UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA ACADÉMICO DE MEDICINA

Factores asociados a la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes con
hepatitis C crónica en un hospital de referencia de la ciudad de Lima durante
los años 2017 – 2018.

TESIS

Para optar para el título profesional de Médico Cirujano

AUTORES

Alvarez Arangoitia, Italo Jesús (ORCID ID: 0000-0003-0612-9633)

Urbina Rodriguez, Juan Carlos (ORCID ID: 0000-0002-3731-4279)

ASESORA

Tejada Caminiti, Romina (ORCID ID: 0000-0003-4420-5289)

Lima, 11 de enero de 2020

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres y hermanos por su constante apoyo.

Al doctor, profesor y amigo Javier Díaz Ferrer junto con el servicio de Gastroenterología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins por su apoyo incondicional y fraternidad.

A los profesores del curso de tesis por la paciencia y estima.

Resumen

Introducción: la hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de Hepatitis C (VHC), donde el 55-85% de pacientes que no curan espontáneamente desarrolla una infección crónica. Esta enfermedad genera disminución de la calidad de vida y un aumento de riesgo para contraer cirrosis y cáncer. En el Perú, no se ha encontrado ningún estudio en el país que evalúe la calidad de vida y los factores asociados en pacientes con esta enfermedad. Objetivo: determinar los factores asociados a la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) en pacientes con hepatitis C crónica. **Métodos:** estudio transversal analítico realizado en pacientes con hepatitis C crónica que acudían a los consultorios de gastroenterología mediante una encuesta ad-hoc. La CVRS se midió mediante la escala visual analógica (VAS) del EQ-5D-5L®. Calculamos la media del puntaje VAS. Los factores asociados se identificaron mediante regresión lineal multivariante, para ello se incluyeron en el modelo aquellas variables asociadas en el análisis bivariado y que cumplieron los respectivos supuestos. En todas las pruebas se usó un nivel de significancia de 0,05. **Resultados:** participaron en el estudio 132 personas, 47,7% de sexo masculino, y con una edad promedio de 61,11 años (DS: 11,42). La media de CVRS en la población fue de 72,52 puntos (DS: 14,19). El factor asociado a la CVRS fue recibir tratamiento con interferón (β : -11,13,; IC 95%: -18,10 a -4,15; $p=0,002$) **Conclusión:** hallamos menor CVRS en pacientes con VHC que recibieron tratamiento antiviral con interferón.

Palabras claves: calidad de vida; Hepatitis C; años de vida ajustados por calidad de vida; tratamiento antiviral

Abstract

Introduction: Hepatitis C is an infectious disease caused by the hepatitis C virus (HCV), where 55-85% of patients who do not cure spontaneously develop chronic infection. This disease causes a decrease in the quality of life and an increased risk for cirrhosis and cancer. In Peru, no study has been found in the country that evaluates quality of life and associated factors in patients with this disease. **Objective:** To determine factors associated with health-related quality of life (HRQoL) in patients with chronic hepatitis C. **Methodology:** An analytical cross-sectional study in patients with chronic hepatitis C who were attended in the gastroenterology clinics through an ad hoc survey. HRQoL was measured using the analog visual scale (AVS) of the EQ-5D-5L®. Associated factors were identified by multivariate linear regression. For this, those variables associated in the bivariate analysis and that reach the respective assumptions were included in the model. A significance level of 0.05 was used in all tests. **Results:** 132 personas participated in the study, 47.7% male with an average age of 61.11 years (SD: 11,42). The mean HRQoL in the population was 72.52 points (SD: 14,19). The factors associated with HRQoL were interferon treatment (β : -11,13; IC 95% -18,10 to -4,15; $p=0,002$). **Conclusion:** Finally, we found that patients with HCV who received antiviral treatment with interferon were associated with a decrease in HRQOL.

Keywords: quality of life; Hepatitis C; quality adjusted life years; antiviral treatment

TABLA DE CONTENIDOS:

Introducción.....	6
Objetivos.....	8
Objetivo general:	8
Objetivos específicos:.....	8
Metodología.....	9
Diseño y población	9
Instrumentos y variables.....	9
Análisis estadístico	11
Aspectos éticos	12
Resultados.....	13
Discusión	20
Conclusión	25
Anexo 1. Estados de salud EQ-5D-5L	28
Anexo 2. Aprobación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati.....	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.	15
Tabla 2. Características clínicas de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.....	16
Tabla 3. Características de laboratorio de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.....	17
Tabla 4. Analisis bivariado y multivariado de variables asociadas a calidad de vida medida con EQ-5D-5L® de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.....	18

Introducción

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa causada por el virus de Hepatitis C (VHC). Se ha reportado que entre el 15-45% de las personas con infección por el VHC eliminará el virus de manera espontánea a los seis meses. En el caso de no curar, el 55-85% desarrollará hepatitis crónica. La hepatitis C crónica se define por la persistencia del ácido ribonucleico del virus del VHC y anticuerpos anti VHC durante seis meses después de la infección aguda. (1-3) Aproximadamente, 2,5% de la población mundial, es decir 177,5 millones de personas, están infectadas por el VHC. (4) En cuanto al Perú, la prevalencia de infección oscila entre el 1-2% de la población general. (5) Además, se estima que el VHC es responsable aproximadamente por el 25% de todos los casos de cirrosis y carcinoma hepatocelular a nivel mundial, y una de las principales indicaciones de trasplante hepático en el mundo. (3,6)

Asimismo, la infección por el VHC también tiene un efecto en la calidad de vida (CV) del paciente, causado tanto por la sintomatología propia de la enfermedad, como por el tratamiento antiviral. (7) La CV se define como un estado de satisfacción general tanto física como social, psicológica y espiritual, que surge de realizar las potencialidades que cada individuo posee. (8) La calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) es definida como el bienestar y satisfacción vital de la persona, teniendo en cuenta las afecciones de su enfermedad, tratamiento y efectos adversos. Por lo tanto, la CVRS debe ser evaluada desde diferentes dimensiones, entre las cuales se encuentran el estado funcional, síntomas relacionados con la enfermedad, funcionamiento psicológico y funcionamiento social. (9)

La CVRS en pacientes con hepatitis C crónica ha sido evaluada y asociada a diversos factores. Se ha demostrado que el régimen de tratamiento antiviral con interferón genera mayor disminución de la CVRS en comparación con un régimen libre de interferón. (10-14) Asimismo, un estudio colombiano determinó que los factores asociados a mala CVRS son el sexo femenino, la edad avanzada y la presencia de cirrosis hepática. (7) No obstante, no se encontró estudios en el Perú con información que precise la CVRS en pacientes con hepatitis C crónica, ni sus factores asociados.

Por otro lado, la toma de decisiones en el sector salud debe estar basada en la mejor evidencia disponible; en dicho sentido, en el caso de enfermedades crónicas o que siguen tratamientos

con múltiples efectos adversos, es necesario no sólo valorar desenlaces clínicos como progresión de la enfermedad o muertes evitadas, sino también la calidad de vida de los pacientes. De esta manera, nuestro estudio brinda información sobre la CVRS para poder calcular los años de vida ajustados a calidad (AVAC) a emplearse en estudios futuros de costo-utilidad. Además, es importante conocer también aquellos factores asociados a la CVRS en pacientes con hepatitis C crónica de manera que se busquen priorizar intervenciones en base a los mismos.

Objetivos

Objetivo general:

- Determinar los factores relacionados a la calidad de vida asociada a la salud (CVRS) en pacientes con hepatitis C crónica en un hospital de referencia de Lima durante los años 2017 - 2018.

Objetivos específicos:

- Estimar la CVRS de los pacientes con hepatitis C crónica en un hospital de referencia de Lima durante los años 2017 - 2018.
- Caracterizar el perfil de los pacientes con hepatitis C crónica en un hospital de referencia de Lima durante los años 2017 - 2018.
- Determinar la asociación entre CVRS y factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con hepatitis C crónica en un hospital de referencia de Lima durante los años 2017 - 2018.

Metodología

Diseño y población

Realizamos un estudio transversal analítico que midió la CVRS en pacientes con hepatitis C crónica atendidos en consulta externa del HNERM durante los meses de noviembre de 2017 a julio del 2018. Nuestros criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de hepatitis C crónica por prueba de ELISA y carga viral realizados dos veces de forma consecutiva en un intervalo de seis meses, que acudan al consultorio de gastroenterología y tengan de 18 a más años. Por otro lado, nuestros criterios de exclusión fueron pacientes analfabetos y/o que no sepan castellano, pacientes con discapacidades físicas y/o mentales que son incapaces de completar la encuesta por sí mismos, pacientes con encefalopatía hepática en el momento de la consulta, pacientes que no presenten resultados de las variables principales de los últimos seis meses en la historia clínica y pacientes con antecedente de trasplante hepático.

Usando al programa Epidat 4.0 calculamos el tamaño de muestra mediante un contraste de medias de grupos independientes, en base al uso de interferón como tratamiento, con varianzas iguales. Consideramos una diferencia de medias a detectar en la escala VAS de CVRS de 4,4, una desviación estándar común de 6,0, una razón entre tamaño muestrales de 0,34 y nivel de confianza del 95% (15). Además, agregamos 15% por pérdidas y rechazos de encuesta, lo que resulta en un tamaño de muestra de 92 pacientes. Usamos un muestreo por conveniencia.

Instrumentos y variables

Los datos se recogieron en una ficha ad-hoc mediante revisión de la historia clínica y entrevista al paciente. La ficha incluyó variables socio-demográficas (edad, sexo, estado civil, años de estudio, ocupación y convivencia en el hogar), clínicas relacionadas a la enfermedad y su tratamiento (tiempo de diagnóstico, índice de masa corporal [IMC], comorbilidades, genotipo y subtipo de VHC, tratamiento actual, presencia de cirrosis, y

anemia), de laboratorio en los últimos seis meses (carga viral, plaquetas, transaminasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, protrombina y escala Child Pugh), presencia de insomnio (3 ítems de Hamilton Rating Scale for Depression) y CVRS (escala VAS del cuestionario EQ-5D-5L®). Las variables de laboratorio, el tratamiento antiviral y las comorbilidades fueron obtenidas a partir de la historia clínica del paciente, mientras el resto de las variables se obtuvo en la encuesta realizada.

Los problemas del sueño fueron evaluados usando los ítems 4, 5 y 6 de la Escala de Hamilton para depresión (HAMD). Las opciones para cada ítem son tres. Para el ítem 4 (insomnio temprano), 0 = No hay dificultad para conciliar el sueño; 1 = Quejas de dificultad ocasional para conciliar el sueño - más de 1/2 hora; 2 = Quejas de dificultad nocturna para conciliar el sueño. Para el ítem 5 (insomnio medio), 0 = sin dificultad; 1 = El paciente se queja de inquietud y sueño perturbado durante la noche; 2 = Despertar durante la noche - levantarse de la cama (excepto con fines de micción). Para el ítem 6 (insomnio tardío), 0 = sin dificultad; 1 = Despertar en las primeras horas de la mañana, pero vuelve a dormirse; 2 = No puede volver a dormirse si se levanta de la cama. Si los sujetos fueron clasificados como "1" o "2" en al menos uno de los tres ítems, fueron clasificados como "insomnio". (16)

Para la valoración de CVRS usamos el instrumento EQ-5D-5L® que consta de un sistema descriptivo basado en cinco dimensiones: movilidad, auto-cuidado, actividades cotidianas, dolor/disconfort y ansiedad/depresión. Asimismo, cada dimensión contiene cinco posibles repuestas: sin problemas (1), leves problemas (2), problemas moderados (3), problemas severos (4) y problemas extremos o incapacidad para realizar la actividad (5). El estado de salud se describe como un número de cinco dígitos, siendo el estado 11111 el más saludable y el 55555 como el peor estado de salud. El sistema en total brinda un resultado de 3 125 estados diferentes posibles, los cuales servirán para obtener los AVACs en futuros estudios. La segunda parte del instrumento consiste en una escala milimetrada con puntos extremos etiquetados, donde el extremo superior corresponde al “Mejor estado de salud”, que equivale a un valor de 100, y el extremo inferior al “Peor estado de salud”, que equivale a 0. Finalmente, este último valor es considerado para medir la CVRS en el estudio. (17)

El peso y talla fueron obtenidos en el mismo consultorio a través de un tallímetro y balanza y posteriormente, convertidos en IMC, el cual categorizamos en “eutócico” (IMC: 20-24.99) y “sobrepeso/obesidad” (IMC: ≥ 25). Medimos el nivel educativo en años de estudio que realizaron los pacientes. Categorizamos el “estado civil” en soltero, casado, viudo, divorciado o conviviente, y posteriormente lo recategorizamos en “Unido” a los pacientes casados y convivientes y “No unido” a los pacientes solteros, viudos y divorciados. De manera similar, categorizamos la variable convivencia en familia, pareja, solo u otro y, posteriormente la recategorizamos en “Con familia” a los pacientes que conviven en su hogar con su familia o con su pareja, y “Sin familia” a los pacientes que conviven solos o con otros. Recogimos las comorbilidades presentes de manera abierta, y en base a la literatura las categorizamos en diabetes mellitus, anemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad del sistema digestivo, enfermedades osteomuculaes y reumáticas, hipotiroidismo y otros. Calculamos el tiempo de diagnóstico como el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el día en que se le realiza la encuesta, contabilizada en años. Recategorizamos el estadio de fibrosis en presencia de cirrosis o ausencia de la misma, considerando a los estadios de fibrosis F0, F1, F2 y F3 como ausencia de cirrosis y F4 como presencia de cirrosis.

Análisis estadístico

Para el control de calidad, revisamos que las encuestas no tuvieran incompletas las variables de interés (cuestionario de CVRS), y realizamos la doble digitación de las fichas. El análisis descriptivo constó de proporciones para las variables categóricas y de medias y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas con normalidad. En su defecto, se hallaron las medianas y rango intercuartil (RI) para las variables numéricas sin normalidad. Para determinar la asociación entre los factores y las puntuaciones de CVRS usamos la prueba T de Student, U de Mann Whitney o Kruskal Wallis, según corresponda para variables categóricas, y correlación de Pearson o Spearman, según corresponda, para variables cuantitativas. Para todas las pruebas de hipótesis usamos un nivel de significancia de 0,05. Posteriormente, construimos un modelo de regresión lineal para el análisis multivariado, donde se incluyeron las variables con un valor $p < 0,05$ en el análisis bivariado y que

cumplieron los respectivos supuestos. Para medir la magnitud y la dirección de la asociación empleamos el coeficiente β para las variables categóricas y el coeficiente Rho para las numéricas, y el intervalo de confianza (IC95%) para medir la certeza del parámetro. Utilizamos STATA v 14.2 para el análisis.

Aspectos éticos

El presente trabajo tiene la aprobación del comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (PI 160-17) y del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (NIT 832-2017-1351). Todos los participantes llenaron un consentimiento informado previo a su participación. El estudio presenta mínimo riesgo para las personas que fueron encuestadas, debido a que no se atenta contra la dignidad, ni moral personal de las personas; no obstante, los pacientes están expuestos a la divulgación de información privada perteneciente a su enfermedad y el posible estrés al momento de realizarles la encuesta. Por lo tanto, los encuestadores actuaron con la mayor confidencialidad posible, de manera rápida y empática, con el fin de disminuir cualquier incomodidad de los pacientes. Asimismo, las encuestas fueron anónimas, codificadas y manejadas sólo por los investigadores del estudio. Finalmente, los resultados de las escalas de CVRS, así como la presencia de insomnio, fueron entregados a los médicos tratantes para que sean comunicados a los participantes en su siguiente visita.

Resultados

No tuvimos rechazos ni fichas incompletas, incluimos 132 pacientes en el presente estudio, siendo el 47,73% de sexo masculino, con una edad promedio de 61,11 años (DE: 11,42). La mediana de años de estudio en la población fue de 14,5 años (RI: 11 a 16). La mayoría de participantes fueron unidos (72,09%), y vivían dentro del círculo familiar (84,85%) (ver Tabla 1).

Setenta y dos pacientes (54,55%) tenían IMC dentro de rangos eutróficos. La mediana de tiempo de diagnóstico de infección por el VHC fue de cinco años, (RI: 2 a 10). Veintiun pacientes (15,91%) refirieron haber recibido tratamiento antiviral con interferón. Cuarenta y cinco pacientes (35,43%) presentaron anemia; 89 presentaron (70,08%) algún grado de cirrosis; el puntaje de Child-Pugh más frecuente fue el tipo A con 99 pacientes (76,15%); y el genotipo más frecuente fue el 1a (81,25%). Asimismo, 89 pacientes (67,42%) manifestaron problemas de insomnio. En relación a las co-morbilidades, el 84,09% de pacientes tuvo al menos alguna comorbilidad, entre ellas las más frecuentes fueron las enfermedades cardiovasculares (31,82%) incluyendo hipertensión arterial, arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, miocardiopatía dilatada y trombosis venosa profunda; seguidas de diabetes mellitus (16,67%), enfermedad renal crónica (15,91%), y enfermedad osteomuscular o reumática (15,15%) estas últimas incluyeron artritis reumatoidea, osteoartritis, osteoporosis, y lupus eritematoso sistémico, entre otras. Vale la pena mencionar que ocho (6,06%) pacientes tuvieron también infección por virus de la hepatitis B y tres (2,27%) por virus de la inmunodeficiencia humana. Finalmente, la puntuación media del VAS para el total de pacientes fue 72,52 (DE: 14,19) (ver Tabla 2).

En relación a los resultados de laboratorio, la mediana de protrombina fue de 14,4 segundos (RI: 12,2 a 15,7), la mediana de carga viral fue de $598,5 \times 10^3$ ($217,1 \times 10^3$ a $122,9 \times 10^4$), y la media de hemoglobina fue 12,63 mg/dl (DE: 1,84) (ver Tabla 3).

Encontramos, en el análisis bivariado, que el tratamiento antiviral con interferón, la concentración de hemoglobina y el diagnóstico de anemia, la carga viral, la escala Child-Pugh, presencia de cirrosis, genotipo, la convivencia en familia e insomnio estaban asociados a menor CVRS.

En el análisis multivariado se incluyeron posibles variables confusoras de la asociación entre tratamiento con interferón y CVRS que cumplieran además con los criterios de regresión lineal. Éstas fueron: escala Child-Pugh, presencia de cirrosis, genotipo y insomnio. Sin embargo, sólo el tratamiento con interferón permaneció asociado en el análisis multivariado con menor CVRS (ver Tabla 4). Por otro lado, la variable convivencia estaba asociada a mayor CVRS en el análisis bivariado. Los estados del EQ-5D-5L seleccionados por los pacientes se presentan en el Anexo 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.

Variables	Nº	%	Puntaje VAS Media (DS)
Edad *	61,11 (11,42)		
Sexo			
Masculino	63	47,73	71,06 (12,94)
Femenino	69	52,27	73,84 (15,22)
Estado civil			
Unido	93	72,09	73,84 (14,49)
No unido	36	27,91	69,58 (12,67)
Años de estudio †	14,5 (11 a 16)		
Convivencia			
Con familia	112	84,85	73,68 (14,19)
Sin familia	20	15,15	66 (12,63)

* Media (DS). † Mediana (rango intercuartilico).

Estado civil unido incluye casado o conviviente y no unido incluye soltero, divorciado y viudo. Convivencia con familia incluye personas que viven en su hogar con su familia o pareja y sin familia a los pacientes que conviven solos o con otros familiares

Tabla 2. Características clínicas de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.

Variables	N	%	Puntaje VAS Media (DS)
Tiempo diagnóstico VHC (años)*	5 (2 a 10)		
IMC			
Normal	72	54,55%	71,74 (13,90)
Sobrepeso/Obesidad	60	45,45%	73,45 (15,37)
Tratamiento con IFN			
Sí	21	15,91	64,52 (12,44)
No	111	84,09	74,02 (14,04)
Anemia			
Sí	45	35,43	68,6 (12,71)
No	82	64,57	75 (14,47)
Alguna comorbilidad			
Sí	111	84,09	71,71 (14,26)
No	21	15,91	76,76 (13,35)
Child Pugh			
A	99	76,15	74,75 (13,20)
B	25	19,23	65,68 (15,57)
C	6	4,62	64,17 (12,72)
Cirrosis			
Sí	89	70,08	70,42 (14,01)
No	38	29,92	78,42 (12,95)
Genotipo			
1^a	65	81,25	75,95 (13,37)
1b	15	18,75	66 (11,53)
Insomnio			
Sí	89	67,42	70,13 (13,34)
No	43	32,58	77,44 (14,77)
VAS de calidad de vida †	72,52 (14,19)		
AVAC*	0,65 (0,43 a 0,79)		

* Mediana (Rango Intercuartílico). † Media $\pm$ desviación estándar. VHC: virus Hepatitis C. IMC: índice de masa corporal. IFN: interferón. VAS: Escala visual análoga del cuestionario EQ-5D-5L®. AVAC: años de vida ajustados por calidad.

Tabla 3. Características de laboratorio de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018.

Variable	Medidas de tendencia central
Carga viral (copias/ml)*	598,5 x 10 ³ (217,1x10 ³ a 122,9x10 ⁴)
Plaquetas (cel/ml)*	121,5 x 10 ³ (87,5x10 ³ a 182x10 ³)
TGO (IU/L) *	67 (44 a 101)
TGP (IU/L) *	75 (44 a 102)
Fosfatasa alcalina (mg/Dl) *	147 (117 a 220)
Albúmina (mg/dL) *	4 (3,54 a 4,23)
Bilirrubina (mg/dL) *	0,95 (0,69 a 1,3)
Protrombina (segundos) *	14,4 (12,2 a 15,76)
Hemoglobina (mg/dL) †	12,63 (1,84)

* Mediana (rango intercuartílico). †Media (desviación estándar). VHC: Virus hepatitis C. IFN: interferón. TGO: transaminasa glutámico-oxalacética. TGP: transaminasa glutámico pirúvica.

Tabla 4. Analisis bivariado y multivariado de variables asociadas a calidad de vida medida con EQ-5D-5L® de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C atendidos en el HNERM, 2018

Variable	Coefficiente Beta/Rho	IC 95%	P crudo	Coefficiente Beta/Rho	IC 95%	P ajustado
Edad	-0,17	-0,38 a 0,05	0,126	NI	NI	NI
Sexo femenino	-2,78	-7,66 a 2,11	0,263	NI	NI	NI
Estado civil no unido	4,26	-1,19 a 9,70	0,124	NI	NI	NI
Convivencia con familia	7,68	0,97 a 14,39	0,017	NI	NI	NI
Tratamiento con IFN	-9,50	-16,00 a -3,00	0,005	-11,13	-18,10 a -4,15	0,002
Anemia	-6,40	-11,49 a -1,30	0,009	NI	NI	NI
Comorbilidad	-5,05	-11,70 a 1,60	0,135	NI	NI	NI
Child Pugh	-7,05	-11,46 a -2,64	0,010	-4,14	-9,55 a -1,27	0,132
	-7,05	-11,46 a -2,64	0,009			
Cirrosis	-8,01	-13,26 a -2,75	0,002	-6,05	-11,30 a -0,81	0,024

Genotipo	-9,95	-17,40 a -2,51	0,009	-6,42	-13,68 a 0,85	0,083
Insomnio	-7,31	-12,39 a -2,23	0,004	-3,37	-9,37 a 2,63	0,267
Carga viral	-0,19,	-2,43x10 ⁶ a - 1,17x10 ⁷	0,026	NI	NI	NI

IC: Intervalo de confianza. TtoIFN: Tratamiento antiviral actual con Interferón. Child Pugh: Escala Child Pugh. NI: No ingresó al análisis por no cumplir los criterios de regresión lineal multiple.

Discusión

En nuestro estudio, usando la VAS del EQ-5D® para medir la CVRS en pacientes con infección por el VHC crónica, encontramos una media de puntaje de 72,52 puntos, con una desviación estándar de 14,19; en una escala donde 0 representa el peor estado de salud imaginable y 100 la salud perfecta. Así mismo, se observó menor CVRS en pacientes que recibieron tratamiento antiviral con interferón.

Dos estudios que emplearon el instrumento EQ-5D-5L® encontraron resultados similares al nuestro en relación al puntaje de CVRS. Es así que Ragusa et al., obtuvieron una media entre 66,6 (DE: 15) y 74,1 (DE: 19,9) en pacientes previo al tratamiento antiviral con interferon y sin interferon, respectivamente (15) y Samp et al., una media de 65,85 (DE: 21,0). (18)

También hemos encontrado en nuestra revisión de la literatura estudios que miden CVRS empleando cuestionarios como el SF-36® y el CLDQ®. Cabe mencionar, que al igual que el puntaje VAS del EQ-5D®, tanto el Resumen del componente físico (RFC) como el Resumen del componente mental (RCM) del SF-36 se miden de 0 a 100 puntos. Un estudio comparó la CVRS de pacientes con infección crónica por virus hepatitis C con la CVRS en población general y resultó menor con ambos cuestionarios. (19) Entre los estudios que usaron el SF-36 V2®, destaca uno realizado en Colombia, donde el RCF y el RCM fueron de 48,2 y 45,6 respectivamente. Además, obtuvieron un valor de 0,70 en el SF-6D. (7) Otro estudio realizado en Brasil, midió la CVRS base antes de tratamiento doble y triple antiviral obteniendo RCF de 51,5 (DE: 8,4) y de 53,8 (DE: 6,0) respectivamente. En cuanto a RCM, fue de 60,1 (DE: 3,8) y de 55,1 (DE: 9,11). (13) Finalmente, un estudio realizado en Corea del Sur, encontró un promedio total del SF-36® de 72,77 (DE: 14,68). (10) Las diferencias encontradas con nuestro estudio se podría explicar porque son instrumentos diferentes, a pesar de que ambos usan una escala de 0 a 100, así como por diferencias en la población en relación a la edad (los participantes de nuestro estudio fueron ligeramente mayores), y genotipo (nuestro estudio sólo tuvo casos 1a y 1b).

Según Barreto et al., (7) el sexo femenino y la edad avanzada se asociaron con una disminución significativa de la CVRS, en comparación a nuestro estudio donde no se halló una diferencia significativa de la CVRS entre personas de diferente sexo o edad. Sin embargo, esta asociación se debe probablemente a la presencia de un instrumento diferente (SF-36), el cual presenta distintos dominios para medir la CVRS en los pacientes con VHC, o a diferencias en la población. Otra posible explicación sería una baja potencia para dichas variables; por ejemplo, en el caso de la variable sexo, el estudio presentó una potencia de 15%.

También se ha reportado previamente, al igual que en nuestro estudio, una peor CVRS en pacientes con cirrosis, en comparación con los pacientes no cirróticos. Cho et al., concluyeron que las comorbilidades generaban una disminución de la CVRS en pacientes con VHC, especialmente en los parámetros de dolor y estado general, del instrumento SF-36®. (10) Asimismo, un estudio realizado por Rui Huang et al., en China determinó, a través del cuestionario EQ-5D-3L®, que un factor asociado a la CVRS en 997 pacientes con VHC fue la cirrosis. (20) Si bien el estudio mencionado presenta solo 10,1% de pacientes con esta enfermedad, cabe recalcar que los participantes provenían de 28 diferentes hospitales universitarios, a diferencia de nuestro estudio donde sólo se obtuvo participantes de un hospital de referencia de la ciudad de Lima.

Una variable que puede influenciar de manera importante en la CVRS es el tratamiento. Es así que, similar a nuestro estudio, Ragusa et al., (17) hallaron que la media de puntaje del VAS fue más baja en pacientes que reciben tratamiento antiviral con interferón (80,1 frente a 62,2). En nuestro estudio, hallamos una media de puntajes de 64,52 en quienes sí recibieron interferón y 74,02 en quienes no lo recibieron. Además, esta diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado. Esta diferencia se podría explicar debido a que el tratamiento con interferón presenta diversos eventos adversos como náuseas, mareos, artralgias, entre otros, y menor respuesta viral sostenida que los antivirales de acción directa. (11)

La clasificación de Child Pugh y Turcotte es usada para estadificar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica. Diversos estudios han encontrado resultados contradictorios en la relación de Child-Pugh y CVRS. Por ejemplo, Rei et al., no encontraron diferencias significativas con el puntaje de la mediana del cuestionario CLDQ o SF-12. Sin embargo, en su estudio, del 65% de sus pacientes cirróticos, el 94% tenía cirrosis compensada (Child-Pugh A). (21) En otro estudio realizado en Francia, Samp et al., encontraron que el puntaje VAS del EQ-5D fue significativamente menor en estadios más severos de enfermedad. Sin embargo, su clasificación fue basada en los siguientes estadios: crónico asintomático, crónico sintomático, cirrosis compensada y cirrosis descompensada. Asimismo, los autores mencionan la subjetividad en clasificar a los pacientes de este modo impreciso por los médicos. (22) Por último, Cordova et al., en un estudio realizado en Barcelona, sugieren que en pacientes cirróticos ambulatorios con episodios previos de descompensación de la enfermedad, el tratamiento con beta-bloqueadores o diuréticos tiene efectos importantes para determinar la CVRS usando el SF-36®. (23)

Los pacientes con hepatitis C crónica que presentan comorbilidades como infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o virus Hepatitis B (VHB) pueden tener una disminución significativa de la CVRS que podría alterar la CVRS global medida en el estudio. (24, 25) No obstante, la media de CVRS excluyendo a pacientes con infección por VIH o VHB fue de 72,45 (DE: 14,33). Asimismo, la media de este grupo de pacientes, que recibieron tratamiento con interferón fue de 65,27 (DE: 12,88) y en los que no tuvieron tratamiento con interferón fue de 73,21 (DE: 14,27). Por lo tanto, la exclusión de pacientes con coinfección por VIH o VHB no altera significativamente la media de CVRS en este estudio. Esto se debe probablemente a un número reducido de pacientes que presentan comorbilidad por las enfermedades mencionadas, pertenecientes al estudio.

En nuestro estudio realizado, encontramos que el 45,45% de pacientes se encontraba en sobrepeso u obesidad. Esto probablemente se deba al estilo de vida actual, que se caracteriza por una ingesta excesiva de alimentos, disminución en la intensidad de las actividades diarias y falta de actividad física, la cual también se aprecia en pacientes con hepatopatía crónica y se ha asociado con obesidad y síndrome metabólico. (26) Asimismo, la cirrosis que se desarrolla durante un largo período de tiempo, está relacionada con malnutrición proteica que

conlleva a la retención de líquidos, la cual, con frecuencia se pasa por alto o se confunde por sobrepeso. (27)

En la realización del presente estudio encontramos limitaciones a considerar. En primer lugar, hubo variables que no mostraron asociación con CVRS y presentaban potencias inferiores al 80%. Por lo tanto, no podemos aseverar la ausencia de asociación y son necesarios estudios con mayor tamaño muestral. Otra limitación del estudio es el tiempo para la recolección de datos de laboratorio de seis meses, que podría no estar relacionado con la CVRS actual. No obstante, el tiempo de recolección es el usado en el monitoreo de los pacientes y la CVRS no suele presentar modificaciones drásticas a menos que el paciente presente cuadros agudos. No se presentó este caso ya que todos se vieron en consultorio externo.

Debemos considerar también, que el instrumento empleado mide calidad de vida global, por lo que podría estar influenciado por otras comorbilidades que afectan la calidad de vida como las patologías osteomusculares. Sin embargo, dado que se busca valorar al paciente de forma integral, es también útil valorar la CVRS cuando existen comorbilidades. Por otro lado, no se midió el tiempo de tratamiento antiviral actual, por lo que no podemos evaluar diferentes escenarios como una disminución de la CVRS solo al inicio del tratamiento debido a los eventos adversos que pueden posteriormente ser mas tolerables y por ende ya no afectar la CVRS. Finalmente, los participantes del presente estudio no son necesariamente representativos de la población con VHC en el país, debido a que el estudio se realizó en un hospital de referencia del seguro social. Sin embargo, el hecho que provengan de dicho centro permitió tener mayor diversidad de pacientes con distintos grados de enfermedad y tratamientos, lo cual es de utilidad al momento de medir CVRS.

Si bien es cierto que a nivel mundial se han realizado estudios sobre CVRS en pacientes con infección crónica por VHC, en nuestra revisión no hemos encontrado estudios en Perú, por lo que nuestro estudio sería uno de los primeros al respecto.

Es importante tener en consideración que la CVRS se ve afectada por características locales como el sistema de salud, servicios básicos, sub-diagnóstico de la enfermedad, distribución geográfica de la población, entre otros; he ahí la importancia de realizar un estudio a nivel local. Además, como ya mencionamos anteriormente, la toma de decisiones en salud debe estar basada en la mejor evidencia; en dicho sentido, en el caso de enfermedades crónicas o que siguen tratamientos con múltiples efectos adversos, es necesario no sólo valorar desenlaces clínicos como progresión de la enfermedad o muertes evitadas, sino también la CVRS.

Conclusión

En este estudio, encontramos que la media de CVRS fue de 72,52 puntos (DS:14,19) en los pacientes con hepatitis C crónica; así mismo encontramos que el tratamiento con interferon está asociados significativamente a una menor CVRS en esta población.

La información proporcionada en el estudio proporcionará una mejor comprensión de la CVRS de los pacientes con hepatitis C crónica. Esperamos sirva como base para estudios posteriores de costo efectividad en esta población, con la finalidad de encontrar una mejor atención médica.

Referencias bibliográficas

1. OMS | Hepatitis C [Internet]. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/es/>
2. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2014;59(1):109–20.
3. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky J-M, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primer*. 2017; 3:17006.
4. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824–40.
5. Montes Teves P. Hepatitis C: pending challenges. *Rev Gastroenterol Peru*. 2014;34(3):187–8.
6. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.
7. Barreto Y, Jesús I de, Carmona Meza Z, Contreras M, Nicol M, Barreto Y, et al. Quality of Life of Patients with Chronic Hepatitis C in Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(2):112–9.
8. Ardila R. Calidad de vida: una definición integradora. *Rev Latinoam Psicol*. 2003;35(2):161–4.
9. Vinaccia S, Orozco LM. Aspectos psicosociales asociados con la calidad de vida de personas con enfermedades crónicas. *Divers Perspect En Psicol*. 2005;1(2):125–37.
10. Cho HJ, Park E. Quality of Life of Chronic Hepatitis C Patients and Its Associated Factors. *Osong Public Health Res Perspect*. 2017;8(2):124–9.
11. Younossi ZM, Stepanova M, Esteban R, Jacobson I, Zeuzem S, Sulkowski M, et al. Superiority of Interferon-Free Regimens for Chronic Hepatitis C: The Effect on Health-Related Quality of Life and Work Productivity. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):e5914.
12. Youssef NFA, El Kassas M, Farag A, Shepherd A. Health-related quality of Life in patients with chronic hepatitis C receiving Sofosbuvir-based treatment, with and without Interferon: a prospective observational study in Egypt. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):18.
13. Fagundes RN, Ferreira LEVV de C, Pace FH de L. [Health-Related Quality of Life in patients with hepatitis C treated with dual and triple therapy]. *Rev Esc Enferm U P*. 2015;49(6):939–45.
14. Matsushita H, Ikeda F, Iwasaki Y, Seki H, Nanba S, Takeuchi Y, et al. Assessment of health-related quality of life and how it predicts the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(2):337–43.

15. Ragusa R, Bertino G, Bruno A, et al. Evaluation of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018; 16:17
16. Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E, et al. [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin*. 2002;118(13):493–9.
17. Rabin R, Oemar M, Oppe M, Janssen B, Herdman M. EQ-5D-3L user guide. Basic Inf Use EQ-5D-5L Instrum Rotterdam EuroQol Group. 2011;22.
18. Samp JC, et al. Patient health utility, work productivity, and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(3):307-14.
19. Kallman J. M, et al. Fatigue and Health-Related Quality of Life (HRQL) in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Dig Dis Sci*. 2007;52(10):2531-9.
20. Huang R, et al. A cross-sectional assessment of healthrelated quality of life in Chinese patients with chronic hepatitis c virus infection with EQ-5D. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018;16.
21. Rei A, et al. Health-Related Quality of Life in Portuguese Patients with Chronic Hepatitis C. *GE Port J Gastroenterol*. 2017; 24(2): 68–78.
22. Samp J, et al. Patient health utility, work productivity, and lifestyle impairment in chronic hepatitis C patients in France. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015; 39:307—314.
23. Córdoba J, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *Journal of Hepatology*. 2003; 39:231–238.
24. Yeung M, Young J, Moodie E, Rollet-Kurhajec K, Schwartzman K, Greenaway C. Changes in quality of life, healthcare use, and substance use in HIV/hepatitis C coinfectd patients after hepatitis C therapy: a prospective cohort study. *HIV Clinical Trials*. 2015; 16(3): 100–110.
25. Gillis J, Cooper C, Rourke S, Rueda S, O'Brien K, Raboud J. Impact of hepatitis B and C co-infection on health-related quality of life in HIV positive individuals. *Quality of Life Research*. 2012; 22(7): 1525–1535.
26. Silva LD, Bering T, Rocha GA. The impact of nutrition on quality of life of patients with hepatitis C. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017; 20 (5): 420-425.
27. Nishikawa H, Osaki Y. Liver Cirrhosis: Evaluation, Nutritional Status, and Prognosis. *Mediators Inflamm*. 2015. Epub 2015, 30 de septiembre.

Anexo 1. Estados de salud EQ-5D-5L

Valor estado de salud	Estado de salud
0.927	11123
1.000	11111
0.898	11313
0.927	11123
0.93	21111
0.910	31311
0.805	31314
0.955	31111
0.978	11112
0.722	32234
0.851	31114
0.729	33134
1.000	11111
1.000	11111
0.345	35344
1.000	11111
0.978	11112
0.930	21113
0.811	13332
0.931	21211
0.739	13141
0.927	11123
0.358	45521
0.869	21133
0.699	32143
0.927	11131
0.893	22312
0.973	21111
0.927	11123
0.596	41434
0.973	21111
0.682	23143
0.867	13221
0.899	12321
0.970	11121
0.892	12132
0.700	21243
0.878	22132
0.654	32343
1.000	11111
0.709	22242
0.945	12121
0.869	31213
0.936	11212

Valor estado de salud	Estado de salud
0.827	21233
0.929	31122
0.970	11121
0.777	41223
1.000	11111
0.745	31334
0.858	21332
0.840	31332
0.790	31134
0.964	21112
0.895	31123
0.927	11131
0.885	31132
0.956	21121
0.905	12122
0.929	31122
0.946	31112
0.878	32212
0.970	11121
0.903	31212
0.970	11112
0.885	31132
0.809	31233
0.947	21122
0.886	31222
0.931	21211
0.791	31224
0.917	11132
0.852	32131
0.659	21442
0.748	33233
0.944	11113
0.868	33122
0.586	43341
0.921	22122
0.936	11212
0.841	11233
0.869	21133
0.956	21121
0.827	32231
0.913	21123
0.883	11133
0.931	22121
0.917	11132

Valor estado de salud	Estado de salud
0.814	32332
0.918	11222
0.814	32332
0.914	21221
0.978	11112
0.858	32322
0.870	21231
0.794	32421
0.827	32223
0.928	11221
0.918	11222
0.824	32323
0.947	21122
0.809	41132
0.947	21122
0.543	41344
0.956	21121
0.961	11122
0.927	11131
0.861	21232
0.913	21123
0.675	22243
0.841	11233
0.917	11132
0.883	11133
0.917	11132
0.903	21132
0.843	31232
0.913	21123
0.978	11112
0.978	11112
0.578	43131
0.725	31143
0.884	11231
0.978	11112
0.827	21233
0.918	11222
0.978	11112
0.801	22214
0.917	11132
0.866	11124
0.978	11112
0.901	21322
0.930	21113

Anexo 2. Aprobación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati