

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE ADIPONECTINA EN PACIENTES
CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C DE LA HEPATITIS**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DRA. NOHEMÍ SÁNCHEZ GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. GLORIA MARÍA CALDERÓN RODRÍGUEZ

MEXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, Gracias por la vida, por darnos salud, por una familia hermosa, por rodearme de personas maravillosas de quienes puedo aprender y seguir creciendo.

A Mi Hijo Carlitos, Eres mi motivación, mi vida entera, todo lo que hago es por ti y para ti mi pequeño tesoro. Gracias llenarme la vida con tus sonrisas, besos y abrazos. Te amo.

A Mi Esposo Carlos, Gracias por la bendición de tu amor, por los sacrificios que implicó realizar este sueño. El esfuerzo es de los dos. Gracias por tus consejos, apoyo incondicional, comprensión, paciencia que me ayudaron a salir adelante. Te amo, eres el mejor esposo del mundo!!

A Mis Padres, Gracias por todo, por la vida, por su amor incondicional, por las noches de desvelo, por su entrega total, por su ejemplo para hacerme la profesionista y mujer que soy ahora. Los Amo.

A Mis Hermanos, Mis pequeños traviesos, gracias por estar ahí siempre que los he necesitado, los llevo siempre conmigo aunque cada quién haya tomado ya su camino, los quiero mucho!

Tio Sergio, Sin ti no lo hubiera logrado, Mil Gracias por dedicarme cariñosamente todo tu tiempo para que pudiera elaborar esta tesis, los quiero mucho!.

A Mis Suegros, Kiki y Abu gracias por su apoyo incondicional, y por su paciencia.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Número De Registro: R-2010-35021-6

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
Directora de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza”

DRA VERONICA A. GAONA FLORES
Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” CMN “La Raza”

DRA. NOEMI PATRICIA CASTILLO TORRES
Profesora Titular de la Especialidad en Patología Clínica
IMSS - UNAM

DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES
Profesora titular del curso de Patología Clínica
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza”

DRA. GLORIA MARÍA CALDERON RODRIGUEZ
Asesor de Tesis
Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” CMN “La Raza”

DRA. NOHEMI SANCHEZ GONZALEZ
Médico Residente de Tercer Año de Patología Clínica
H Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza”

HOJA DE REGISTRO DEL SIRELCIS

Copia Dictamen

Página 1 de 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 35021

FECHA 31/05/2010

Estimado Gloria Maria Calderon Rodriguez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

Asociación Entre Niveles De Adiponectina En Pacientes Con Infección Crónica Por Virus C De La Hepatitis

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2010-35021-6

Atentamente

Dr(a). Manuel Paredes Ruelas
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 35021

IMSS

SISTEMA NACIONAL DE SEGURIDAD SOCIAL

http://portal.imss.gob.mx/ssi/dictamen_elsirel?idProyecto=2010-2167&idCli=35021&m... 31/05/2010

ÍNDICE

	PÁGINA
1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	7
3. Objetivos.....	12
4. Material y Métodos.....	13
5. Resultados.....	15
6. Discusión.....	18
7. Conclusión.....	19
8. Referencias Bibliográficas.....	20
9. Anexos.....	25

RESUMEN

Antecedentes. La estimación más reciente de la OMS sobre el predominio de la Infección del virus de la hepatitis C (VHC) es del 2% a nivel mundial. En México la prevalencia es del 0.3% en donadores por serología. La adiponectina es un factor hormonal, al cual se le ha atribuido un rol antidiabético, antiinflamatorio y antiaterogénico; circula en plasma en concentraciones que oscilan entre 5 y 30 µg/mL y representa aproximadamente el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas. Esta proteína, disminuye antes del comienzo de la obesidad y de la resistencia a la insulina en primates, sugiriendo que la hipoadiponectinemia contribuye en la patogénesis de estas enfermedades.

Objetivo. Determinar la asociación de los niveles de adiponectina en pacientes con Infección crónica por el virus de la hepatitis C.

Material y Métodos. Estudio transversal descriptivo, realizado con 80 muestras de suero congelado a -70° del banco de muestras del Hospital de Infectología del CMN “La Raza”, correspondientes con Infección crónica por el virus de la hepatitis C. El diagnóstico de Infección por virus de la hepatitis C se corroboró del expediente clínico. La adiponectina se determinó mediante radioinmunoanálisis.

Resultados: Los niveles medios de adiponectina en pacientes con Infección por VHC fueron de 14.25 µg/mL, mientras que en los sanos fueron de 8.26 µg/mL. La edad promedio fue de 48 años. El Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 26.

Conclusión: Los niveles de adiponectina se encuentran más elevados que en la población sana.

Palabras claves: Adiponectina, VHC.

ANTECEDENTES

El virus de la hepatitis C ha sido reconocido como causa importante de la enfermedad crónica del hígado. La estimación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la Infección del VHC es del 2% a nivel mundial lo que representa aproximadamente 170 millones de personas Infeccionadas.¹ En México la prevalencia del VHC en donadores por serología es del 0.3%-13%, dato que varía en diferentes zonas del país.^{2,3}

El VHC pertenece al género *hepacivirus* y es un miembro de la familia *flaviviridae*, su genoma consiste en una hebra de RNA positivo de 9.6 Kb que codifica 10 proteínas: 3 estructurales (C, E1 y E2) y 7 no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).⁴ El VHC ha sido caracterizado por 6 genotipos principales y en varios subtipos designados con las letras a, b, c, etc. siendo el 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3c los responsables del 90% de Infecciones en Europa, USA y Japón; y el genotipo 4 en Egipto.⁵ En nuestro país, en el año 2007, se hizo un estudio para determinar la prevalencia de los genotipos del VHC en un grupo que incluyo 421 pacientes con anticuerpos C positivos, tomados de 22 hospitales de 10 estados de la República Mexicana: Ciudad de Culiacán, Torreón, Monterrey, Ciudad Obregón, Tijuana, Ciudad de México, Guadalajara, León, Puebla y Veracruz. En donde se encontró una prevalencia del 70.55% para el genotipo 1, del cual el 40.1% correspondió al genotipo 1b, 17.81% al 1a y 11.64% para el genotipo 1b/1a; el 30%

restante tuvieron genotipos diferentes al 1.⁶ Sin embargo no se han determinado datos sobre la prevalencia del VHC en grupos extensos de población abierta.

La enfermedad hepática crónica se desarrolla en cerca de 70% de los pacientes infectados con el virus de la hepatitis C (HCV), siendo la causa más común de cirrosis hepática así como de carcinoma hepatocelular.⁷ Entre un 10-15% de los pacientes con hepatitis C crónica se desarrolla cirrosis hepática después de 10 a 20 años.^{8,9}

Se ha encontrado de forma importante que algunas proteínas como la adiponectina sérica se incrementa en pacientes con cirrosis independientemente de la enfermedad hepática.^{10,11}

El tejido adiposo puede ejercer sus efectos a través de distintos mecanismos, el más importante de los cuáles es la secreción de mediadores bioactivos de adipocitos y otras células. Estas sustancias bioactivas, colectivamente llamadas “adipocinas” incluyen: leptina, adiponectina, resistina, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) y otros, estas se han implicado en la fisiopatología de la insulino-resistencia, hiperlipidemia, obesidad, inflamación aterosclerosis y síndrome metabólico.¹² Estudios en animales y humanos han probado que la producción desequilibrada de adiponectina y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) promueve el daño en muchos tejidos, incluyendo al hígado.^{13, 14.}

La adiponectina es un factor hormonal de reciente descubrimiento, al cual se le ha atribuido un rol antidiabético, antiinflamatorio y antiaterogénico. La adiponectina también llamada

AdipoQ, Acrp30, apM1 y GP28 es una hormona peptídica que se expresa abundantemente en el adipocito maduro y circula en grandes concentraciones en el plasma.¹⁵ Tiene un peso de 30 KDa aproximadamente, consta de 244 aminoácidos y está compuesta por una secuencia señal en el extremo amino terminal, con dominio variable, un dominio colagenoso y un dominio globular situado en el extremo carboxilo terminal. Comparte una alta homología con el colágeno tipo VIII y X y con el componente del complemento C.^{12, 16,17, 18.}

La adiponectina circula en plasma en diferentes isoformas producidas por modificaciones post-traduccionales (hidroxilaciones y glicosilaciones), las cuales se ensamblan formando trímeros, hexámeros y estructuras oligoméricas de mayor orden. Así mismo el dominio globular de adiponectina, producido por corte proteolítico, se encuentra también en plasma a concentraciones fisiológicas significativa y posee actividad biológica y está regulado por PPAR γ C/EBP y ADD1, los factores de transcripción claves en la adipogénesis.^{16, 17, 18, 19}

Se han descrito diferentes mecanismos por los cuales la adiponectina ejerce sus efectos. En hígado, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye el flujo de ácidos grasos libres (FFA), aumenta la oxidación de ácidos grasos y reduce la producción hepática de glucosa. Por otra parte la adiponectina estimula el uso de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos en músculo y en la pared vascular, inhibe la adhesión monocitaria mediante la disminución de la expresión de moléculas de adhesión, inhibe la transformación de macrófagos en célula espumosas bloqueando la expresión de receptores *scavenger*, y disminuye la proliferación de células del músculo liso. Además, la adiponectina aumenta la producción de óxido

nítrico en células endoteliales y estimula la angiogénesis. Todos estos efectos son mediados a través del aumento de la fosforilación del receptor de insulina, la activación de AMPK, y modulación de la vía del factor nuclear KB.¹⁶

La adiponectina actúa a través de sus receptores, adipoR1 y adipoR2. La expresión del receptor AdipoR2 en tejido adiposo intrabdominal se encuentra alterado en la obesidad, sugiriendo que puede tener un papel clave en el desarrollo de esta enfermedad, y en consecuencia de la resistencia a la insulina y la diabetes. La dimetilación de la lisina 4 de la histona H3 en la región promotora de genes marcadores adipogénicos como adiponectina, leptina y glut4, señala la competencia transcripcional de los mismos en las células comprometidas al estado adipogénico. La disminución de la dimetilación de la lisina 4 de la histona H3 con inhibidores lleva a una disminución de la expresión de adiponectina y de la adipogénesis, lo que sugiere un papel clave de esta marca epigenética en la regulación de la diferenciación de los adipocitos.¹⁹

La adiponectina circula en plasma en concentraciones que oscilan entre 5 y 30 µg/mL y representa aproximadamente el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas siendo su concentración plasmática aproximadamente 3 veces superior a la mayoría de las hormonas.¹⁶

Debido a que la adiponectina parece inducir la sensibilidad a la insulina y modula la respuesta Inflamatoria, sus niveles en sujetos tanto sanos como en diferentes etapas de

enfermedades hepáticas, particularmente en hepatitis crónica por virus C (VHC), han sido parcialmente esclarecidas. Paradójicamente el nivel de adiponectina sérica es aparentemente más elevado en pacientes con función hepática deteriorada posiblemente por disminución de la extracción hepática de adiponectina.^{10, 20, 21}

Se ha observado que el análisis de los niveles séricos de adiponectina en pacientes con VHC genotipo 3 mostraron ser más bajos que en los pacientes con otros genotipos, esta diferencia fue independientemente del género. Esto apoya la hipótesis de que el VHC genotipo 3 interfiere con la secreción de adiponectina y arroja una luz en la relación existente entre el genotipo del VHC, alteraciones metabólicas, obesidad visceral y el daño hepático.²²

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar los niveles de adiponectina en pacientes con Infección crónica por el virus de la hepatitis C.

Objetivos Específicos.

1. Selección de las muestras de suero de pacientes con Infección crónica por el VHC del banco de la unidad de investigación del hospital de Infectología CMN La Raza.
2. Medir los niveles de adiponectina en las muestras obtenidas del banco de la unidad de investigación correspondientes a pacientes con Infección por el VHC.
3. Establecer los factores demográficos de las muestras de suero de los pacientes, mediante la revisión de los expedientes clínicos, para establecer un instrumento de captura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal de correlación, en la Unidad de Investigación Médica en Inmunología e Infectología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional La Raza (CMNR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), específicamente en la clínica de hepatitis.

En el estudio se incluyeron 80 muestras de suero de pacientes con Infección por el VHC congelado a -70°C , durante el periodo del 2007 al 2010, con los siguientes criterios de selección: Muestras de pacientes con Infección por VHC, que no tuvieran coinfección viral, que tuvieran una toma basal y una toma durante su tratamiento médico. Se eliminaron del estudio aquellas muestras que no contaban con Información completa en el expediente clínico, así como aquellas que presentaron complicaciones técnicas. Las variables de estudio fueron los niveles de adiponectina y las muestras de pacientes con VHC.

Se analizaron 47 muestras de personas sanas como grupo control. Se realizó una revisión de expedientes clínicos en los que se corroboró el diagnóstico de hepatitis C, se obtuvieron los registros de peso y talla, para calcular el índice de masa corporal (IMC), se recopiló la carga viral para EL VHC, genotipo viral, colesterol, glucosa, fibrinógeno, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), y deshidrogenasa láctica (DHL).

Para la detección de los niveles de adiponectina se utilizó el método de radioinmunoanálisis (Linco Research, St. Charles, MO, USA) con sensibilidad de 0.78

ng/mL y coeficientes de variación intra e interensayo de 3.9 y 8.5%, respectivamente. Los resultados fueron reportados en microgramos por mililitros.

Para el análisis estadístico se utilizaron herramientas de estadística descriptiva media, mediana, desviación estándar, así como un análisis de varianza y la r de Pearson. Los datos fueron procesados mediante el software Microsoft Office Excel 2007 para Windows XP.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 80 muestras de pacientes con Infección crónica por VHC, de las cuales 51 muestras corresponden a la toma basal y 97 a tomas durante el tratamiento. El 51.42% fueron femeninos, mientras que el 48.57% corresponden a pacientes masculinos. La edad promedio global fue de 48 años con una mínima de 20 años y una edad máxima de 65 años, con una desviación estándar (SD) de ± 12.6 . El 78.95% recibió tratamiento con Interferón alfa pegilado más ribavirina (IFN+RBV), mientras que el 21.05% recibió únicamente interferón alfa pegilado.

El peso promedio de los pacientes fue de 68.5 kg, el mínimo de 42.4kg y el máximo de 90.5 kg. La talla promedio fue de 1.60cm con un mínimo de 1.47cm y un máximo de 1.79cm. El índice de Quetelet (IMC) medio fue de 26.68, con un valor mínimo de 19.09 y un máximo de 34.24, con una SD de ± 3.76 .

El genotipo viral más frecuente en estos pacientes fue el 1a con porcentaje 34%, seguido del genotipo 2b con 31%, genotipo1b con 19%, y por último el genotipo 2a con 16%. La carga viral basal media fue de 1,048,905.31 copias/ml, con un valor mínimo de 15,600 copias/ml y un valor máximo de 7,260,000 copias/ml. (Gráfica 1)

El promedio de la carga viral de los pacientes en tratamiento fue de 171,109.70 copias/ml, con valores mínimo y máximo de 0 copias/ml y 4,264.354 copias/ml respectivamente. (tabla1)

El nivel promedio de adiponectina en el grupo de la población sana fue de 8.26 $\mu\text{g/ml}$ con una SD de ± 5.28 , y una mediana de 6.96. El valor mínimo registrado fue de 0.36 $\mu\text{g/ml}$ y el valor máximo fue de 22.50 $\mu\text{g/ml}$.

El nivel promedio de adiponectina basal en el grupo de pacientes con VHC fue de 15.85 $\mu\text{g/ml}$, con una SD ± 8.79 y una mediana de 14.18. El valor mínimo registrado fue de 0.13 $\mu\text{g/ml}$ y el valor máximo fue de 44.67 $\mu\text{g/ml}$. (Gráfica 2)

El nivel medio de adiponectina en el grupo de pacientes con VHC en tratamiento con interferón alfa pegilado y rivabirina fue de 15.61 $\mu\text{g/ml}$, con una SD ± 8.85 $\mu\text{g/ml}$ con una mediana de 14.28 $\mu\text{g/ml}$. El valor mínimo registrado fue de 3.47 $\mu\text{g/ml}$ y el valor máximo fue de 44.67 $\mu\text{g/ml}$ $\mu\text{g/ml}$ (tabla 2)

A través del coeficiente de correlación de Pearson, el cual se realizó para medir la relación lineal entre las variables, independientemente de su escala de medición, se encontró que la adiponectina tiene una asociación negativa con las siguientes variables: Carga viral de VHC con una $r = -0.34$ (gráfica 3), colesterol con una $r = -0.38$ (gráfica 4), con la glucosa con una $r = -0.55$ (gráfica 5), con el IMC mostró una $r = -0.01$, la ALT una $r = -0.11$, la GGT una $r = -0.15$, TTP una $r = -0.02$, y por último con el Fibrinógeno una $r = -0.02$. Se mostró una asociación positiva con la edad con una $r = 0.15$ (gráfica 6), TP con una $r = 0.17$, y con la AST con una $r = 0.01$. (Tabla 3)

DISCUSIÓN

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de la hepatitis C es de cerca del 2% de la población de acuerdo a la OMS, en México la prevalencia es cercana al 0.3% en donadores por serología.^{1,2,3} Se ha encontrado que la adiponectina sérica se incrementa en pacientes con cirrosis independientemente de la enfermedad hepática.^{10,11} Es por ello que en el presente estudio se evalúan los niveles de adiponectina en pacientes con infección crónica por el VHC.

Se ha reportado que la concentración plasmática de adiponectina oscila entre 5 y 30 $\mu\text{g/mL}$ en personas sanas¹⁶. En el presente estudio se encontró una media de 8.26 $\mu\text{g/ml}$ en la población sana (valor mínimo 0.36 $\mu\text{g/ml}$ y valor máximo 22.50 $\mu\text{g/ml}$). Mientras que para la población con Infección por el VHC, la media basal fue de 15.85 $\mu\text{g/ml}$ y la media durante el tratamiento fue de 15.61, más elevadas ambas que en la población sana. Confirmando, que el daño hepático producido por el virus de la hepatitis C, también incrementa los niveles de esta hormona.

Se observó que no existe diferencia entre los niveles medios de adiponectina entre los pacientes con VHC pre o pos-tratamiento. También observamos que los niveles séricos de adiponectina en nuestros pacientes que presentan genotipos 1 y 2 están aumentados a diferencia de lo reportado en pacientes con genotipo 3.

En el presente estudio se logra establecer una clara asociación negativa, por medio del coeficiente de correlación de Pearson, entre la adiponectina y la carga viral, colesterol y glucosa, es decir, las cifras son inversamente proporcionales. Así como una asociación positiva con la edad. En la literatura no se han encontrado publicaciones que hagan referencia a estas asociaciones en la población mexicana.

CONCLUSIÓN

Los niveles medios de adiponectina fueron más elevados en pacientes con VHC. Lo anterior sugiere que ante la presencia del VHC, que condiciona daño hepático, se desencadenan mecanismos que elevan los niveles de adiponectina.

Se encontró una asociación negativa entre la adiponectina y muestras basales de la carga viral, colesterol, y glucosa, así como una correlación positiva con la edad. Estos hallazgos sustentan los efectos antidiabéticos y antiaterogénicos de esta hormona.

Hacen falta nuevos estudios que amplíen la información descrita en el presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shepard W, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus Infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558–67.
2. Serrano Machuca JJ, Villarreal Ríos E, Galicia Rodríguez L, Vargas Daza ER, Martínez González L, Mejía Damián AF. Detection of antibodies present in blood donors in Mexico. *Rev Panam Salud Publica*.2009 Oct;26(4):355-359
3. Vázquez-Flores JA, Valiente-Banuet L, Marín y López RA, Sánchez-Guerrero SA. Safety of the blood supply in Mexico from 1999 to 2003. *Rev Invest Clin*. 2006 Mar-Apr;58(2):101-108
4. Bartenschlager R. Hepatitis C virus molecular clones: from cDNA to Infectious virus particles in cell culture. Review. *Curr Opin Microbiol*. 2006 Aug;9(4):416-22. Epub 2006 Jun 30
5. Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. VHC genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol*. 2009 Apr;4:359-73

6. Dehesa-Violante M, Bosques-Padilla F, Kershenubich-Stalnikowitz D. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. *Rev Gastroenterol Mex.* 2007; 74 (4): 344-48
7. Nakamura M, Saito H, Ikeda M, Hokari R, Kato N, Hibi T, Miura S. An antioxidant resveratrol significantly enhanced replication of hepatitis C virus. *World J Gastroenterol.* 2010; Jan 14; 16(2): 184-192.
8. Bostan N, Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus *Crit. Rev. Microbiol.* 2010 May;36(2):91-133
9. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis.* 2009;27(2):80-92
10. Chun-Jen L, Pei-Jer C, Ming-Yang L, Chen-Hua L, Chi-Lin C, Jia-Horng K, Ding-Shinn C. High Serum Adiponectin Correlates With Advanced Liver Disease In Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatol Int* (2009) 3:364–370
11. Kaser S, Moschen A, Kaser A, Ludwiczek O, Ebenbichler CF, Vogel W, et al. Circulating Adiponectin Reflects Severity Of Liver Disease But Not Insulin Sensitivity In Liver Cirrhosis. *J Intern Med* 2005;258:274–280.

12. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, Beth L. Pineles, Gomez R, Edwin S, Mazor M, Espinoza J, Hyun-Yoon B, and Hassan SS. Plasma Adiponectin Concentrations In Non Pregnant, Normal Pregnancy And Overweight Pregnant Women *J Perinat Med.* 2007 ; 35(6): 522–531.

13. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46–54.

14. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi Mf , Rinaldi L. , Restivo L, Y Cols. Hepatic Steatosis And Insulin Resistance Are Associated With Serum Imbalance Of Adiponectin/Tumour Necrosis Factor-A In Chronic Hepatitis C Patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24, 1349–1357

15. González-Juanate JR, Lago-Paz F, Eiras S y Teijeira-Fernández E. Adipocitocinas como nuevos marcadores de la enfermedad cardiovascular. Perspectivas fisiopatológicas y clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62 (Supl 2):9-16.

16. Elissondo N, Gómez-Rosso L, Maidana P, Brites F, Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2008; 42 (1): 17-33.

17. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GL. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-9.
18. Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, and Nagy LE. Adiponectin normalizes LPS-stimulated TNF- α production by rat Kupffer cells after chronic ethanol feeding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 May ; 290(5): G998–1007.
19. Mara-Musri M. Expresión de Adiponectina y sus receptores en tejido adiposo regulación epigenética en la adipogénesis. [trabajo para optar por el título de doctora en bioquímica]. 2004. Laboratorio de Diabetes Experimental del servicio de endocrinología del Hospital Clínico de Barcelona. Barcelona, España.
20. Hui CK, Zhang HY, Lee NP, Chan W, Yueng YH, Leung KW, et al. Serum adiponectin is increased in advancing liver fibrosis and declines with reduction in fibrosis in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2007;47:191–202
21. Tacke F, Wustefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, et al. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol* 2005;42:666–673.

22. Durante-Mangoni E, Zampino R, Marrone A, Tripodi Mf , Rinaldi L. , Restivo L, Y Cols. Hepatic Steatosis And Insulin Resistance Are Associated With Serum Imbalance Of Adiponectin/Tumour Necrosis Factor-A In Chronic Hepatitis C Patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24, 1349–1357

A N E X O S

1. Tablas y Gráficas
2. Instrumento de Captura
3. Aspectos Éticos.

1. TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Variables Demográficas de las Muestras con VHC.

FACTORES DEMOGRÁFICOS	VALOR
Edad	48 años (20-65años)
Género	Femenino: 51.42% Masculino: 48.57%
Índice de Masa Corporal (IMC)	26.68 (19.09-34.24)
Genotipo Viral	1a: 34% 1b: 31% 2a: 19% 2b: 16%
Carga Viral Basal	1,048,905.31 copias/ml
Carga Viral en Tratamiento	171,109.70 copias/ml (0 - 4,264.354 copias/ml)

Tabla 2. Valores Promedio de las Variables Obtenidas del Expediente clínico de pacientes con VHC, y de la Adiponectina.

MEDIA	AdipoQ*	Col*	Gluc * mg/dl	AST	ALT	GGT	DHL	TP	TTP	FIB*
Muestra Basal	15.85	156	108	71.1	81	106	232	12''	33.14''	398
Muestra en Tratamiento	15.61	141	101	54.5	52	150	234	12.1''	32.29''	450

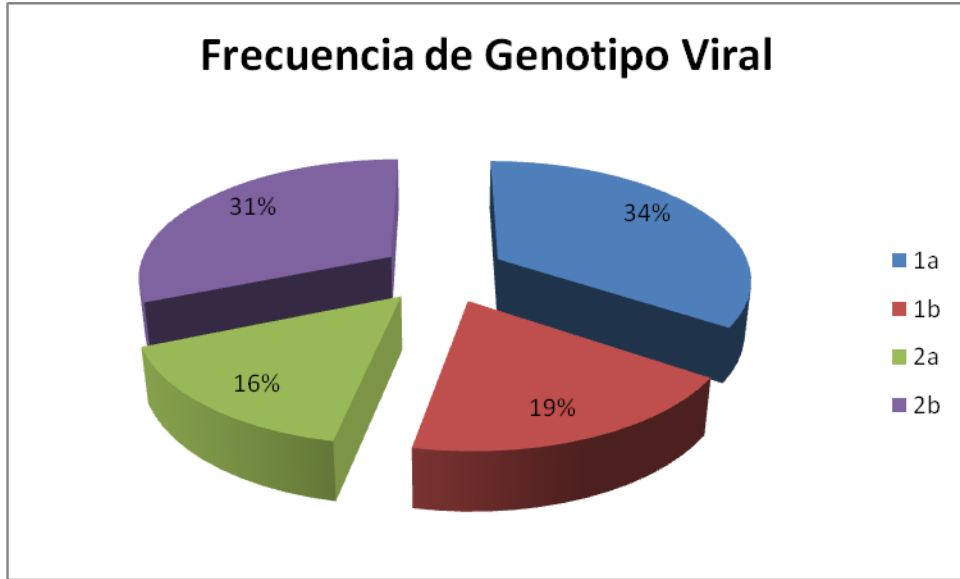
*Adipo Q= Adiponectina , Col= Colesterol, Gluc= Glucosa, FIB= Fibrinógeno

Tabla 3. Correlación de variables con la adiponectina.

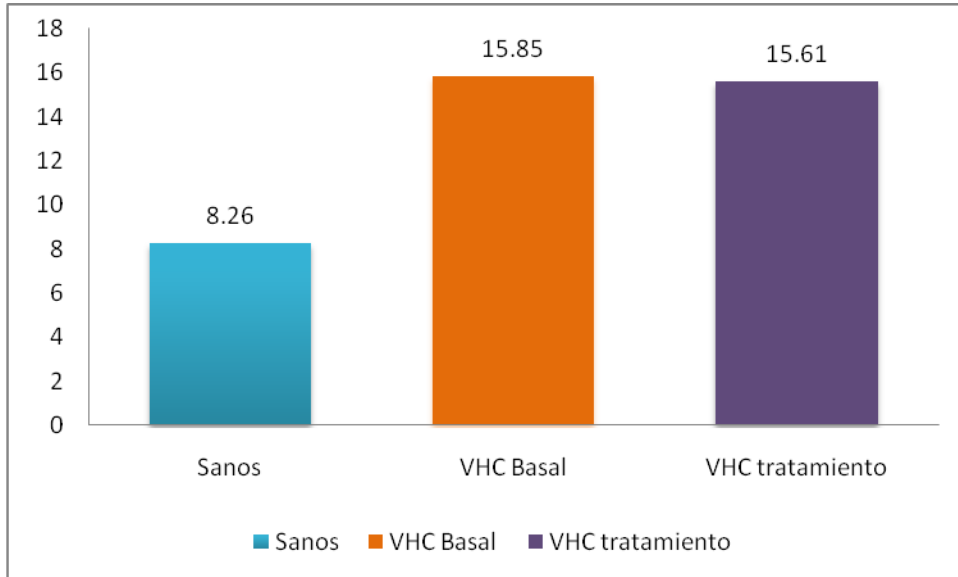
R Pearson *	Eda d	Carga Viral	Col. **	Gluc. **	IMC	ALT	AST	GGT	DHL	TP	TTP	FIB
Basal	0.15	-0.34	-0.38	-0.55	-0.01	-0.11	0.01	-0.15	-0.19	0.16	-0.02	-0.02
Tratamiento	0.14	-0.13	0.18	-0.21	-0.11	-0.20	-0.03	-0.18	0.46	0.16	0.21	0.19

*El índice de correlación varía en el intervalo $\{-1,+1\}$, donde $r=1$ es correlación positiva perfecta, $r < 1$ indica correlación positiva, $0=$ no hay correlación lineal, $r > -1$ correlación negativa, y $r = -1$ correlación negativa perfecta.** col=colesterol, Gluc=glucosa.

Gráfica 1.

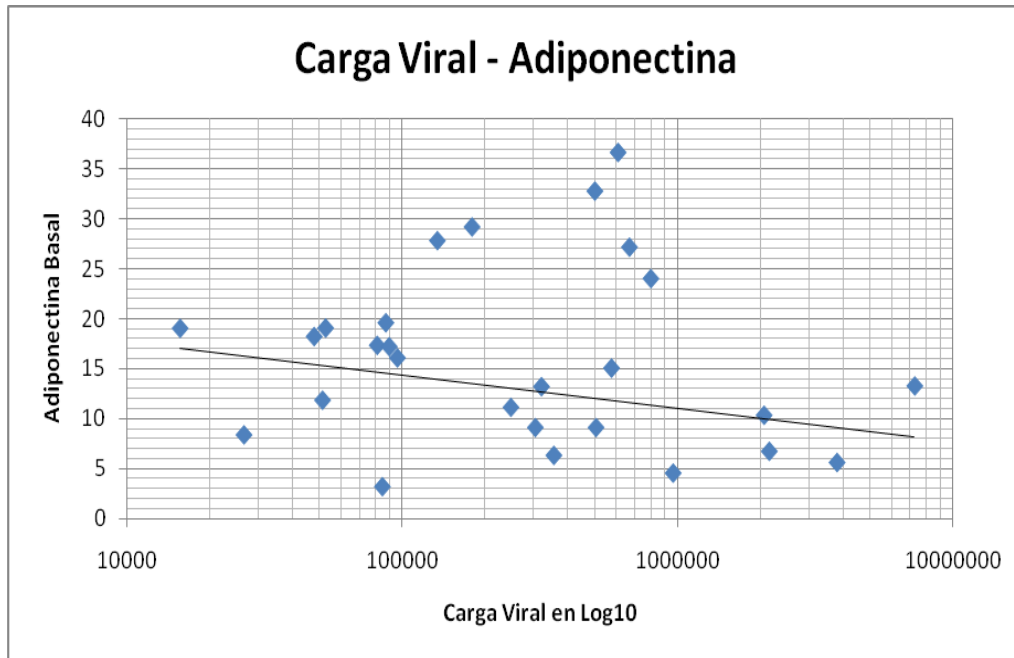


Gráfica 2.



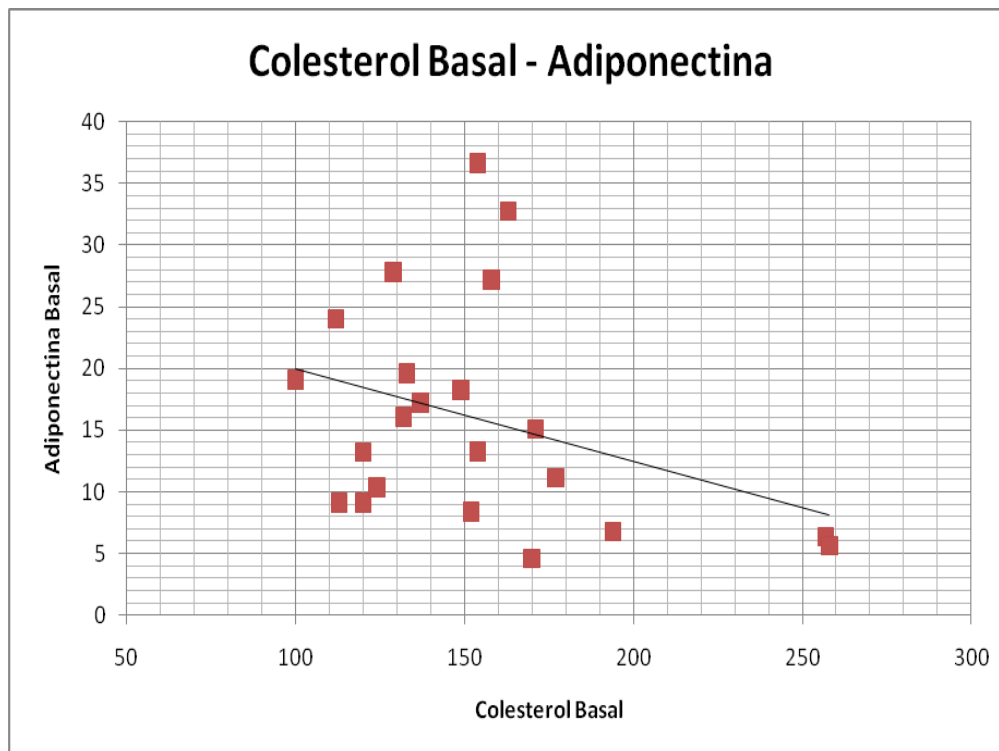
Valores medios de los niveles séricos de adiponectina

Gráfica 3.



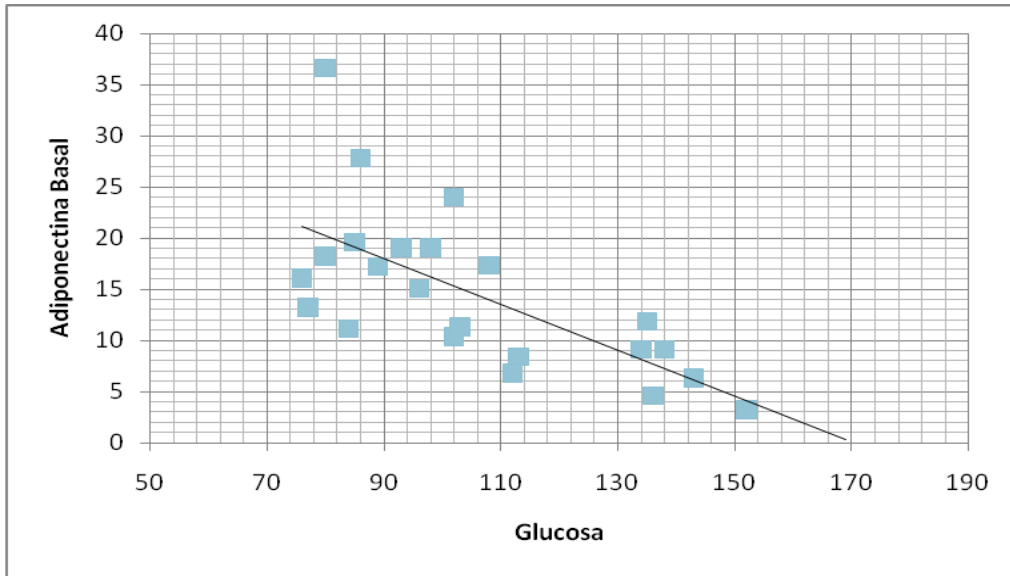
La tendencia de la línea muestra la asociación negativa entre la adiponectina y carga viral.

Gráfica 4.



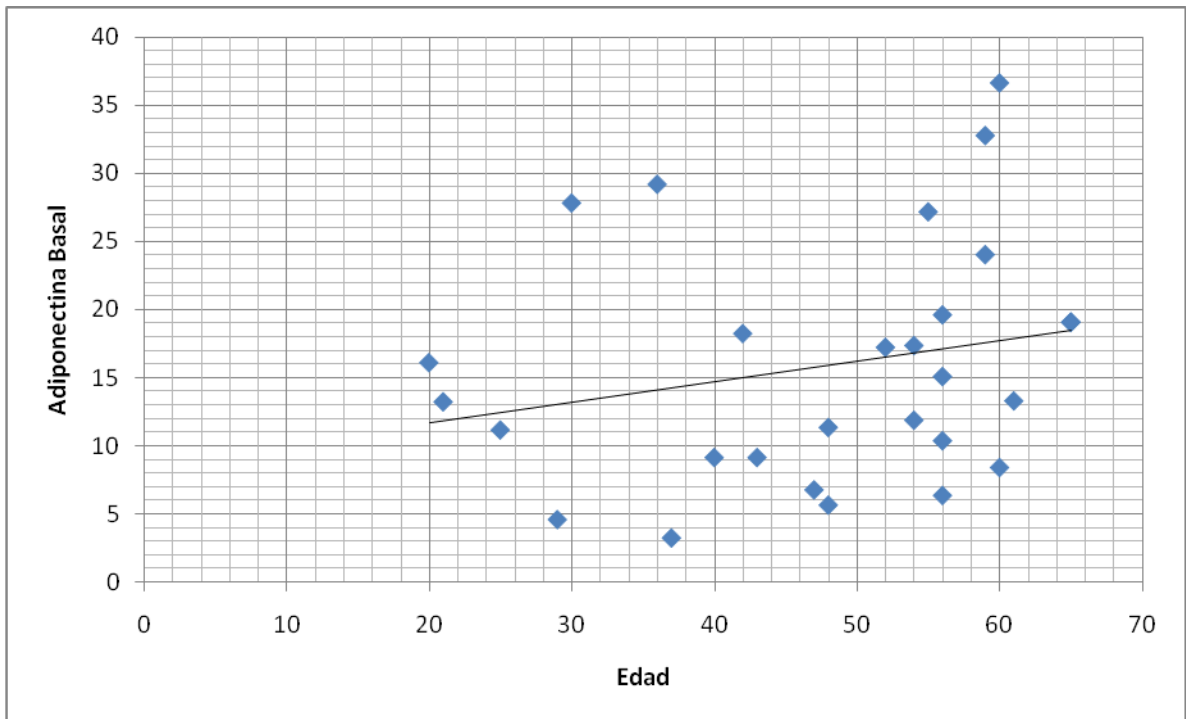
La tendencia de la línea muestra la asociación negativa entre la adiponectina y colesterol.

Gráfica 5.



La tendencia de la línea muestra la asociación negativa entre la adiponectina y glucosa.

Gráfica 5.



La tendencia de la línea muestra la asociación positiva entre la adiponectina y edad.

2. INSTRUMENTO DE CAPTURA.

INSTRUMENTO DE CAPTURA

NOMBRE _____ EDAD _____

AFILIACION _____

PESO _____ TALLA _____ IMC _____ Genotipo _____

DX _____

Pb vía Infección _____

TRATAMIENTO

Carga Viral Vhc Pre-Tratamiento _____

Carga Viral Vhc Post-Tratamiento _____

Nivel Basal de Adiponectina	Nivel postratamiento Adiponectina

BASAL	POSTRATAMIENTO
FECHA:	
Glu	
Chol	
AST	
ALT	
DHL	
GGT	
TP	
TTP	
FIB	

3. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación médica está sujeta a normas éticas dirigidas a proteger la salud y los derechos individuales de los participantes. El propósito principal es comprender la etiología y patogenia de la enfermedad. Se asegura la confidencialidad de las personas. No interfiere en ningún momento con la atención del paciente. Los procedimientos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki.