (PEG/RBV) durante 24 o 48 semanas dependiendo del genotipo. Los interferones son glicoproteínas producidas por el sistema inmunitario de la mayoría de animales como respuesta a patógenos y con capacidad para interferir en la replicación de los virus en las células. La pegilación consiste en la modificación de la solubilidad de una molécula biológica, conjugándola mediante enlace covalente con polietilenglicol (PEG), un polímero hidrosoluble, de manera que se reducen las respuestas alérgicas y se puede reducir su frecuencia de administración sin perder efectividad. Sin embargo, las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) no fueron iguales en todos los genotipos. Definiéndose la RVS como la presencia de una carga viral ARN VHC indetectable a partir de 6 meses, y dicha RVS se asocia a la erradicación persistente de la infección por VHC [18]. La evolución en la comprensión del ciclo de replicación del VHC ha permitido el descubrimiento de nuevos tratamientos. En 2011 se aprobaron los primeros agentes antivirales de acción directa (AAD), los cuales mejoraron la RVS, pero presentaban una elevada toxicidad y coste. Fue en 2013 cuando aparecieron nuevos AAD más efectivos con propiedades pangenómicas (conjunto completo de genes de todas las cepas que forman un clado filogenético) y baja toxicidad, además de aumentar

todavía más la RVS. Esta revolución en el tratamiento ha permitido reducir la duración de las terapias y prácticamente generalizar su uso pudiendo aplicarlo en todos los pacientes [18]. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos realizados todavía no se ha conseguido desarrollar una vacuna contra el VHC [10]. En la **Tabla 1** a modo de resumen se presentan algunos ejemplos de vacunas en fase de experimentación clínica.

<i>Vacuna</i>	<i>Tipo</i>	<i>Fase clínica</i>
Recombinante E1 y E2	Proteínas estructurales	Fase I
Recombinante E1 truncada	Proteínas estructurales	Fase I
GI5005	Proteínas: fusión núcleo-NS3	Fase Ib/II
IC41	Péptidos	Fase II
Derivados del núcleo	Péptidos	Fase I
TG4040	Vectores (virus de Ankara modificado)	Fase I
CICGB 230 (E1+E2+ nucleoproteína recombinante)	ADN	Fase I
Chron Vac C (NS3/4A)	ADN	Fase I/IIa

Tabla 1. Vacunas contra el VHC en fase de experimentación clínica [16].

1.6. Poblaciones de riesgo

Hay algunos grupos de población en los cuales la prevalencia de HCC es más elevada respecto a la población general, y que por tanto tienen más riesgo de padecer la enfermedad, conociéndolos como *poblaciones de riesgo* [12]. Las prevalencias de las poblaciones que fueron citadas como de riesgo por el ECDC hasta 2018 fueron: en las personas que se inyectan drogas (PID) 7%-95.4%; en hombres que practican sexo con otros hombres (HSH) 0.0%-4.7%; en HSH con infección por VIH 0.88%-25% y en HSH que se inyectan drogas 22.1% [8]. Otro tipo de poblaciones de riesgo, son las formadas por personas con otra enfermedad que les predispone a infectarse con VHC, como es el caso de la crioglobulinemia mixta, el liquen plano, la tiroiditis y ciertos linfomas [3]. Y, por último, la población de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) [9].

1.6.1. Características de la DM-2

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad que afecta al páncreas y está caracterizada por la insuficiencia completa o parcial de la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans y/o la acción de esta, lo que deriva en hiperglucemia crónica y la alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas [19]. Como se puede ver en la **Figura 5**, hay dos formas principales de la enfermedad, la DM

insulinodependiente, donde no hay secreción de insulina o esta es muy baja debido a la destrucción de las células beta (diabetes mellitus tipo 1, DM-1), y la DM no insulinodependiente, donde hay secreción de insulina, pero hay una resistencia a esta en mayor o menor grado (DM-2) [20].

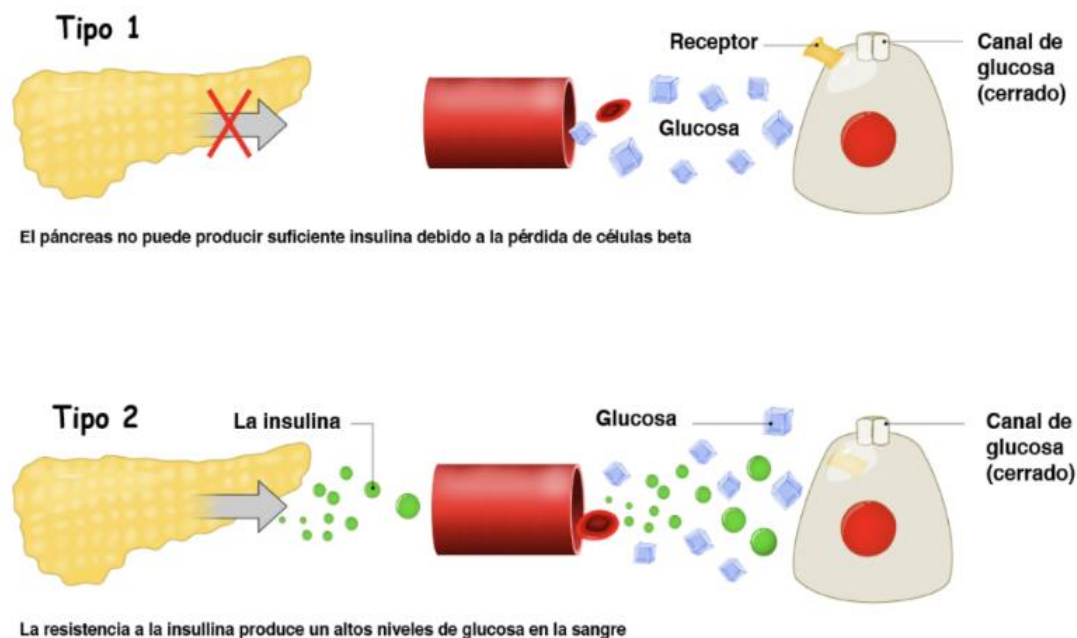


Figura 5. Diferencias entre los dos tipos de DM [20].

La DM-2 es la forma más común de DM y representa entre el 90 % y el 95 % de todos los pacientes con DM. Para 2030 se prevé un aumento a 439 millones personas con DM-2. La DM-2 es resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales, y otros factores de riesgo. La pérdida de la primera fase de liberación de insulina, la pulsatilidad anormal de la secreción de insulina basal y el aumento de la secreción de glucagón también participan en el desarrollo de la DM-2. Aunque generalmente los pacientes con DM-2 son independientes de la insulina exógena, pueden llegar a necesitarla cuando los niveles de glucosa en sangre no están suficientemente controlados con la dieta o con hipoglucemiantes orales. Asimismo, las personas con DM-2 suelen sufrir complicaciones, como por ejemplo enfermedades cardiovasculares, neuropatía diabética, nefropatía y retinopatía [19].

1.6.2. Asociación entre HCC y DM-2

Numerosos estudios informan de un mayor riesgo de DM-2 en pacientes con HCC [9, 21, 25], incluso cuando se comparan pacientes con HCC con pacientes con otras enfermedades hepáticas virales progresivas. Estos estudios indican que la DM-2 influye en la predisposición a infectarse con VHC. Además, se ha establecido también una

asociación entre la cirrosis y la intolerancia a la glucosa. Desde 1994, estudios epidemiológicos han vinculado el VHC y la cirrosis por VHC con la DM, de forma que se describe la cirrosis como intrínsecamente "diabetogénica", ya que la mayoría de los pacientes con cirrosis presentan alteraciones en la tolerancia a la glucosa [9]. La prevalencia de DM, la mayoría DM-2, fue significativamente mayor entre pacientes con cirrosis por VHC que en pacientes con cirrosis debida a otras causas [21]. Reforzando esta idea del papel de la HCC en el desarrollo de DM-2, se ha estimado que la infección por VHC precede al diagnóstico de DM-2 en hasta el 73% de los casos y que hasta el 33% de los pacientes con HCC tienen DM-2. La fibrosis hepática y la cirrosis no son los únicos mecanismos que conducen a la intolerancia a la glucosa y DM en pacientes con VHC: aumento de las especies reactivas de oxígeno, TNF α y otras citoquinas inflamatorias y alteraciones directas en la señalización de insulina por el VHC. Como se puede ver en la **Figura 6**, la infección por VHC de las células hepáticas puede conducir a (1) disminución de la autofosforilación del receptor de insulina (IR); (2) Disminución de la activación del sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) debido al aumento de la fosforilación de serina de IRS-1; (3) disminución de los niveles de IRS-1 debido al aumento de la degradación proteasomal mediada por ubiquitina inducida por un supresor de la señalización de citoquinas (SOCS 3/7) y la regulación positiva de mTOR; (4) actividad reducida Akt debido al aumento de la fosforilación de treonina de Akt; (5) disminución de la expresión de GLUT4; y (6) aumento de las enzimas gluconeogénicas (GC6P y PCK2) [9].

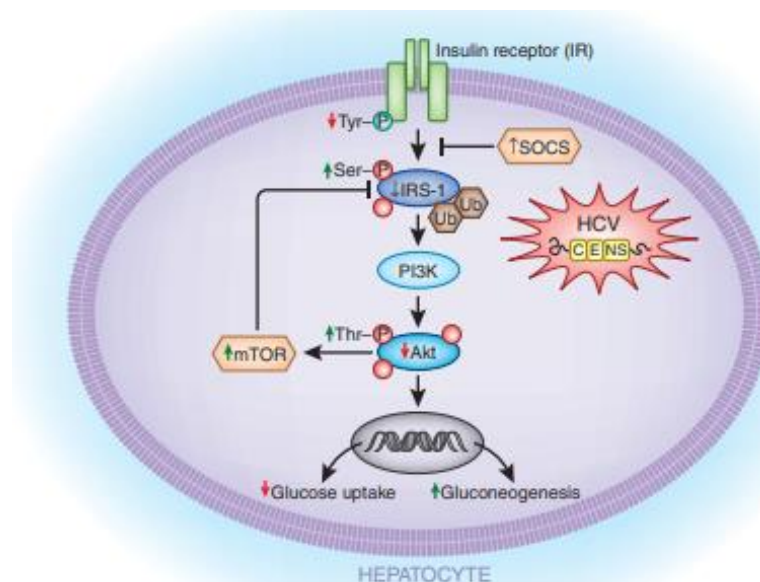


Figura 6. Mecanismo molecular mediante el cual el HCV afecta directamente a la cascada de señalización de la insulina. IR, receptor de insulina; IRS-1, sustrato del receptor de insulina-1; SOCS 3/7, supresor de la señalización de citoquinas; PI3K, fosfoinositido 3-quinasa; mTOR, blanco mamífero de la rapamicina; GC6P, glucosa-6-fosfatasa; PCK2, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa 2 [9].

1.7. Diagnóstico poblacional

Debido al problema sanitario que representa el VHC y a la aparición de los AAD, la OMS ha propuesto como objetivo la eliminación de la enfermedad para el 2030. Sin embargo, este proyecto se ve limitado debido a que como ya se ha comentado anteriormente, solo una pequeña parte de la población de personas infectadas con VHC son diagnosticadas y tratadas. A partir de la necesidad de una mejor identificación de pacientes infectados con VHC, se han desarrollado diferentes métodos de cribado [22]. Estos métodos consisten en una serie de criterios que se utilizan para elegir un grupo o población en el que se realizarán pruebas con el fin de detectar infectados de VHC y así posteriormente poder tratarlos [23]. El primero que se implementó se basó en los factores de riesgo, como el uso de drogas, transfusión de sangre o familiares VHC positivos. Más adelante, se propuso un método de cribado universal donde se realizaban pruebas a prácticamente toda la población. Finalmente, también se propuso un método de cribado basado en el rango de edad. Todos estos métodos de cribado presentan sus ventajas y desventajas como se observa en la **Tabla 2**, aunque el cribado universal se postula como el método más completo y efectivo [22].

<i>Criterio</i>	<i>Factores de riesgo</i>	<i>Rango de edad</i>	<i>Universal</i>
Ventajas	- En práctica en Occidente	- Rentabilidad apoyada por varios estudios	- No se necesitan datos epidemiológicos
	- Rentabilidad acorde con la estimada		- Eficaz también en caso de tendencias de infección cambiantes. - Sin implicaciones éticas
Desventajas	- Resultados decepcionantes	- Criterios poco claros elegir el rango de edad	- Alto coste económico
	- Requiere datos epidemiológicos	- Ética - Requiere datos epidemiológicos y tendencias de infección estables	- Posible sobrecarga del sistema sanitario

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los diferentes criterios de métodos de cribado [22].

1.7.1. Macro y microeliminación

Debido a los riesgos que supone la infección de VHC, a la carencia de una vacuna universal y a la aparición de los AAD, la identificación de los pacientes infectados es un reto de salud pública. Una de estas estrategias de eliminación es la macroeliminación, la cual no se centra en un grupo específico, sino que está dirigida a la totalidad o a un gran segmento de la población de un país. La macroeliminación debe iniciarse con ya sea un programa de cribado masivo de toda la población o de un segmento de la población con antecedentes de una alta prevalencia de infección por VHC. En Europa, la prevalencia del VHC está estimada en 0,64% [5], por lo que el cribado masivo no es recomendado por la OMS y no se considera rentable. En cambio, el cribado por rangos de edad podría ser rentable para determinados grupos. Ambos enfoques requieren grandes inversiones económicas y sanitarias y son obstaculizados por dificultades de organización. Tales dificultades sólo pueden superarse con la colaboración entre las autoridades locales, instituciones académicas, farmacéuticas e internacionales [7]. Pero debido a que este enfoque es muy costoso y complejo, también se ha adoptado una estrategia basada en dividir los objetivos de cada país en objetivos para segmentos de población individuales, la llamada estrategia de microeliminación. La microeliminación se puede lograr en el corto y mediano plazo en ciertas poblaciones, como aquellas con cirrosis descompensada o trasplante de órganos, los tratados con hemodiálisis, con hemopatías congénitas, reclusos y con coinfección por el VIH, así como grupos de alto riesgo como PID y HSH [7]. Un ejemplo se encuentra en Taiwán, donde aplicaron esta estrategia en presos. 824 personas encarceladas en la prisión de Yunlin aceptaron someterse a pruebas de detección de anticuerpos anti-VHC. Los pacientes ARN VHC positivo fueron tratados con AAD. El criterio principal de valoración fue la RVS en la semana 12 sin tratamiento (RVS12). En los resultados se observó que la prevalencia de anti-VHC positivo fue del 33,5 % y la tasa de viremia (ARN VHC detectable) fue del 69,2 %. Las tasas generales de RVS12 fueron del 100 %. Por lo tanto, se concluyó que los AAD son altamente efectivos y seguros para su uso en estrategias de microeliminación en reclusos [24].

Entre las poblaciones candidatas para un proyecto de microeliminación está la de pacientes con DM-2. Por lo tanto, el objetivo principal de este trabajo es conocer la prevalencia del VHC en la población de pacientes con DM-2 del sector Migjorn de Mallorca, pacientes que por tarjeta sanitaria corresponden al área del Hospital Universitario de Son Llàtzer (HUSLL). Además, también tiene otros objetivos: comparar pacientes con DM-2 positivos versus negativos, evaluar la evolución de la diabetes en los pacientes positivos y su relación con el uso de antivirales y, finalmente, evaluar el método de cribado.

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Hipótesis

1. La prevalencia de HCC es superior en pacientes diagnosticados de DM-2 que en la población general.
2. Los pacientes con DM-2 y VHC tienen alterados los parámetros vinculados con la función hepática, la función hematológica, la función renal y la DM-2.
3. Los tratamientos con AAD para el tratamiento de la HCC, tras conseguir una RVS, contribuyen a mejorar la homeóstasis de la glucemia de los pacientes con DM-2; por lo que este grupo de pacientes presenta un beneficio en su enfermedad de base tras la RVS.
4. Los métodos de cribado basados en la microeliminación, son herramientas útiles para detectar VHC en poblaciones de especial vulnerabilidad a la infección como es el caso de DM-2.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es estimar la prevalencia de personas con DM-2 con hepatitis C pasada y activa en el sector Migjorn de Mallorca, debido a la carencia y necesidad de este dato en dicha población en la actualidad.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Determinar el perfil diferencial entre pacientes con DM-2 y VHC y pacientes con DM-2, a nivel epidemiológico, clínico y analítico.
2. Comparar los datos relacionados con el control de la DM-2 previos y posteriores al tratamiento con AAD en pacientes con DM-2 y VHC para evaluar la evolución de la glucemia.
3. Profundizar en la viabilidad de los métodos de cribado a través de microeliminación, en este caso en la población del sector Migjorn con DM-2.

3. Material y métodos

3.1. Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio piloto descriptivo prospectivo, cuyo trabajo de campo se llevó a cabo durante un año en el HUSLL de Mallorca. Se seleccionaron los pacientes que durante el año de estudio acudían a visita de endocrinología de HUSLL, con DM-2 (ya diagnosticada o de nuevo diagnóstico), y que cumplían con los criterios de inclusión y no exclusión que se detallan en los apartados siguientes correspondientes.

3.2. Criterios de inclusión, exclusión y retirada

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con DM-2 de nuevo diagnóstico y aquellos en seguimiento en el servicio de endocrinología del HUSLL que aceptaron participar en el estudio. Todos los pacientes con infección activa recibieron tratamiento con AAD según la práctica clínica habitual, respetando las normas establecidas por el Servicio de Salud de las Islas Baleares y las recomendaciones de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Estos pacientes fueron citados a los 9 meses de finalizar el tratamiento antiviral y para evaluar el control de la DM-2. Para estudiar la evolución de estos pacientes, se consideró como control, su situación basal antes de recibir el tratamiento con AAD.

Los criterios de exclusión fueron: tener un diagnóstico simultáneo de hepatocarcinoma, presentar comorbilidad que comprometiera la vida del paciente a corto plazo, y presentar situaciones de incapacidad para entender y realizar un buen cumplimiento terapéutico.

Los criterios considerados para la retirada del paciente del estudio fueron: exitus, retirada del consentimiento informado, pérdida de seguimiento

3.3. Cálculo del tamaño muestral

Se consideró como variable principal la prevalencia de anti-VHC positivo en pacientes con DM-2. Los datos de prevalencia varían según la región mundial en la que se encuentra la población de estudio, así por ejemplo los datos más recientes publicados en 2019 hacen referencia al noreste y sudeste de Brasil donde la prevalencia fue de un 2.42 % [25]. En población española los últimos datos de prevalencia oscilan desde un 0.85% [12] a un 11% [43]. Teniendo en cuenta estos dos datos tan dispares y suponiendo que actualmente la prevalencia en población con DM-2 se acercará a la de la población general (aproximadamente el 1%), una muestra aleatoria de 730 individuos fue suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de ± 0.5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 1%. El porcentaje de reposiciones necesarias fue del 20%.

3.4. Duración y desarrollo del estudio

El periodo de duración del reclutamiento fue de 12 meses, desde noviembre del 2021 hasta octubre del 2022. Los siguientes meses hasta abril del 2023, se dedicaron a la recogida de datos y análisis. En esta última fase es donde como alumno de TFG participé activamente. Se recogieron en una base de datos (BBDD) los datos clínicos, epidemiológicos y analíticos de la muestra de estudio. El tipo de variable, su nombre, codificación en la BBDD y tiempo de recogida se muestran en la **Tabla 1 ANEXO I**.

El esquema del estudio se muestra en la **Figura 7**. Para reclutar los pacientes, se descargó un listado electrónico de pacientes diagnosticados de DM-2 en el sector Migjorn (n=730). Se comprobó que cumplieran con los criterios de inclusión y a continuación, mediante una llamada telefónica, se les invitó a participar en el estudio, comunicándoles que, de hacerlo, se les citaría para la realización de la prueba de anticuerpos anti-VHC y la recogida de datos basales. A los 9 meses se les realizó una visita de seguimiento para controlar los valores de glucemia y la RSV. El servicio de microbiología del HUSLL realizó las pruebas analíticas necesarias para detectar el virus de VHC.

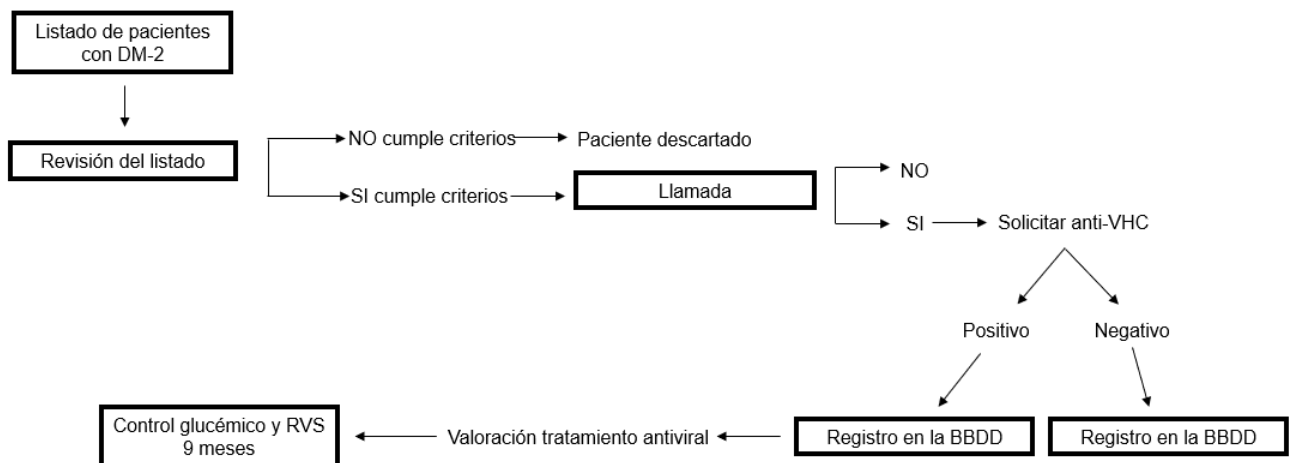


Figura 7. Esquema del estudio.

3.5. Análisis de datos: estadística

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Con las variables categóricas se estimaron los porcentajes globales y frecuencias. Se utilizaron tests y gráficos de normalidad para determinar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk. Para describir la significancia y las asociaciones entre variables tras la intervención, se utilizaron los siguientes tests estadísticos: la prueba de X^2 , el test t de Student para muestras independientes y el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se consideró indicador

de una diferencia significativa un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el software Graphpad v.8 para el análisis de datos y la graficación.

3.6. Aspectos éticos y consideraciones generales de recogida de datos, manejo y procesamiento

El estudio obtuvo el informe favorable de la Comisión de Investigación del HUSLL (C16092019) y del Comité de Ética de las Islas Baleares. A los participantes se les informó sobre las exploraciones que se les realizaría, se les entregó la hoja de información y se les solicitó la firma del consentimiento informado previo a la inclusión. Se respetaron los principios de experimentación en humanos, según el Acuerdo de Helsinki. Dado que el proyecto implica la recopilación y el tratamiento de datos personales, incluida información personal; la recopilación, el tratamiento, la comunicación y la transferencia de datos personales de todos los sujetos participantes cumplió con las disposiciones del Reglamento General (UE) de protección de datos (GDPR 2016/679) y la legislación nacional aplicable, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales. La información al paciente y el consentimiento informado que se proporcionaron para el estudio se encuentran en los **ANEXOS II y III**. El investigador conservó el formulario de consentimiento informado firmado y fechado por el paciente de todos los sujetos incluidos en el estudio.

Todo el equipo investigador se comprometió a realizar el proceso de recogida de datos, análisis y elaboración de los resultados de forma confidencial y anónima, de conformidad con lo establecido en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y el Consejo de 27 de abril de Protección de Datos (RGPD) y la normativa nacional de aplicación. También se respetó la Ley de investigación Biomédica (14/2007). Los datos se utilizaron exclusivamente para las finalidades de este estudio. Los datos estuvieron disociados, de forma que los sujetos se identificaron por código. Todos los datos de los pacientes que se generaron en este estudio fueron recogidos en el CRD que fue diseñado específicamente para recoger los datos clínicos y de análisis bioquímico, microbiológico necesarios para este estudio.

El investigador principal se responsabilizó de archivar y mantener adecuadamente los datos y toda la documentación relacionada con la conducción del estudio que fue almacenada en un fichero de datos de investigación en el HUSLL.

4. Resultados

4.1. Características epidemiológicas y clínicas de la muestra de estudio: incidencia de VHC en DM-2

Se reclutaron un total de 730 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. De los cuales 35 fueron positivos en la prueba de anti-VHC, suponiendo una prevalencia del VHC del 5.04%. Debido a pérdida de seguimiento se pudieron estudiar en la fase de comparación 28 pacientes positivos y 28 negativos, n total= 56 pacientes. En la **Tabla 4** se puede observar el perfil epidemiológico las principales características clínicas de la muestra de estudio.

Características epidemiológicas	Pacientes (n = 56)
Sexo	
Femenino	22/56 (39.29%)
Masculino	34/56 (60.71%)
Edad (Años)	67.13 ± 1.67
IMC	32.11 ± 0.86
Alcohol	
Si	8/56 (14.29%)
No	48/56 (85.71%)
Tabaco	
Si	19/56 (33.93%)
No	37/56 (66.07%)
Otros hábitos tóxicos	
Si	2/56 (3.57%)
No	54/56 (96.43%)
Fármacos	
Si	54/56 (96.43%)
No	2/56 (3.57%)
Hipertensión arterial	
Si	29/56 (51.79%)
No	27/56 (48.21%)
Hipercolesterolemia	
Si	11/56 (19.64%)
No	45/56 (80.36%)
Hipertrigliceridemia	
Si	25/56 (44.64%)
No	31/56 (55.36%)

Tabla 4. Características epidemiológicas y clínicas globales. Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje respecto al número total de pacientes, mientras que las cuantitativas se expresan con la media ± SEM.

4.2. Características epidemiológicas y clínicas estratificadas por presencia de VHC

Se analizaron las características epidemiológicas y clínicas de forma estratificada, comparando los pacientes positivos y negativos, según se detectó mediante la prueba de anti-VHC. Se detectaron diferencias significativas en los valores de IMC, observándose una media mayor en

los pacientes negativos. Así como en el consumo de tabaco, observándose una mayor proporción de fumadores en los pacientes positivos (**Tabla 5**).

Características epidemiológicas y clínicas	Positivos (n = 28)	Negativos (n = 28)	p-valor
Sexo			>0.999
Femenino	11/28 (39.29%)	11/28 (39.29%)	
Masculino	17/28 (60.71%)	17/28 (60.71%)	
Edad (Años)	68.61 ± 2.63	65.64 ± 2.06	0.418
IMC	29.78 ± 0.93	33.83 ± 1.22	0.025*
Alcohol			0.252
Si	6/28 (21.43%)	2/28 (7.14%)	
No	22/28 (78.57%)	26/28 (92.86%)	
Tabaco			0.023*
Si	14/28 (50%)	5/28 (17.86%)	
No	14/28 (50%)	23/28 (82.14%)	
Otros hábitos tóxicos			0.491
Si	2/28 (7.1%)	0/28 (0%)	
No	26/28 (92.86%)	28/28 (100%)	
Fármacos			0.491
Si	26/28 (92.86%)	28/28 (100%)	
No	2/28 (7.10 %)	0/28 (0%)	
Hipertensión arterial			0.285
Si	12/28 (42.86%)	17/28 (60.71%)	
No	16/28 (57.14%)	11/28 (39.29%)	
Hipercolesterolemia			>0.999
Si	5/28 (17.86%)	6/28 (21.43%)	
No	23/28 (82.14%)	22/28 (78.57%)	
Hipertrigliceridemia			>0.999
Si	12/28 (42.86%)	13/28 (46.43%)	
No	16/28 (57.14%)	15/28 (53.57%)	

Tabla 5. Características epidemiológicas y clínicas estratificadas según los resultados de la prueba anti-VHC en pacientes con DM-2. Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje respecto al número total de pacientes; las cuantitativas se expresan con media ± SEM. Para estudiar la relación de cada variable con la infección por VHC, se utilizó la prueba de X^2 para las variables cualitativas y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las variables cuantitativas (* $p < 0.05$).

4.3. Características analíticas estratificadas por presencia de VHC

Se compararon en pacientes positivos y negativos parámetros relacionados con la función hepática tales como indicadores de fibrosis hepática, hematológicos, de función renal y relacionados con la DM-2. Los valores de estos parámetros se obtuvieron en la visita basal antes de la realización de los análisis clínicos para detectar VHC. En relación con los parámetros de la función hepática, se analizaron los valores de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST), ALT, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA). Se detectaron diferencias

significativas para las enzimas AST, ALT y FA, observándose medias mayores en los pacientes positivos (**Figura 8**).

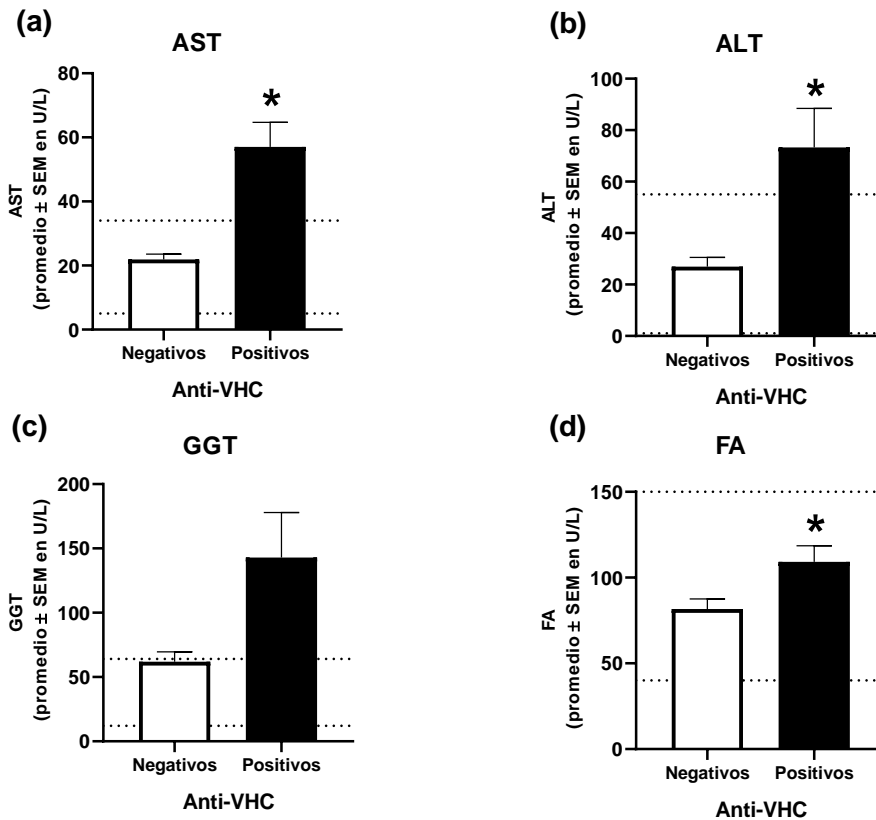


Figura 8. Representación gráfica de los valores de parámetros de función hepática en pacientes positivos y negativos: (a) AST; (b) ALT; (c) GGT; (d) FA. Las líneas discontinuas representan el rango normal de valores mínimos y máximos para cada variable. Mediante una prueba t de Student para la enzima AST y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las enzimas ALT y FA se detectaron diferencias significativas (*p-valor<0.05). Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney no se detectaron diferencias significativas (*p-valor>0.05) para la enzima GGT.

Por otro lado, para valorar el funcionamiento del metabolismo hepático también se analizaron los valores de albúmina y bilirrubina, detectándose diferencias significativas (**Figura 9**).

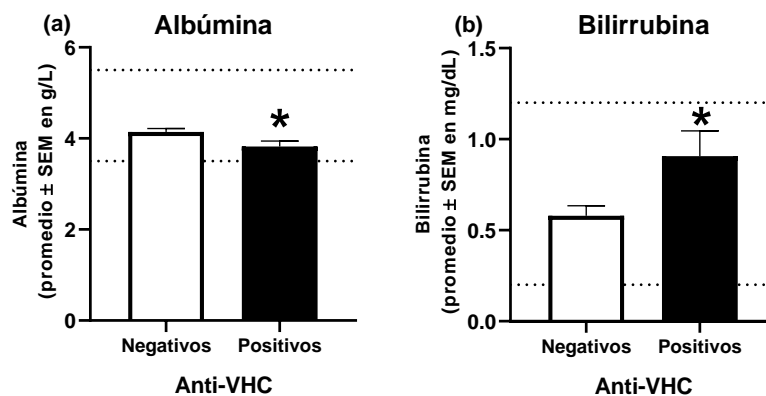


Figura 9. Representación gráfica de los valores de parámetros de metabolismo hepático en pacientes positivos y negativos: (a) albúmina; (b) bilirrubina. Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se detectaron diferencias significativas (*p-valor<0.05) para los valores de albúmina y bilirrubina

Para una mejor valoración de la función hepática y del estado del órgano, se calcularon y analizaron los indicadores de fibrosis hepática FIB-4 (Fibrosis-4) y APRI (AST to Platelet Ratio Index). Para calcular los indicadores se utilizaron las siguientes fórmulas (edad en años, el valor de AST y ALT en U/L y el número de plaquetas en $10^9/L$) [32]:

$$FIB - 4 = \frac{Edad \times AST}{Plaquetas \times \sqrt{ALT}}; APRI = \frac{AST}{LMN^*} \times 100$$

*LMN, límite máximo considerado normal para los valores de AST (33 U/L).

Se detectaron diferencias significativas para ambos indicadores, observándose medias mayores en los pacientes positivos (**Figura 10**).

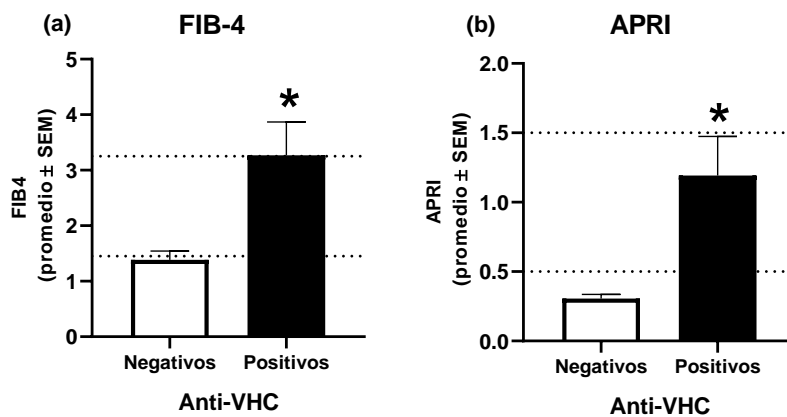


Figura 10. Representación gráfica de los valores de indicadores de fibrosis hepática en pacientes positivos y negativos: (a) Fib4; (b) APRI. Las líneas discontinuas representan el rango en el que hay probabilidad de padecer fibrosis, por debajo del mínimo la probabilidad es muy baja, y por encima del máximo la probabilidad es muy alta. Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se detectaron diferencias significativas (*p-valor<0.05).

Los parámetros hematológicos analizados fueron los valores de plaquetas, hemoglobina e INR. Se detectaron diferencias significativas para las plaquetas y la hemoglobina, observándose medias mayores en los pacientes negativos (**Figura 11**).

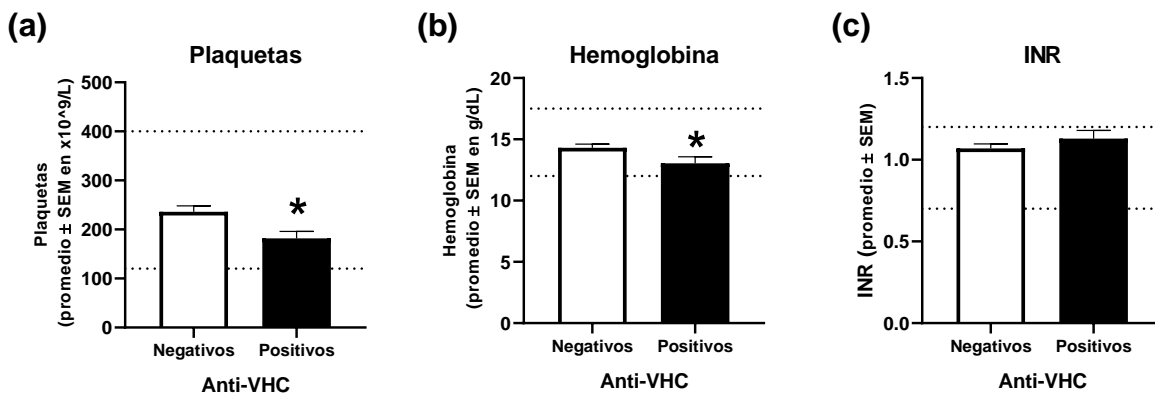


Figura 11. Representación gráfica de los valores de parámetros hematológicos en pacientes positivos y negativos: (a) Plaquetas; (b) Hemoglobina; (c) INR. Las líneas discontinuas representan el rango normal de valores mínimos y máximos para cada variable. Mediante una prueba t de Student para los valores de plaquetas y hemoglobina se

detectaron diferencias significativas (*p-valor<0.05). Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para los valores de INR no se detectaron diferencias significativas (p-valor>0.05).

También se analizaron parámetros relacionados con la función renal, como lo son los valores de creatinina y urea. No se detectaron diferencias significativas (**Figura 12**).

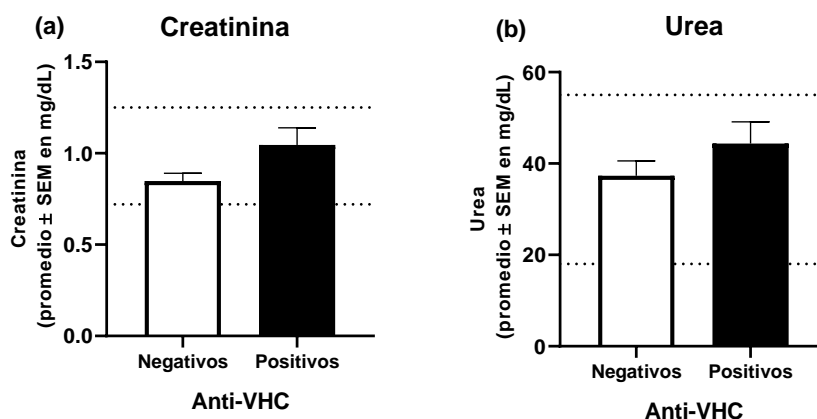


Figura 12. Representación gráfica de los valores de parámetros de función renal en pacientes positivos y negativos: (a) Creatinina; (b) Urea. Las líneas discontinuas representan el rango normal de valores mínimos y máximos para cada variable. Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney no se detectaron diferencias significativas (p-valor>0.05).

Finalmente, se analizaron parámetros relacionados con la DM-2, como lo son los valores de glucosa basal y hemoglobina glicosilada. No se detectaron diferencias significativas (**Figura 13**).

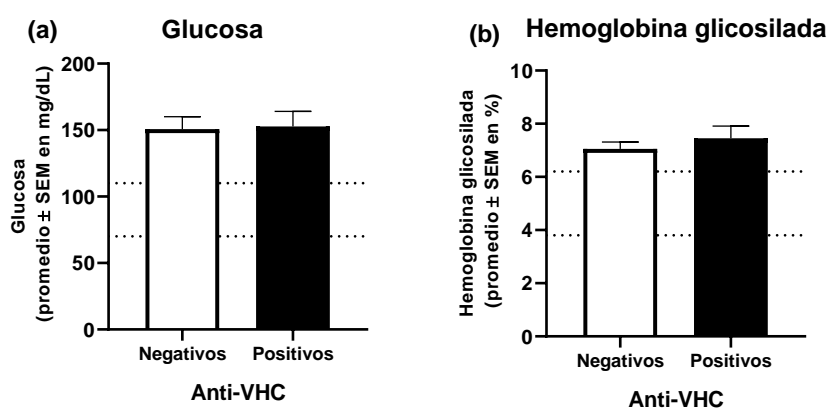


Figura 13. Representación gráfica de los valores de parámetros relacionados con la DM-2 en pacientes positivos y negativos: (a) Glucosa; (b) Hemoglobina glicosilada. Las líneas discontinuas representan el rango normal de valores mínimos y máximos para cada variable. Mediante la prueba no paramétrica de Mann-Whitney no se detectaron diferencias significativas (p-valor>0.05).

4.3.1. Evolución de los pacientes positivos (glucemia y RVS)

De los pacientes positivos para VHC, primero se evaluó la mejoría en los valores de glucemia, según si fueron tratados con AAD (**Figura 14a**). Para valorar esta mejoría se compararon los valores de glucosa 9 meses después del diagnóstico y tras haber recibido o no tratamiento, con los valores de glucosa presentados en la medida basal (control, justo antes del diagnóstico).

Además, se dividió el grupo de los pacientes positivos en dos nuevos grupos: los que presentaron RVS y los que no lo hicieron (**Figura 14b**). Para medir la efectividad del tratamiento con AAD, también se analizó cuantos pacientes de cada grupo presentaron una RVS (**Figura 14c**).

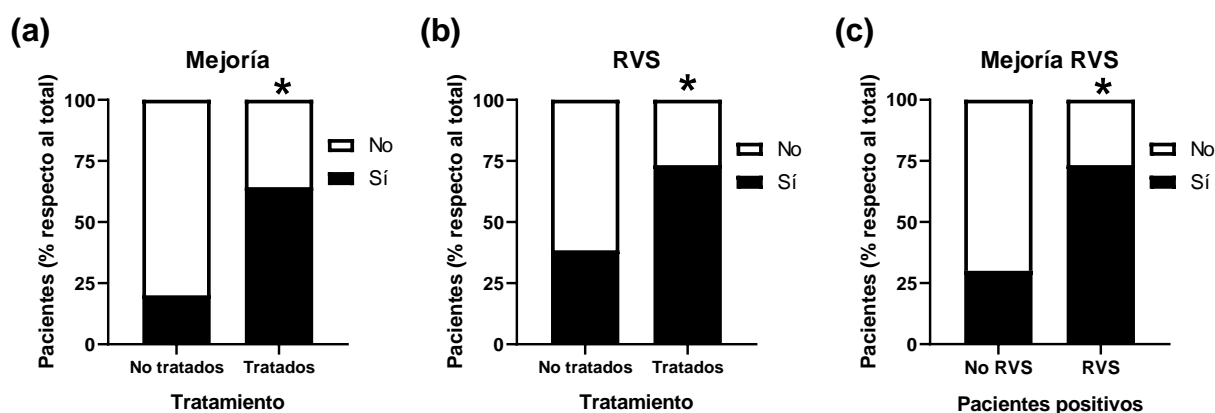


Figura 14. Representación gráfica del porcentaje respecto al total de pacientes positivos tratados y no tratados con AAD: (a) que presentaron mejoría en sus valores de glucemia; (b) que presentaron RVS. Representación gráfica del porcentaje respecto al total de pacientes positivos que presentaron RVS y tratados que no presentaron RVS: (c) que presentaron mejoría en sus valores de glucemia. Mediante una prueba X^2 se detectaron diferencias significativas (*p-valor<0.05).

4.4. Análisis del método de cribado

En cuanto al método de cribado. Hasta la fecha, de las 779 llamadas efectuadas el 93.71% (730) de los pacientes se ha realizado la prueba, mientras que el 6.29% (49) no lo hizo. Concretamente, el 2.82% (22) de los pacientes se negó a hacerse la prueba y el 3.47% (27) aunque aceptó participar en el estudio, no se llegó a realizar la prueba (**Figura 17**).

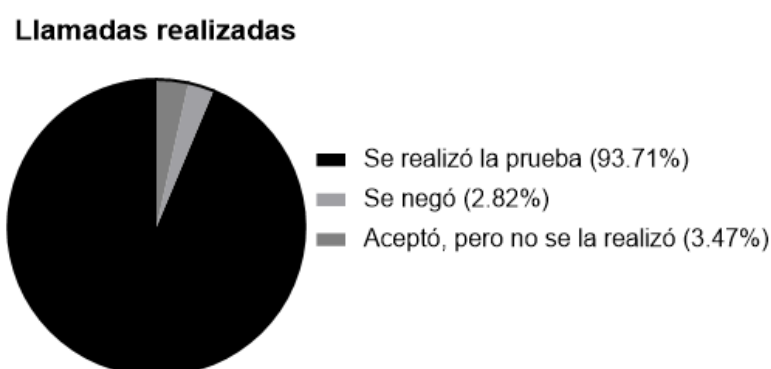


Figura 15. Representación gráfica del porcentaje de pacientes llamados que se realizaron prueba anti-VHC, que se negaron a realizársela y que aceptaron realizársela, pero finalmente no lo hicieron.

5. Discusión

Uno de los objetivos de salud propuestos por la OMS para el año 2030 es la eliminación VHC [22], ya que el cuadro asintomático que presentan la mayoría de los pacientes con infección aguda imposibilita un diagnóstico precoz y la consecuente aplicación del tratamiento, lo que representando un grave problema sanitario [4]. Con la aparición en años recientes de nuevos AAD más efectivos con propiedades pangenómicas y baja toxicidad, se ha conseguido reducir la duración de las terapias y prácticamente generalizar su uso siendo posible aplicarlo en todos los pacientes [18]. Sin embargo, la eliminación del VHC depende principalmente de la detección de la infección, siendo el punto de dificultad de su erradicación [22]. Por ello, se necesitan correctas estrategias de eliminación, como lo son la macro y la microeliminación. La microeliminación se puede lograr en el corto y mediano plazo en ciertas poblaciones vulnerables [7]. Estas poblaciones son conocidas como poblaciones de riesgo, ya que presentan una prevalencia de infección por VHC más elevada respecto a la población general [12]. Una de estas poblaciones de riesgo es la población de personas con DM-2 [9]. Numerosos estudios informan de un mayor riesgo de DM-2 en pacientes con HCC [9, 21, 25]. Esta asociación se mantiene incluso cuando se comparan pacientes con HCC con pacientes con otras enfermedades hepáticas virales progresivas. También hay trabajos que informan que la DM-2 influye en la predisposición a infectarse con VHC. Además, se ha establecido también una asociación entre la cirrosis y la intolerancia a la glucosa, llegándose a describir la cirrosis como intrínsecamente "diabetogénica" [9]. La prevalencia de DM-2, fue significativamente mayor entre pacientes con cirrosis por VHC que en pacientes con cirrosis debida a otras causas [21]. Reforzando esta idea del papel de la HCC en el desarrollo de DM-2, se ha estimado que la infección por VHC precede al diagnóstico de DM-2 en hasta el 73% de los casos y que hasta el 33% de los pacientes con HCC tienen DM-2. Los datos acumulados sugieren que la DM-2 es aproximadamente dos o tres veces más frecuente en infecciones de VHC que en infecciones por VHB [9]. Es por ello por lo que son necesarios estudios para conocer la prevalencia de la infección por VHC en DM-2, a la vez que la elaboración de perfiles de pacientes tanto infectados y no infectados con VHC, que aborden aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos para tener un mejor conocimiento de la interacción entre el VHC y la DM-2 y evitar sus posibles consecuencias.

5.1. Incidencia del VHC en el sector Migjorn

Los resultados presentados y centrados en pacientes con DM-2 del sector Migjorn que se han realizado una prueba de anti-VHC, determinaron que de los 730 pacientes que se realizaron la prueba, 35 dieron positivo, lo que supone una prevalencia de la enfermedad del 5.04% para la muestra. En Brasil en 2019 se llevó a cabo un trabajo similar donde se analizaron pacientes con

DM-2, donde detectaron una prevalencia de la enfermedad del 7.14% [25]. Por lo que la prevalencia obtenida en esta muestra es similar a la obtenida en otras muestras. Respecto a España, los datos sitúan la prevalencia del VHC en la población adulta entre el 0.85% [12] y el 11% [43], de manera que se observa que la prevalencia de la muestra de este estudio (pacientes con DM-2 del sector Migjorn) está dentro de la prevalencia nacional. Aunque la prevalencia se encuentra dentro del margen esperado, se debe seguir considerando el cribaje de la enfermedad.

5.2. Características epidemiológicas diferenciales entre pacientes con DM-2 positivos y negativos para VHC

Dentro de las dificultades de este tipo de estudios se encuentra la heterogeneidad de la muestra. Por ello, se comenzó analizando las características epidemiológicas de ambos grupos de pacientes como: sexo, edad, IMC, consumo de alcohol, consumo de tabaco, otros hábitos tóxicos y consumo de fármacos. También se analizaron características clínicas como: hipertensión arterial, hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia. En el trabajo de Brasil antes mencionado, se detectaron diferencias significativas para la edad y no para el sexo [25]. En este trabajo no se detectaron diferencias ni para la edad ni para el sexo, coincidiendo en este último caso en ambos trabajos. Para los valores de IMC se detectaron diferencias significativas entre los grupos, observándose una mayor media de IMC en los pacientes negativos. Se puede atribuir este hecho a una posible cronicidad de la enfermedad en los pacientes positivos, que puede ir acompañada de síntomas digestivos como náuseas, anorexia y pérdida de peso [3], lo que justificaría la disminución del IMC respecto al grupo de pacientes negativos. Se precisarían estudios centrados en estudiar el grado de afectación del IMC debido a la interacción entre VHC y DM-2. Aun así, cabe resaltar que ambos grupos presentan un IMC asociado con sobrepeso, el grupo de los negativos incluso asociado con obesidad grado I. Estos resultados eran esperables debido a que la obesidad es una patología asociada a la DM-2 [19].

También se detectaron diferencias significativas en el consumo de tabaco, observándose un número mayor de fumadores en el grupo de los positivos. Este resultado concuerda con el obtenido en otro trabajo en el que se analizaba la prevalencia de fumadores en poblaciones de positivos y negativos utilizando datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) obtenidos entre 1999 y 2014. Se concluyó que había una mayor prevalencia de fumadores en la población de pacientes positivos [26]. No se detectaron diferencias significativas para el resto de los parámetros. Respecto al consumo de fármacos, se esperaba no encontrar diferencias significativas debido a que se trata de una muestra de pacientes con DM-2, una patología que generalmente implica el consumo de fármacos como insulina o antidiabéticos orales, entre otros [19]. En relación al consumo de alcohol y otros hábitos tóxicos, especialmente

el consumo de drogas, los resultados no coinciden con los obtenidos en otros estudios [27], donde la mayoría concluyen que la población de personas que consume alcohol tienen una mayor prevalencia de VHC y que, además, esta población es propensa al abuso de drogas, lo que incrementaría el riesgo de infectarse por VHC, ya que las personas que se inyectan drogas tienen una mayor prevalencia de VHC [9]. La explicación podría encontrarse en el modo de obtener estos datos, ya que en este trabajo el médico preguntaba al paciente si consumía alcohol y si tenía otros hábitos tóxicos, por lo que es posible un sesgo de respuesta, tal y como ocurre en otros estudios similares [28]. En las características clínicas, no se detectaron diferencias significativas para ningún parámetro. El hecho de que no se hayan observado diferencias significativas para la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia concuerda con otros estudios [29] donde se concluye que no hay asociación entre la carga viral de VHC y el colesterol y los triglicéridos. Serían necesarios más trabajos que analizaran si la interacción entre el VHC y la DM-2 afecta o no a la hipertensión, ya que no se encontró ninguno para realizar comparaciones entre resultados.

5.3. Estudio de la función hepática, hematológica y renal

Además, se analizaron parámetros vinculados a la función hepática, como lo son indicadores de fibrosis hepática, hematológicos, de función renal y relacionados con la DM-2. Para valorar la función hepática se analizaron los valores de las enzimas ALT, AST, GGT y FA, debido a que la hepatitis C siendo una enfermedad hepática, causa daño tisular hepático. Estas alteraciones se ven reflejadas en los valores de enzimas hepáticas, los cuales con la infección pueden aumentar sus niveles [3]. Al respecto, se observaron diferencias significativas entre pacientes positivos y negativos para VHC en todas las enzimas hepáticas, excepto para la enzima GGT. Estos resultados coinciden con los obtenidos en otros trabajos [25]. Para las enzimas ALT y FA, ambos grupos presentan medias dentro del rango de valores normales (1-55 U/L y 40-150 U/L, respectivamente). Para la enzima AST, el grupo de los positivos mostró una media (57 U/L) por encima del rango normal (5-34 U/L). Recientemente se ha sugerido que valores anormalmente altos de las enzimas AST y ALT, aparte de ser indicadores de daño hepático, pueden ser indicadores del funcionamiento metabólico del hígado, reflejando aspectos clave de su fisiología y fisiopatología [31]. En el caso de la enzima GGT, se observó en el grupo de los positivos una tendencia a presentar valores ligeramente superiores respecto los negativos. Pero, mientras que la media de los negativos, aunque alta, se encuentra dentro del rango de valores considerados normales (12-64 U/L), la media de los pacientes positivos se encuentra por encima del valor máximo de este rango (99 U/L). Como se ha comentado, esta clase de valores para la enzima GGT pueden ser un indicativo de una alteración de las funciones del hígado, aunque algunos

autores no consideran que la enzima GGT tenga un gran valor diagnóstico y a veces no se suele incluir en la rutina de diagnóstico ya que se considera como un marcador inespecífico [30]. Por lo tanto, los resultados obtenidos concuerdan con los esperados, ya que se observan mayores valores de enzimas hepáticas en pacientes infectados por VHC que en los no infectados. Para las enzimas GGT y AST, estos valores incluso exceden el límite máximo considerado normal, pudiendo significar alteraciones y daño hepático.

Por otro lado, para valorar el funcionamiento del metabolismo hepático también se analizaron los valores de albúmina y bilirrubina. Respecto a los valores de albúmina, se detectaron diferencias significativas, observándose una media menor en los pacientes positivos. La albúmina es la proteína sérica más importante sintetizada en el hígado. Tiene una vida media de 20 días por lo que no suele disminuir en cuadros agudos. Por el contrario, en hepatopatías crónicas avanzadas se produce hipoalbuminemia debido tanto a una disminución en su síntesis, como a la hemodilución y malnutrición que se produce en estos casos [37]. Por lo tanto, es posible que el grupo de los positivos, como ya se ha mencionado previamente, este formado por una gran proporción de pacientes en estado crónico de la enfermedad. Además, también se detectaron diferencias significativas para los valores de bilirrubina, observándose una media mayor en los pacientes positivos. Entre las funciones más importantes del hígado se incluyen el metabolismo y la eliminación de bilirrubina. De este modo, la elevación de bilirrubina tiene valor pronóstico tanto en las enfermedades hepáticas agudas como en hepatopatías crónicas [37]. Este resultado coincide con el obtenido en el estudio realizado en Brasil [25].

Adicionalmente, para evaluar el estado del hígado se utilizaron los indicadores de fibrosis hepática FIB-4 y APRI. La biopsia hepática es un procedimiento invasivo que conduce a complicaciones y tiene una tasa de error de diagnóstico significativa, lo que limita su uso para la detección de enfermedades hepáticas en la población general. En los últimos años se han propuesto marcadores o técnicas no invasivas para el estudio de la enfermedad hepática, como la tomografía por emisión de positrones (TEP), la resonancia magnética (RM) y, especialmente, la elastografía de transición (ET), aunque este tipo de técnicas no están siempre disponibles. Por ello, alternativamente el grado de fibrosis hepática se puede medir utilizando paneles bien establecidos de marcadores bioquímicos determinados en evaluaciones rutinarias. Las directrices internacionales actuales para el tratamiento del VHC respaldan el uso de estos índices bioquímicos, como el FIB-4 y APRI, para evaluar la extensión de la fibrosis/cirrosis hepática. Además, algunos autores han sugerido su utilidad para identificar individuos con alto riesgo de enfermedad hepática grave [33]. Sin embargo, el uso de APRI y FIB-4 conlleva el riesgo de sobrestimar el estadio de fibrosis por el impacto de la actividad necroinflamatoria sobre las

transaminasas [32]. En los resultados de este trabajo, se detectaron diferencias significativas para ambos indicadores, observándose mayores valores para el grupo de los positivos. Estos resultados entran dentro de lo esperado debido a que como se ha mencionado previamente, la hepatitis C es una enfermedad que produce daños en el hígado, pudiendo llegar a desarrollarse fibrosis y cirrosis [3]. Además, para el indicador FIB-4 se considera que valores entre 1.45 y 3.25 representa solo probabilidad de padecer fibrosis, por lo que se requiere de otras pruebas para su confirmación [33]. Valores por debajo de este rango representan probabilidades muy bajas y valores por encima probabilidades muy altas. El grupo de los positivos presenta un valor de FIB-4 de 3.27, en cambio el grupo de los negativos de 1.39, lo que indica que la infección por VHC genera mayor probabilidad de fibrosis. Respecto al indicador APRI, se considera que valores entre 0.5 y 1.5 representan probabilidades de padecer fibrosis, por lo que en este caso también se deberán realizar otras pruebas para su confirmación. Valores por debajo de este rango representan probabilidades muy bajas y valores por encima probabilidades muy altas. Para este indicador el grupo de los positivos presentó una media de 1.19 lo cual se asocia a probabilidades de padecer fibrosis hepática, pero se requiere la realización de más pruebas para confirmarlo. El grupo de los negativos presentó una media de 0.31, por lo cual tienen probabilidades muy bajas de padecer fibrosis hepática. En otros estudios, se observó que los valores medios de APRI en pacientes con hepatitis C aumentaron según el estadio de fibrosis, obteniendo: 0.39 para no presencia de fibrosis (F0), 0.505 para fibrosis portal sin septos (F1), 0.545 para fibrosis portal con septos (F2), 0.745 para numerosos septos sin cirrosis (F3) y 1.64 para cirrosis (F4) [34]. Por lo tanto, comparando estos resultados con los obtenidos en este estudio en pacientes infectados con VHC, la media del indicador APRI para este grupo se asociaría con un estado hepático F3.

Dentro de los parámetros para valorar la función hematológica se analizaron los valores de plaquetas, hemoglobina e INR. En relación con los valores de plaquetas, si bien ambos grupos presentan valores medios dentro del rango considerado normal ($120-400 \times 10^9/L$), se observó una media significativamente menor en el grupo de positivos respecto a los negativos ($181 \times 10^9/L$ respecto a $236 \times 10^9/L$). En otros trabajos se concluye que la trombocitopenia es un hallazgo frecuente en pacientes con infección crónica por VHC, definida como un descenso del recuento de plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$ [35]. Estos resultados coinciden con otros estudios [36], donde se encontraron diferencias significativas para el número de plaquetas en el momento de ingreso de los pacientes, observándose una media menor en el grupo de los positivos ($127 \times 10^9/L$). En ese mismo estudio también se compararon los valores de hemoglobina, detectándose nuevamente diferencias significativas, observándose una media menor en el grupo de los positivos. La razón de esta disminución de los parámetros hematológicos en pacientes positivos podría encontrarse en la asociación entre la anemia aplásica y la hepatitis viral [36]. La anemia

aplásica se caracteriza por pancitopenia (disminución de las células sanguíneas) en sangre periférica y una médula ósea hipocelular sin displasia ni fibrosis [39]. Esto es debido a que los hepatovirus no son hepatotrópicos exclusivamente, sino que por el contrario pueden infectar otros órganos, principalmente el tubo digestivo, riñón y médula ósea, suprimiendo las líneas celulares sanguíneas en la médula ósea y provocando una disminución de las células sanguíneas [36]. Sin embargo, son necesarios más estudios para acabar de confirmar esta relación.

Respecto al INR, se observa una media similar en ambos grupos, sin diferencia estadística. El INR es una forma de estandarizar los cambios de coagulación obtenidos a través del tiempo de protrombina [38]. La alteración del tiempo de protrombina en las enfermedades hepatobiliares puede ser debido tanto a déficit de vitamina K, ya que al ser una vitamina liposoluble su absorción se encuentra disminuida por la colestasis, como a déficit en su síntesis en situaciones de insuficiencia hepática. Tienen una vida media corta por lo que el tiempo de protrombina es un parámetro fundamental con elevado valor pronóstico en la insuficiencia hepática aguda [37]. Aunque se esperaba encontrar valores mayores de INR en pacientes positivos que en negativos, no fue así, debido a la dificultad de su estudio por falta de registro en la historia clínica.

La función renal se valoró a través de los valores de creatinina y urea. No se detectaron diferencias significativas para ninguno de los dos parámetros, aunque se observaron mayores medias en los pacientes positivos. Sin embargo, la media de ambos grupos se encontró dentro del rango de valores normales para ambos parámetros. La enfermedad renal se encuentra dentro del grupo de manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHC. Entre las afecciones renales se encuentran la glomerulonefritis membranoproliferativa (más común) y la nefropatía membranosa. Asociado a estas patologías se espera un aumento de los niveles de creatinina y urea, aunque en la mayoría de las veces se trata de un aumento ligero [40]. Por lo tanto, los resultados obtenidos concuerdan con lo propuesto en otros trabajos, ya que se observan mayores valores de creatinina y urea en los pacientes positivos, pero estos son solo ligeramente superiores a los observados en pacientes negativos. Aun así, sería necesario realizar pruebas y exámenes más específicos a los pacientes para acabar de determinar si sufren o no de enfermedad renal.

5.4. Características y evolución de la DM-2 en pacientes positivos por VHC

Se analizaron parámetros relacionados con la DM-2, como los valores de glucosa y hemoglobina glicosilada. Ambos grupos presentan valores por encima del límite máximo considerado normal, algo esperado debido a que ambos grupos están formados por pacientes con DM-2 [19]. Se observaron medias mayores en el grupo de los pacientes positivos, aunque sin llegar a ser

significativas. Estos resultados coinciden con los obtenidos en el trabajo realizado en Brasil [25]. Como se ha comentado, la hepatitis C es una enfermedad hepática [3] y el hígado es el principal órgano relacionado con el metabolismo de la glucosa [25]. La fibrosis hepática, la cirrosis, el aumento de las especies reactivas de oxígeno, TNF α y otras citoquinas inflamatorias y alteraciones directas en la señalización de insulina son algunas de las afecciones producidas por el VHC que predisponen al desarrollo de DM [9]. Por lo tanto, una explicación al hecho de haber observado mayores valores de glucosa y hemoglobina glicosilada en pacientes positivos puede ser que estos pacientes, como ya se ha comentado anteriormente, se encuentren en una etapa crónica de la enfermedad, donde el VHC ha afectado al hígado durante un tiempo prolongado, alterando los parámetros relacionados con la DM-2 [25].

Por otro lado, se evaluó la evolución de pacientes positivos tratados y no tratados con AAD. Se analizó cuántos pacientes de cada grupo presentaron una mejoría en sus valores de glucemia. Para valorar esta mejoría se compararon sus valores de glucosa 9 meses después del diagnóstico respecto a su valor basal (justo antes del diagnóstico). También se analizó cuantos pacientes de cada grupo presentaron RVS. Aparte se dividió el grupo de los pacientes positivos en dos nuevos grupos: los que presentaron RVS y los que no lo hicieron. Se estudió cuántos pacientes de cada grupo presentaron una mejoría en sus valores de glucemia del mismo modo explicado anteriormente. Se detectaron diferencias significativas para la mejoría de la glucemia en pacientes tratados y no tratados, observándose un mayor porcentaje de pacientes con una mejora en sus valores de glucosa basal en el grupo de los tratados. Se detectaron diferencias significativas para la RVS en pacientes tratados y no tratados, observándose una mayor proporción de pacientes con RVS en el grupo de los tratados. Para la mejoría de la glucemia de los pacientes positivos que presentaron o no RVS también se detectaron diferencias significativas, observándose una mayor mejoría en el grupo de los positivos que presentaron RVS. Por lo tanto, se observa que existe una asociación entre la RVS y el tratamiento, de modo que este aumenta las probabilidades de que el paciente presente RVS, lo que implica la eliminación del VHC [18]. Por otro lado, también se puede concluir que existe una asociación entre la RVS y una mejoría de los valores de glucosa basal respecto al control, por lo que la eliminación del VHC puede mejorar el metabolismo de la glucosa de los pacientes, como se defiende en otros estudios [41]. Así, se puede concluir que el tratamiento con AAD aumenta las posibilidades de presentar RVS, lo que a su vez puede llegar a mejorar los valores de glucosa basal de los pacientes, es decir, mejorar el estado de su DM-2.

5.5. Método de cribado: limitaciones, mejoras y líneas futuras

Respecto al método de cribado, se analizó cuántos pacientes llamados se realizaron la prueba anti-VHC, cuantos se negaron a hacérsela y cuantos aceptaron realizarse la prueba, pero finalmente no lo hicieron. Se observó que prácticamente todos los pacientes que fueron llamados se realizaron la prueba (93.71%). Hubo un pequeño porcentaje que se negó a realizarse la prueba (2.82%) y otro pequeño grupo de pacientes que, aunque aceptó hacerse la prueba, nunca llegó a realizársela (3.47%). Estos resultados indican que el método escogido (llamadas telefónicas a los pacientes) para solicitar que los pacientes se realicen la prueba es efectivo. Aun así, aunque este modelo esté funcionando, se depende mucho de la colaboración de los pacientes, por lo que quizá debería pensarse en modelos alternativos para realizar las pruebas a los pacientes en caso de que estos dejen de acudir tras la llamada telefónica. En relación con el criterio escogido para el método de cribado, se trata de un criterio basado en un factor de riesgo para infectarse por VHC, que es la DM-2. El objetivo de este cribado es llevar a cabo la eliminación de la enfermedad en la población de pacientes con DM-2 a través de una estrategia de microeliminación, la cual se puede lograr en el corto y mediano plazo en ciertas poblaciones de mayor interés, debido a que presentan un alto riesgo de infección por VHC, conocidas como poblaciones de riesgo [7]. Se considera que una de estas poblaciones de riesgo es la población de personas con DM-2 [9], y que realizar cribajes en pacientes con DM-2 contribuirá a la erradicación del VHC [42]. Además, si comparamos la prevalencia de la enfermedad obtenida en este trabajo (5.04%), en línea con otros estudios, justifica el cribado y posterior microeliminación de VHC en pacientes con DM-2. Además, en este trabajo se proponen algunos cambios que mejoren el estudio y seguimiento de los pacientes. Primero, se debería establecer un protocolo que incluya la realización de una analítica junto con la prueba diagnóstica anti-VHC. Además, este protocolo también debería incluir una pauta general y universal para el grupo de pacientes que se quiere cribar, de modo que a todos los pacientes se les analice los mismos parámetros y, sobre todo, los parámetros necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudios con una mayor facilidad, los cuales se centran en determinar cómo es el perfil y la evolución de estos pacientes, lo que puede ayudar a diseñar mejores estrategias y tratamientos.

En cuanto a las líneas futuras, este estudio propone la inclusión de las nuevas tecnologías en el diseño y aplicación de próximas estrategias de cribado. Una posible vía de investigación sería el desarrollo de un software basado en inteligencia artificial, que se encargase de revisar las historias clínicas detectando a los pacientes con DM-2 y poniendo en marcha de manera automática y autónoma todo el proceso de cribado. Podría citar a los pacientes mediante mensajes SMS, para posteriormente revisar el resultado, tanto de la prueba anti-VHC como del análisis de sangre, y almacenarlo en una base de datos. Si el resultado de la prueba fuera

positivo, el programa avisaría al hepatólogo responsable del paciente en cuestión para que concretase una cita médica presencial. Otra posibilidad sería el desarrollo y lanzamiento de una aplicación didáctica para dispositivos móviles dirigida a personas con DM, donde se incluiría información sobre la enfermedad y sus riesgos a la vez que pautas y consejos para mantenerse saludable, dependiendo de si padecen DM-1 o DM-2. En el caso de las pautas dirigidas a personas con DM-2, se les recomendaría solicitar a su médico realizarse la prueba anti-VHC para descartar una posible infección por VHC.

6. Conclusión

La prevalencia de pacientes con DM-2 infectados con VHC en el sector Migjorn de Mallorca fue de 5.04%. Los resultados presentados en este estudio demuestran que existen diferencias entre pacientes con DM-2 infectados y no infectados con VHC, especialmente en los parámetros bioquímicos. Los pacientes positivos por VHC se caracterizan y se diferencian de los pacientes negativos por presentar valores anormalmente elevados de enzimas hepáticas (AST y GGT), una disminución de la albúmina y un aumento de la bilirrubina. Estas alteraciones son el reflejo de un funcionamiento incorrecto del hígado. Además, presentan valores de parámetros hematológicos que se asocian con anemia, a la vez que presentan ligeros aumentos en variables relacionadas con la función renal y la DM-2, que se asocian a complicaciones en los riñones y en el funcionamiento del metabolismo de la glucosa, respectivamente. Por otro lado, se ha observado una mayor proporción de pacientes con una mejora de sus valores de glucemia en el grupo de los positivos tratados frente a los no tratados. La razón se encuentra en que el tratamiento aumenta las tasas de RVS, la cual se asocia con posibles mejoras en el desarrollo de la DM-2. Por lo tanto, la eliminación del VHC mediante AAD puede ayudar a mejorar el estado de la DM-2 en los pacientes. Por último, se ha observado que cribar a los pacientes con DM-2 para el VHC está justificado y puede ayudar a la eliminación de la enfermedad, aunque se recomiendan mejoras en los protocolos que faciliten la recopilación de datos. Por tanto, estos trabajos son necesarios para conocer mejor la asociación entre el VHC y la DM-2 a fin de controlar el avance de la infección en grupos vulnerables.

7. Agradecimientos

Agradecer a mi tutora, la Dra. Maria Fiorella Sarubbo, por todos sus consejos y por todas las facilidades que me ha dado para realizar este trabajo. De igual manera, también quiero agradecer al HUSLL, y especialmente a la Dra. Raquel Latorre Martínez. Por último, quiero agradecer a mi familia por apoyarme siempre, sobre todo a mi madre, por todas esas horas que ha invertido para ayudarme en mis estudios desde que era pequeño.

8. Bibliografía

1. García Palomo, J. D., Agüero Balbín, J., Parra Blanco, J. A., & Santos Benito, M. F. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine*, 10(49), 3251–3264. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016%2FS0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016%2FS0304-5412(10)70027-5)
2. Ryan, K. J. (Ed.), & Ray, C. G. (Ed.). (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4ª ed.). McGraw-Hill.
3. Restrepo Gutiérrez, J. C., & Toro Montoya, A. I. (2011). La Clínica y el Laboratorio. Hepatitis C. *Medicina & Laboratorio*, 17(9-10):411-28. <https://doi.org/10.36384/issn.0123-2576>
4. Westbrook, R. H., & Dusheiko, G. (2014). Natural history of hepatitis C. *Journal of hepatology*, 61(1 Suppl), S58–S68. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.012>
5. European Union HCV Collaborators (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*, 2(5), 325–336. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6)
6. Organización Mundial de la Salud. (2022). *Hepatitis C*. Consultado el día 2 de febrero de 2023 en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
7. Matičić, M., Lombardi, A., Mondelli, M. U., Colombo, M., & ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH) (2020). Elimination of hepatitis C in Europe: can WHO targets be achieved? *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(7), 818–823. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.01.014>
8. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. (2018). *Hepatitis B and C epidemiology in selected population groups in the EU/EEA*. <https://doi.org/10.2900/010358>
9. Hammerstad, S. S., Grock, S. F., Lee, H. J., Hasham, A., Sundaram, N., & Tomer, Y. (2015). Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Frontiers in endocrinology*, 6, 134. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00134>
10. Ansaldi, F., Orsi, A., Sticchi, L., Bruzzone, B., & Icardi, G. (2014). Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 20(29), 9633–9652. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.9633>
11. Polaris Observatory HCV Collaborators (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*, 2(3), 161–176. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30181-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30181-9)
12. Estirado Gómez, A., Justo Gil, S., Limia Sánchez, A., Rodríguez Cobo, I., Arce Arnáez, A., & Valero, J. del A. (2017). *Elaboración del informe: Coordinación del 2º Estudio de Seroprevalencia en España*.
13. Organización Mundial de la Salud. (2020). *Hepatitis*. Consultado el día 2 de febrero de 2023 en https://www.who.int/es/health-topics/hepatitis#tab=tab_1
14. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2012). *Hepatitis Viral*. Consultado el día 2 de febrero de 2023 en <https://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/hepatitis/>

15. Khachatoorian, R., & French, S. W. (2016). Chaperones in hepatitis C virus infection. *World Journal of Hepatology*, 8(1), 9–35. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i1.9>
16. Llanes, M. S., Palacios, N. S., Piccione, M., Ruiz, M. G., & Layana, C. (2015). Aspectos moleculares de la respuesta antiviral contra el virus de la hepatitis C importantes para el desarrollo de vacunas [Molecular aspects of the antiviral response against hepatitis C virus implicated in vaccines development]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 33(4), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.12.0>
17. Asociación Europea para el Estudio del Hígado. (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
18. González-Grande, R., Jiménez-Pérez, M., Arjona, C. G., & Torres, J. M. (2016). New approaches in the treatment of hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, 22(4), 1421–1432. <https://doi.org/10.3748/WJG.V22.I4.1421>
19. Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y., & Zhang, W. (2014). Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International journal of medical sciences*, 11(11), 1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
20. Barnett, B. G. (2021). Síntomas de la diabetes tipo 2. *Klinio*.
21. Allison, M. E. D., Wreghitt, T., Palmer, C. R., & Alexander, G. J. M. (1994). Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *Journal of Hepatology*, 21(6), 1135–1139. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80631-2](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80631-2)
22. Parigi, T. L., & Aghemo, A. (2020). HCV screening: Moving from theory to practice. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(7), 1538–1540. <https://doi.org/10.1111/liv.14515>
23. Wong, W. W., & Krahn, M. (2014). Screening for HCV. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*, 186(4), 294. <https://doi.org/10.1503/cmaj.114-0016>
24. Yang, T. H., Fang, Y. J., Hsu, S. J., Lee, J. Y., Chiu, M. C., Yu, J. J., Kuo, C. C., & Chen, C. H. (2020). Microelimination of chronic hepatitis C by universal screening plus direct-acting antivirals for incarcerated persons in Taiwan. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(8). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa301>
25. Villar, L. M., Geloneze, B., Vasques, A. C. J., Pires, M. L. E., Miguel, J. C., da Silva, E. F., Marques, V. A., Scalioni, L. P., & Lampe, E. (2019). Prevalence of hepatitis B and hepatitis C among diabetes mellitus type 2 individuals. *PloS one*, 14(2), e0211193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211193>
26. Kim, R. S., Weinberger, A. H., Chander, G., Sulkowski, M. S., Norton, B., & Shuter, J. (2018). Cigarette Smoking in Persons Living with Hepatitis C: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2014. *The American journal of medicine*, 131(6), 669–675. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.011>
27. Siu, L., Foont, J., & Wands, J. R. (2009). Hepatitis C virus and alcohol. *Seminars in liver disease*, 29(2), 188–199. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214374>
28. Levy, A. G., Scherer, A. M., Zikmund-Fisher, B. J., Larkin, K., Barnes, G. D., & Fagerlin, A. (2018). Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. *JAMA Network Open*, 1(7): e185293. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5293

29. Escolar, J. L., Gavilán, J. C., Rivera, A., & Clavijo, E. (2000). Hepatitis C: carga viral y lípidos plasmáticos. *Gastroenterología y Hepatología*, 23(3), 149.
30. Everhart, J. E., & Wright, E. C. (2013). Association of γ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57(5), 1725–1733. <https://doi.org/10.1002/hep.26203>
31. Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2015). Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World journal of gastroenterology*, 21(3), 711–725. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.711>
32. Yen, Y. H., Kuo, F. Y., Kee, K. M., Chang, K. C., Tsai, M. C., Hu, T. H., Lu, S. N., Wang, J. H., Hung, C. H., & Chen, C. H. (2018). APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level. *PloS one*, 13(6), e0199760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199760>
33. Blanco-Grau, A., Gabriel-Medina, P., Rodriguez-Algarra, F., Villena, Y., Lopez-Martínez, R., Augustín, S., Pons, M., Cruz, L. M., Rando-Segura, A., Enfedaque, B., Riveiro, M., Casis, E., Ferrer-Costa, R., Buti, M., & Rodriguez-Frias, F. (2021). Assessing Liver Fibrosis Using the FIB4 Index in the Community Setting. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(12), 2236. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122236>
34. Loaeza-del-Castillo, A., Paz-Pineda, F., Oviedo-Cárdenas, E., Sánchez-Avila, F., & Vargas-Vorácková, F. (2008). AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of hepatology*, 7(4), 350–357.
35. Guglieri-Lopez, B., Ventura-Cerdá, J., M., Carmena-Carmena, J., & Climente-Martí, M. (2013). Eltrombopag en trombocitopenia secundaria al tratamiento de la hepatitis C crónica: análisis de dos casos. *Farmacia Hospitalaria*, 37(5), 419-421. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.5.733>
36. Valero González, J. M., & Granados Mata, B. E. (1999). Hepatitis C y alteraciones en la biometría hemática. *Revista de la Facultad de Medicina*, 3(3).
37. Moreno Borque, A., González Moreno, L., Mendoza-Jiménez, J., García-Buey, L., & Moreno Otero, R.. (2007). Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *Anales de Medicina Interna*, 24(1), 38-46.
38. Dorgalaleh, A., Favaloro, E. J., Bahraini, M., & Rad, F. (2021). Standardization of Prothrombin Time/International Normalized Ratio (PT/INR). *International journal of laboratory hematology*, 43(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13349>
39. Hartung, H. D., Olson, T. S., & Bessler, M. (2013). Acquired aplastic anemia in children. *Pediatric clinics of North America*, 60(6), 1311–1336. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.011>
40. Roca, B. (2004). Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 22(8), 467-470.
41. Yuan, M., Zhou, J., Du, L., Yan, L., & Tang, H. (2020). Hepatitis C Virus Clearance with Glucose Improvement and Factors Affecting the Glucose Control in Chronic Hepatitis C Patients. *Scientific reports*, 10(1), 1976. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58786-x>
42. Yu, M. L., Wang, C. Y., Lee, M. H., Ou, H. Y., Cheng, P. N., Tu, S. T., ... & Huang, C. N. (2023). TASL, TADE, and DAROC consensus for the screening and management of hepatitis C in patients with diabetes. *Journal of the Formosan Medical Association*, 122(3), 202-220.

43. Simó, R., Hernández, C., Genescà, J., Jardí, R., & Mesa, J. (1996). High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes care*, *19*(9), 998–1000. <https://doi.org/10.2337/diacare.19.9.998>

9. Anexos

Anexo I. Tipo, nombre, codificación en la BBDD y tiempo de recogida de las variables de estudio.

<i>Tipo de variable</i>	<i>Nombre de la variable</i>	<i>Codificación de la variable</i>	<i>Tiempo de recogida</i>
EPIDEMIOLOGICAS	Edad	Número	Basal
	Sexo	0= no ; 1= si	Basal
	Alcohol (>20/>30)	0= no ; 1= si ; 2 =ex	Basal
	Tabaco	0= no ; 1= si ; 2 =ex	Basal
	Otros hábitos tóxicos	0= no ; 1= si	Basal
	Otros fármacos	0= no ; 1= si	Basal
CLÍNICAS	IMC	Número	Basal
	HTA	0= no ; 1=	Basal
	HTG	0= no ; 1= si	Basal
	HiperCol	0= no ; 1= si	Basal
ANALÍTICAS	Glucosa	Número; unidades mg/dL	Basal
	AST	Número; unidades U/L	Basal
	ALT	Número; unidades U/L	Basal
	Bi	Número; unidades mg/dL	Basal
	albúmina	Número; unidades g/L	Basal
	plaquetas	Número; unidades 10 ⁹ /L	Basal
	Inr	Número	Basal
	hb	Número; unidades g/dL	Basal
	hb_glicada	Número; unidades %	Basal
	ggt	Número; unidades U/L	Basal
	fa	Número; unidades U/L	Basal
	Cr	Número; unidades mg/dL	Basal
	Urea	Número; unidades mg/dL	Basal
MICROBIOLOGIA	Anti-VHC/Oraquick®	0= - ; 1= +	Basal
TRATAMIENTO	AAD	0= no; 1= si	
VALORACIÓN CURACIÓN Y EVOLUCIÓN DM-2 POST DIAGNÓSTICO	RVS	0= no ; 1= si	9 meses después
	Glucosa	Número	9 meses después
	Mejoría control	0= no; 1 = sí	9 meses después

Tabla 1. Variables de estudio.

Anexo II. Hoja de información al paciente.**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Raquel Latorre Martínez

CENTRO: Hospital Universitario Son Llàtzer

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital y respeta la normativa vigente. Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio consiste en valorar el número de casos existentes en la actualidad de infección por hepatitis C en los pacientes con diabetes tipo 2 que realizan seguimiento en las consultas de endocrinología del hospital y en atención primaria de nuestro sector. Esta información nos ayudará a saber si este grupo de pacientes continúa siendo en la actualidad una población con mayor prevalencia de la infección que la población general. Asimismo, se busca también elaborar un perfil diferencial entre pacientes positivos y negativos tanto a nivel epidemiológico como clínico y analítico. Los pacientes diagnosticados de hepatitis C serán evaluados y tratados por el servicio de digestivo con los fármacos antivirales de acción directa que han demostrado una eficacia en la curación de la infección superior al 95% sin presentar efectos secundarios relevantes; y en un segundo tiempo, evaluar si el control de la diabetes mejora tras la curación de la infección.

Metodología:

- Por un lado, se trata de un estudio piloto descriptivo prospectivo, en el que se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 en evaluación en consultas a lo largo de un año. El objetivo es evaluar la frecuencia de hepatitis crónica C en esta población. Se realizará un test rápido (OraQuick®) obteniendo el resultado de anti-VHC en aproximadamente 15 minutos en los pacientes que realizan seguimiento en el hospital. Los pacientes positivos y por tanto con infección por hepatitis C, serán valorados en consulta de digestivo y, si procede, recibirán tratamiento antiviral según la práctica clínica habitual. Asimismo, se evaluará el control de la diabetes a los 9 meses de acabar el tratamiento antiviral y la efectividad de este. Participando

en el estudio, usted nos autoriza a incluir los datos clínicos disponibles en su historial médico, de forma anónima en un registro de datos del hospital.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios de la participación en el estudio. Si acepta participar en el estudio (realizar el test inicial de diagnóstico) se espera confirmar o descartar el diagnóstico de hepatitis C en su caso. Si presentara la infección, usted se beneficiará de realizar evaluación de la enfermedad hepática y de recibir el tratamiento antiviral de forma precoz para curar la infección y valorar si existe beneficio en el control de su diabetes. Si no presenta la infección no obtendrá ningún beneficio al participar en el estudio (únicamente ser conocedor de no presentar la infección).

Riesgos de la participación en el estudio. La participación en este estudio no supone la realización de ninguna prueba adicional a lo que se realizaría en la práctica clínica habitual. Los fármacos utilizados para tratar la infección son bien tolerados; si bien los efectos secundarios notificados son cansancio, insomnio, prurito, dolores musculares, náuseas y vómitos. Lo único que se le solicita es la autorización para utilizar su información médica, siempre de forma anónima. Tendrá que acudir a las visitas normales programadas por su médico para el control de su enfermedad.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos de carácter personal se tratarán de acuerdo a lo dispuesto en las disposiciones del Reglamento General (UE) de protección de datos (GDPR 2016/679) y la legislación nacional aplicable, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con usted, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

DATOS DE CONTACTO

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio de lunes a viernes de 8:00 a 15:00h:

Dra. Latorre. Tlf (extensión): 2101 / 2119

Anexo III. Consentimiento informado.**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Raquel Latorre Martínez (Tlfno: 2101/2119)

CENTRO: Hospital Universitario Son Llàtzer

Yo, _____

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: _____
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Comprendo que, si decido retirarme del estudio, los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis.
- En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que me puedan interesar a mí o a mis familiares: (*indicar una de las casillas*)
- Quiero ser informado.
- No quiero ser informado, pero acepto que mi médico contacte con mis familiares si dichos resultados les pueden afectar.
- Comprendo que tengo los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar mis datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
(ANTE TESTIGO)**

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Raquel Latorre Martínez (Tlf: 2119/2101)

CENTRO: Hospital Universitario Son Llàtzer

Yo, _____, declaro bajo mi responsabilidad que

Ha leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.

Ha recibido suficiente información sobre el estudio.

Ha hablado con: _____

Manifiesta que comprende que su participación es voluntaria.

Manifiesta que comprende que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Manifiesta que comprende que si decide retirarse del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que puedan interesar al paciente o a sus familiares:

El paciente manifiesta que quiere ser informado.

El paciente manifiesta que no quiere ser informado, pero acepta que el médico del paciente contacte con sus familiares si dichos resultados les pueden afectar.

Manifiesta que comprende que tiene los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.

Ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Firma del testigo:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (REPRESENTANTE)

TÍTULO DEL ESTUDIO: ESTUDIO PILOTO SOBRE LA MICROELIMINACIÓN DEL VHC EN POBLACIÓN CON DM-2 DEL SECTOR SANITARIO DE MIGJORN: ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA, PERFIL CLÍNICO Y EL MÉTODO DE CRIBADO

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Raquel Latorre Martínez (Tlf: 2119/2101)

CENTRO: Hospital Universitario Son Llàtzer

Yo, _____, en calidad de representante de _____,

- He leído (o se le ha leído, en el caso en que el paciente no pueda leer), la hoja de información que se le ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con: _____
- Comprendo que su participación es voluntaria.
- Comprendo que puede retirarse del estudio:
- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Comprendo que si decide retirarse del estudio los resultados obtenidos hasta ese momento podrán seguir siendo utilizados pero que no se realizarán nuevos análisis.

En el caso de que los resultados de la investigación proporcionen datos que puedan interesar al paciente o a sus familiares:

- El paciente manifiesta que quiere ser informado.
- El paciente manifiesta que no quiere ser informado, pero acepta que el médico del paciente contacte con sus familiares si dichos resultados les pueden afectar.
- Comprendo que _____ tiene los derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento de datos, incluso a trasladar sus datos a un tercero autorizado (portabilidad), de acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantía de los derechos digitales.
- Manifiesto que _____ ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio y da su consentimiento para el acceso y utilización de sus datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Firma del representante:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha: