

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 MARCADORES INFLAMATORIOS (colesterol, proteína C reactiva,  
ferritina, fibrinógeno) Y PACIENTES  
CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS C DE LA HEPATITIS**

# TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DR. DOMINGO VERDE MORALES**

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** que en su infinita bondad me dio la oportunidad de tener un logro mas en vida y puedo ver su bendición.

**A mi esposa Rosa Carmina** en la cual reconozco su sacrificio y devoción al pasar este periodo prácticamente sin el apoyo y pero si dando apoyo, gracias por su amor.

**A mis hijos Joel Isaías, y Josué Elías,** se que el tiempo no se recupera y agradezco su amor y su comprensión, y se que falta muy poco ya para estar juntos.

**A mis padres Julio y Elvia** ya que se de su apoyo y amor en mis proyectos y en mi vida.

**A mis hermanas Perla, Irma, Alma, Rubí, y Claudia** por estar siempre ahí con una palabra de aliento y por sus bendiciones gracias.

**A los maestros Médicos y Químicos y otros** que de forma desinteresada han puesto su conocimiento a nuestra disposición.

**A los amigos** que cada vez y al enterarse siempre me apoyan y estimulan a seguir.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

Número De Registro: R-2010-35021-7

---

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  
Coordinadora de Educación e Investigación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Mendez Hernandez” CMN “La Raza”

---

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

---

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

---

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

---

DR. DOMINGO VERDE MORALES  
Investigador  
Médico Residente de Tercer Año de Patología Clínica  
H Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza”

## ÍNDICE

	PÁGINA
1. Autorización de Tesis por la División de Educación.....	1
3. Agradecimientos.....	2
4. Resumen.....	5
5. Antecedentes.....	8
7. Objetivos.....	15
8. Material y Métodos.....	16
9. Resultados.....	18
10. Discusión.....	21
11. Conclusión.....	23
12. Referencias Bibliográficas.....	24
13. Anexos.....	29

## RESUMEN

---

**Antecedentes.** Desde su descubrimiento en 1989 el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido reconocido como causa importante de la enfermedad crónica del hígado. La estimación más reciente de la OMS sobre el predominio de la infección del VHC es del 2% a nivel mundial lo que representa aproximadamente 170 millones de personas infectadas.

Los niveles séricos de cuatro marcadores de inflamación (colesterol, proteína C-reactiva (CRP), ferritina, fibrinógeno) y se observó que el sexo masculino, la raza hispana y los afro americanos, tienen mayor predominio al desarrollo de DM, en pacientes con infección por virus de la hepatitis C y como se ha visto en patologías asociadas a otras infecciones virales o relacionadas a otras complicaciones como son enfermedades cardiovasculares o en el sistema neurológico.

La intención de mostrar la asociación en los pacientes con infección por virus de la hepatitis C con los marcadores inflamatorios (colesterol, proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno), contempla la oportunidad de valorar el pronóstico y la respuesta de los diferentes pacientes a los tratamientos seleccionados según cada caso. Como se aplica en un hospital referencia, que en términos generales tiene la oportunidad de concentrar más pacientes de un solo padecimiento. Es importante mostrar así mismo la asociación de los marcadores inflamatorios y la infección para mejorar el manejo tanto de retrovirales como de los moduladores inmunológicos; esto puede llevar a mejoras económicas tanto para el instituto como para los familiares así como menor tiempo de tratamiento.

**Objetivo.** Determinar la asociación de marcadores inflamatorios en pacientes y la evolución de la infección crónica del virus de la hepatitis C y su pronóstico.

**Material y Métodos.** Estudio transversal descriptivo, realizado con 127 muestras de suero congelado a -70° del banco de muestras del Hospital de Infectología del CMN “La Raza”, de pacientes 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 determinación de Ferritina, Colesterol, Fibrinógeno y proteína C reactiva se determinó mediante especificaciones para equipos y con reactivos específicos.

**Resultados:** Los niveles medios de ferritina en pacientes con Infección por VHC fueron de 606.5 ng/mL, mientras que en el grupo de individuos sanos fueron de 171 ng/mL. La edad promedio fue de 48 años. El Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 26.

Los niveles medios de colesterol en pacientes con infección por VHC fueron 156 mg /dL, los de fibrinógeno de 450.67 mg/dL

**Conclusión:** En cuanto al colesterol tanto las pruebas basales como las posteriores al tratamiento no mostraron una variabilidad de importancia como indicador. El fibrinógeno mostró un comportamiento con elevación de los niveles con el inicio de los tratamientos el cual será un punto a observar en los siguientes estudios y seguimiento de los pacientes. La ferritina mostró tendencia a la elevación, importante dentro de las primeras dos semanas y a medida que las semanas fueran mayores un descenso en los niveles, pero persistiendo su elevación,

**Palabras claves:** Ferritina, colesterol, fibrinógeno, VHC.

## ANTECEDENTES

Desde su descubrimiento en 1989 el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido reconocido como causa importante de la enfermedad crónica del hígado. La estimación más reciente de la OMS sobre el predominio de la infección del VHC es del 2% a nivel mundial lo que representa aproximadamente 170 millones de personas infectadas.<sup>1</sup>

En México la prevalencia del VHC en donadores por serología es del 0.3%, aunque este dato puede variar en diferentes zonas del país y en poblaciones de alto riesgo como en pacientes poli transfundidos donde la prevalencia puede ser de hasta un 13%.<sup>2,3</sup>

Aunque si bien en un principio la infección es subclínica se vuelve crónica en 60-85% de casos y entre un 10-15% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollan cirrosis hepática después de 10 a 20 años. El riesgo de que los pacientes con hepatitis C crónica desarrollen carcinoma hepatocelular después de 20 años se estima en 1-5% y se incrementa más en pacientes con cirrosis hepática.<sup>4,5</sup>

Estudios realizados en pacientes infectados, demuestran que los factores de riesgo que explican la mayor transmisión del virus son principalmente: el uso de drogas inyectadas y transfusiones de sangre e inyecciones terapéuticas inseguras en todo el mundo, estos factores son mucho más comunes para infecciones (64–94%) en comparación a las exposiciones ocupacionales, perinatales y sexuales (1-4%).<sup>6,7</sup> Existen también factores que aceleran la progresión de la hepatitis C crónica entre la gente infectada con VHC y son principalmente coinfección con los virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y de hepatitis B (VHB) así como el consumo de alcohol.<sup>6,7</sup>

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).<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> En nuestro país, en el año 2007, se hizo un estudio para determinar la prevalencia de los genotipos del VHC en un grupo que incluyó 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.<sup>10</sup> Sin embargo no existen datos sobre la prevalencia del VHC determinados en grupos extensos de población abierta.

Uno de los problemas de morbilidad asociados con la hepatitis C es debida a múltiples manifestaciones extra hepáticas, entre ellas, la diabetes mellitus (DM), que ha sido foco de investigación. Existen evidencias epidemiológicas que ligan a la VHC y la diabetes. De hecho, los pacientes con hepatitis C crónica, son más propensos a desarrollar diabetes tipo 2, y los pacientes diabéticos son más propensos a ser infectados por VHC.<sup>11,12,13</sup>

En México, la encuesta Nacional de Salud del 2000, efectuada por el Instituto Nacional de Salud Pública, detectó 3.65 millones de mexicanos con problemas de diabetes. La prevalencia de diabetes mellitus en la población de 20 a 69 años de edad en México es

de 10.7% y está directamente relacionada con la edad. En la población mayor de 50 años de edad, la prevalencia supera el 20%.

La primera asociación entre la infección por el VHC y DM fue referida por Allison y col. en 1994, en este estudio se analizaron 100 pacientes con cirrosis. El 50% con el VHC y cirrosis presentaron diabetes a diferencia del 9% de pacientes con cirrosis sin el VHC. OR 10.0 (95% IC, 3.4 to 29.3).<sup>14</sup> Posteriormente, se realizó en los EUA la encuesta NHANES III (third National Health and Nutrition Examination Survey) que reportó evidencias entre la asociación del VHC y la DM. Este estudio fue un estudio transversal con 10383 pacientes, que reportó un análisis multivariado, con 9841 personas, de los cuales 1242 (8.37%) fueron positivos para DM 2, y el 19 (0.38%) presentaron DM 1 y 230 (2.14%) fueron anti-VHC positivo.<sup>15,16</sup>

El Síndrome metabólico es un factor de riesgo para la DM. Los sujetos con éste síndrome tienen un alto riesgo de presentar insulino-resistencia y por lo tanto desarrollar DM 2. Se ha estimado que en los E.U. un 25% de los adultos mayores de 20 años tienen un criterio diagnóstico para presentar síndrome metabólico. En un estudio realizado por Shaheen M, y col.<sup>17</sup> en el 2007, basándose en los datos obtenidos del NHANES III, se observaron los factores demográficos para presentar el síndrome metabólico; encontrándose cifras tan diferentes como el 13.9% en Africo-americanos y el 27.2% en México-americanos. Estableciéndose la importancia entre las diferencias del VHC y la DM2 en estas minorías. Por ejemplo, entre los sujetos con síndrome metabólico, se analizaron los datos relacionados con VHC, edad, raza/étnica metabolismo, índice de masa muscular (BMI), resistencia a la insulina (HOMA-IR) y los niveles séricos de seis marcadores de

inflamación (albúmina, proteína C-reactiva (CRP), ferritina, fibrinógeno, ácido úrico y cuenta de células blancas) y se observó que el sexo masculino, la raza hispana y los afroamericanos, tienen mayor predominio al desarrollo de DM, lo que se incrementa al tener el VHC. Así mismo se observó que la ferritina es el marcador inflamatorio más importante.<sup>17</sup>

Los pacientes con hepatitis crónica por virus C sin cirrosis, presentan una prevalencia de resistencia a la insulina del 4.9-33%.<sup>18,19</sup> Este incremento en la prevalencia, es tres veces mayor en pacientes con hepatopatía por el VHC que en aquellos con otra causa de hepatopatía crónica, 32 vs 12%. Al separar las alteraciones de la glucosa, la diabetes mellitus se observó en 17% de los pacientes VHC positivos vs 7% de los negativos (P=0.03) y la resistencia a la insulina en 15% de pacientes VHC positivos vs 5% de los negativos; no se observaron diferencias significativas entre pacientes cirróticos con o sin VHC. En un análisis multivariado se encontró, que la infección por el VHC, se relacionó en forma independiente con resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis crónica (OR 4.26 [95% CI 2.03-8.93]); no así en pacientes cirróticos. En los pacientes con el VHC positivos y transaminasas normales, la prevalencia de resistencia a la insulina fue 5 veces mayor que en los pacientes con VHC negativos (24% Vs 5%, P=0.003).<sup>20,21</sup> En pacientes con estadios avanzados de hepatopatía con cirrosis, no se han observado diferencias significativas entre las diversas causas de hepatopatía crónica, considerándose la fibrosis *per se* como condicionante de dicha alteración metabólica.<sup>18,22,23,24</sup>

La correlación entre la actividad hepática y la insulino-resistencia establece una puerta para el estudio de la enfermedad crónica por el VHC, el TNF $\alpha$  y la DM2.

Shintani y col.<sup>25</sup>, utilizando un modelo de ratón transgénico (RT) que expresaba la proteína del core del HCV, demostró que los niveles de glucosa de este ratón eran superiores a los del ratón control. El RT mostraba un marcado aumento de la resistencia a la insulina así como un nivel basal de insulina mayor. Se demostró además, que una alimentación con alto contenido en grasa llevo a los RT a diabetes pero nó a los controles. Un nivel más alto de TNFalfa en estos ratones se consideró la base para el incremento de la resistencia a la insulina, el cual actúa mediante alteraciones en la tirosin fosforilación del substrato 1 del receptor a la insulina. La administración de un anticuerpo anti-TNFalfa aparentemente restauró la sensibilidad a la insulina.<sup>25</sup>

En pacientes con hepatitis C crónica, existe un mayor nivel de TNFalfa, IL6, adiponectina e IL10 así como un aumento en el índice de resistencia a la insulina-HOMA comparado con pacientes control de acuerdo a diversos estudios, observándose además que en estos pacientes, el grado de esteatosis (modero/severo), el nivel de colesterol y la adiponectina están mayormente relacionados con la resistencia a la insulina, mientras el TNFalfa, La IL6 y la IL10 nó.<sup>26</sup>

Se ha observado que la hepatitis C crónica, provoca un estado inflamatorio, que se relaciona, con alteraciones en el metabolismo de la glucosa.<sup>26,27,28</sup> Así mismo, aparentemente están asociados a una mejor correlación con la evolución en los pacientes los marcadores de fase aguda y cambios en el metabolismo lipídico y del hierro.<sup>29,30</sup> Se ha determinado además que los diferentes marcadores relacionados con la inflamación y factores metabólicos pueden ayudar de una forma muy importante a la detección, prevención y manejo terapéutico de los pacientes con hepatitis C crónica.<sup>31</sup>

La infección por el VHC se limita principalmente a los hepatocitos, con su papel en la homeostasis del colesterol, donde se puede sintetizar a través de dos vías, a partir de acetil-CoA por la vía del mevalonato, que también genera varios isoprenoides. Las células pueden también adquirir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) contenidas en el suero, a través de este receptor de LDL se inicia la endocitosis, posteriormente y por medio de la clatrina vía dependiente de la endocitosis, hay degradación en los lisosomas y el colesterol de las LDL se libera en las células.<sup>32</sup> El mecanismo biológico subyacente de los niveles de lípidos en asociación con el VHC conduce a la disminución de la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).<sup>29,32</sup> Por ejemplo se ha observado también una relación directa entre los aumentos de los niveles de colesterol y la presencia de eventos coronarios en los pacientes con infección por VHC.<sup>33</sup>

El hígado desempeña un papel importante en el mantenimiento de las proteínas séricas como la albúmina, y su relación entre colesterol y la coagulación, la producción de estas disminuye en la cirrosis hepática, pero en las etapas no tardías son indicadores de daño hepático.<sup>34</sup>

La deficiencia de factores de la coagulación, trombocitopenia y disfunción plaquetaria, disfibrinogenemia, y aumento en la fibrinólisis en los paciente con enfermedad hepática, esta se presenta generalmente con mayor sangrado, y de forma contraria con disminución de antitrombina y otros anticoagulantes naturales, aun cuando hay estudios donde no se ha encontrado significancia en relación a esto, sin embargo en estos casos si se observa un aumento de la hiperfibrinólisis, ya que el fibrinógeno se encuentra disminuido, mientras que el plasminógeno alfa-2-antiplasmina y la degradación de la fibrina se encuentran

elevados. En algunos pacientes con hepatitis viral aguda o crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular los niveles de fibrinógeno están dentro de los límites normales, en otros estudios se ha encontrado una relación directa entre la mortalidad por eventos coronarios y las infecciones de VHC, y el consiguiente aumento de fibrinógeno.<sup>35,36</sup>

En los pacientes con hepatitis C crónica se han evaluado los niveles elevados de ferritina.<sup>36</sup> Determinándose que la ferritina sérica a diferencia de la tisular al estar parcialmente glucosilada contiene, muy poco hierro, también aumenta en los síndromes inflamatorios y en procesos tumorales. Los macrófagos captan el hierro, induciendo hiposideremia, y niveles bajos de transferrina, con saturación normal o baja, por lo que la transferrina se correlaciona con la gravedad de los procesos inflamatorios, y sus valores predicen la mortalidad. En ausencia de neoplasia, es un buen marcador evolutivo, manteniéndose elevada si evoluciona a hacia la disfunción multiorgánica, poniendo de manifiesto, la importancia de esta proteína y el metal en el estrés oxidativo.<sup>30</sup> Al contrario de los que presentan niveles altos de ferritina, incluyendo la carga viral elevada, éstos no son buenos candidatos para recibir IFN, observándose que los niveles de ferritina sérica son un predictor para el tratamiento en los pacientes con la hepatitis C crónica.<sup>37</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General.**

Determinar la asociación de marcadores inflamatorios en pacientes y la evolución de la infección crónica por el virus de la hepatitis C y su pronóstico.

### **Objetivos Específicos.**

- 1** Seleccionar muestras de suero de pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C, del banco de sueros de pacientes de la unidad de investigación del hospital de infectología del CMN la RAZA.
- 2** Medir los niveles de marcadores inflamatorios (colesterol, fibrinógeno, ferritina y proteína C) de las muestras del banco de sueros.
- 3** Establecer los factores demográficos de las muestras de pacientes mediante la revisión de 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 127 muestras de suero de pacientes con Infección por el VHC congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$ , 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.

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).

La detección de los niveles de ferritina se determinó en suero por inmunoensayo, en el que se utilizó tecnología de quimioluminométrica directa. Las determinaciones se realizaron en un analizador Roche/Hitachi MODULAR, determinándose cuantitativamente en ng/ml.

La detección de los niveles de colesterol se llevó a cabo mediante (**CHOD-PAP ENZIMÁTICO EN UNA SOLA ETAPA**). El Colesterol es oxidado enzimáticamente por la colesterol oxidasa (CHOD), previa hidrólisis enzimática de los ésteres, mediante una lipasa de origen fúngico, el agua oxigenada generada en la oxidación permite la unión oxidativa del fenol con la 4-amino antipirina mediante una reacción catalizada por la peroxidasa; el indicador final es la quinoleimina. Se determina cuantitativamente en mg/dl, las determinaciones se realizaron en un analizador Roche/Hitachi MODULAR.

La detección de fibrinógeno se llevó a cabo mediante la técnica de Clauss, que consiste en realizar una curva de calibración, con diluciones de un estándar de concentración conocida de fibrinógeno, a los cuales se les realiza una prueba de TT (tiempo de trombina), permitiendo evaluar la cantidad y función del fibrinógeno plasmático aún en concentraciones bajas. Se determina cuantitativamente expresándose en mg/dL o g/L, las determinaciones se realizaron en un analizador ACL TOP.

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 127 muestras de pacientes con infección crónica por VHC, de las cuales 45 muestras corresponden a la toma basal y 82 a tomas durante el tratamiento. Estas corresponden a los diferentes estadios del padecimiento, además de 47 muestras de individuos sanos (gráfica 1).

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  $\pm 12.6$ . El 78.95% recibió tratamiento con IFN alfa pegilado más ribavirina (IFN+RBV), mientras que el 21.05% recibió únicamente IFN 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  $\pm 3.76$ . El genotipo viral más frecuente en estos pacientes fue el 1a con porcentaje 34%, seguido del genotipo 2b con 31%, genotipo 1b 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. 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. (tabla 1)

El nivel promedio de ferritina en el grupo de la población sana fue de 171 ng/ml con una SD de  $\pm 123.4$ , y una mediana de 112.26. El valor mínimo registrado fue de 13.19 ng/ml y

el valor máximo fue de 423.94 ng/ml. El nivel promedio de ferritina basal en el grupo de pacientes con VHC fue de 142.51 ng/ml, con una SD  $\pm$ 134.74 y una mediana de 109.3. El valor mínimo registrado fue de 7.4 ng/ml y el valor máximo fue de 470.8 ng/ml. (gráfica 2).

El nivel medio de ferritina en el grupo de pacientes con VHC en tratamiento con interferón alfa pegilado y rivabirina fue de 659.81 ng/ml, con una SD  $\pm$  415.31 ng/ml con una mediana de 763.60 ng/ml. El valor mínimo registrado fue de 5.46 ng/ml y el valor máximo fue de 1347.50 ng/ml, otros valores como el colesterol, glucosa, PFHs, TP, TTP y FIB se muestran en la 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 ferritina tiene una asociación negativa con las siguientes variables: Carga viral de VHC con una  $r = -0.20$ , colesterol con una  $r = -0.066$ , la ALT una  $r = -0.10$ , TTP una  $r = -0.30$ , y por último con el Fibrinógeno una  $r = -0.305$ . Se mostró una asociación positiva con, TP con una  $r = 0.27$ , y con la AST con una  $r = 0.07$ , con la glucosa con una  $r = 0.06648$ , con el IMC mostró una  $r = 0.23$ , la GGT una  $r = 0.11$  (tabla 3).

El nivel medio de colesterol basal en el grupo de pacientes con VHC, fue de 156 mg/dl con una SD de 37, y una mediana de 153 mg/dl, valor máximo de 258 mg/dl, y valor mínimo de 100 mg/dl. El nivel medio de colesterol en el grupo de pacientes con VHC en

tratamiento, fue de 141 mg/dl, con una SD de 29.3, una mediana de 137 mg/dl, nivel máximo de 212 mg/dl , y nivel mínimo de 101 mg/dl (gráfica 3).

El nivel medio de fibrinógeno basal en el grupo de pacientes con VHC, fue de 398.67 mg/dl con una SD de 102.8, y una mediana de 382.5 mg/dl, valor máximo de 611 mg/dl, y valor mínimo de 259 mg/dl. El nivel medio de fibrinógeno en el grupo de pacientes con VHC en tratamiento, fue de 450.67 mg/dl, con una SD de 124.59, una mediana de 425 mg/dl, nivel máximo de 671 mg/dl, y nivel mínimo de 214 mg/dl (gráfica 4).

Los niveles de proteína C reactiva no fueron evaluadas debido al bajo número de muestra, ya que los diferentes médicos tratantes no la solicitan de forma rutinaria para todos los pacientes, ni con la frecuencia de los demás estudios (basal, a las 2 semanas de tratamiento y entre las 4 y 12 semanas de tratamiento) que les fueron solicitados.

## DISCUSIÓN

A nivel mundial los pocos estudios que dan algunos datos de marcadores inflamatorios en los pacientes con VHC muestran mal pronóstico como resultado del mantenimiento de los niveles aumentados en seguimientos más de 21 semanas de iniciado pero no se realizaron al inicio del tratamiento.

Los niveles de ferritina en el grupo de sanos mostro un nivel medio de 171 ng/ml, esperado dentro de la normalidad, pero con dos niveles fuera de la normalidad uno inferior de 20 con 13.19 ng/ml, y uno alto de 423.94 ng/ml, de los cuales se tendrá que notificar para seguimiento.

En los pacientes con VHC en la muestra basal presentó una media de 142.51 ng/ml de ferritina, y solo dos de los pacientes presentaron niveles superiores a los de índice normal, mostrando un patrón de elevación de los niveles en general.

En los pacientes con VHC ya en tratamiento mayor a las 4 semanas, mostraron una media de 659.81, y un porcentaje de 51.5% que excede el límite máximo normal (400 ng/ml), con una medición de 1347.50, manteniendo el patrón de elevado pero con una disminución de la curva, en algunos de los pacientes que a las dos semanas mostraron una mayor elevación.

En el presente estudio se logra establecer una clara asociación negativa, por medio del coeficiente de correlación de Pearson, entre la ferritina y la carga viral, colesterol y la ALT, TTP y por ultimo fibrinógeno, es decir, las cifras son inversamente proporcionales. Así como una asociación positiva con la TP, AST, glucosa, IMC y GGT. En la literatura no se

han encontrado publicaciones con referencia a estas asociaciones en la población mexicana.

El colesterol ha mostrado una buena capacidad para funcionar como marcador pronóstico en enfermedades relacionadas con vasos a nivel cardiaco o cerebral y de menor forma con algunas enfermedades virales más agudas, los resultados mostraron alguna elevación pero sin llegar a ser de valor pronóstico o decisivo.

El fibrinógeno mostró una relación con el inicio del tratamiento, ya que en el caso de los niveles basales solo un 30% se encontró con niveles superiores a lo normal, y en las pruebas del grupo en tratamiento se elevó hasta un 50%, lo que indica que el tratamiento interviene en el aumento de los niveles de fibrinógeno en la respuesta inflamatoria.

## CONCLUSIÓN

En cuanto al colesterol tanto las pruebas basales como las de las 2 y 4 a 12 semanas del tratamiento no mostraron una variabilidad de importancia como indicador, es posible que la forma habitual de desarrollo de la enfermedad permaneciendo en rangos estables, y no se presentaron intervenciones como podría ser por bilirrubina, o triglicéridos por efecto sobre la turbimetría, cabe mencionar que mostró una asociación negativa con la ferritina y esta podría ser la búsqueda que tendría interés y que puede ser analizada más adelante en otros estudios.

El fibrinógeno mostró un incremento que a la vez no fue intervenido de forma directa por los factores que pueden interferir en sus determinaciones como son la bilirrubina y los triglicéridos. Sin embargo mostraron un aumento por arriba del nivel máximo normal de 498 en un 50 % de los pacientes en tratamiento esta relación tendrá que hacerse más amplia con un mayor número de pacientes como está planteado seguir por parte del hospital de Infectología y del coordinador de la clínica de Hepatitis C.

## 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. Bostan N, Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus *Crit. Rev. Microbiol*. 2010 May;36(2):91-133
5. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma--epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*. 2009;27(2):80-92
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007 May 7;13(17):2436-41.
7. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C infection in the United States. *J Gastroenterol*. 2007 Jul;42(7):513-21
8. 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
9. Argentini C, Genovese D, Dettori S, Rapicetta M. VHC genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol*. 2009 Apr;4:359-73

10. 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
11. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2009 Apr 7;15(13):1537-47
12. Milner KL, Chisholm D, George J. The many faces of hepatitis C: liver disease and type 2 diabetes. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):668-70
13. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int.* 2009 Mar;29 Suppl 2:13-25
14. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol.* 1994 Dec;21(6):1135-9
15. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):592-9
16. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis C infection virus and diabetes mellitus. *Epidemiol Rev.* 2001;23(2):302-12. Review.
17. Shaheen M, Echeverry D, Garcia-Oblad M. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007; 75:320–326.
18. Lecube A, Hernández C, Genesca J, Esteban JL, Jardí R, Simó R, et al. High prevalence of glucosa abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate análisis considering the liver injury. *Diabetes Care* 2004; 27: 1171-5.
19. Wang CS, Wang STm Yao WJ, Chang TT, Hou P. Community-based study of hepatitis C virus infection and type-2 diabetes an association affected by age and hepatitis severity status. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1154-60.

20. Mangia A, Schiavone G, Leéis G, Marmo R, Bruno F, Villani MR, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2363-7.
21. Thuluvath PJ, John PR. Association between hepatitis C, diabetes mellitus, and race: a case-control study. *Am. J Gastroenterol* 2003; 98: 438-441.
22. Rouabhia S, Malek R, Bounecer H. Association of hepatitis C virus infection and diabetes. *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 28;15(40):5114-5
23. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, Kupka E, Coelho JC. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Brazilian liver transplant candidates: negative association with HCV status. *Transplant* 2004; 36: 2774-5.
24. Machado MV, Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2009;8 Suppl 1:S67-75.
25. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):840-8
26. Hung CH, Lee CM, Chen CH, Hu TH, Jiang SR, Wang JH, Lu SN, Wang PW. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis. *Liver Int*. 2009 Aug;29(7):1086-93.
27. Knobler H, Zhornicky T, Sandler A, Haran N, Ashur Y, Schattner A. Tumor necrosis factor-alpha induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2751-6
28. Del Campo JA, Romero-Gómez M. Steatosis and insulin resistance in hepatitis C: a way out for the virus? *World J Gastroenterol*. 2009 Oct 28;15(40):5014-9

29. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, Clouston AD, Powell EE Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):80-7
30. Venturini D, Simão AN, Barbosa DS, Lavado EL, Narciso VE, Dichi I, Dichi JB. Increased oxidative stress, decreased total antioxidant capacity and iron overload in untreated patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2010 Apr;55(4):1120-7. Epub 2009 Jun 10
31. Kessel A, Elias G, Pavlotzky E, Zuckerman E, Rosner I, Toubi E Anti-C-reactive protein antibodies in chronic hepatitis C infection: correlation with severity and autoimmunity. *Hum Immunol*. 2007 Oct;68(10):844-8. Epub 2007 Sep 5.
32. Popescu CI, Dubuisson J. Role of lipid metabolism in hepatitis C virus assembly and entry. *Biol Cell*. 2009 Oct 28;102(1):63-74
33. Tsui JJ, Whooley MA, Monto A, Seal K, Tien PC, Shlipak M Association of hepatitis C virus seropositivity with inflammatory markers and heart failure in persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *J Card Fail*. 2009 Jun;15(5):451-6. Epub 2009 Feb 10.
34. Téllez-Avila FI, Chávez-Tapia NC, Torre-Delgadillo A. Coagulation disorders in cirrhosis. *Rev Invest Clin*. 2007 Mar-Apr;59(2):153-60.
35. Fransen Van De Putte DE, Fischer K, Posthouwer D, Van Erpecum K, Mauser-Bunschoten EP. Occurrence, course and risk factors of depression during antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with inherited bleeding disorders: a prospective study. *Haemophilia*. 2009 Mar;15(2):544-51. Epub 2009 Jan 20.
36. Lecube A, Hernández C, Simó R. Glucose abnormalities in non-alcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C virus infection: the role of iron overload. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Jul;25(5):403-10

37. Ferrara F, Ventura P, Vegetti A, Guido M, Abbati G, Corradini E, Fattovich G, Ferrari C, Tagliazucchi M, Carbonieri A, Orlandini A, Faggioli S, Boninsegna S. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):605-16. Epub 2009 Feb 10

## **ANEXOS**

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

## 1. TABLAS Y GRÁFICAS

*Tabla 1. Variables Demográficas de las Muestras con VHC.*

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

<b>MEDIA</b>	<b>ferritinaQ*</b>	<b>Col*</b>	<b>Gluc * mg/dl</b>	<b>AST</b>	<b>ALT</b>	<b>GGT</b>	<b>DHL</b>	<b>TP</b>	<b>TTP</b>	<b>FIB*</b>
<b>Muestra Basal</b>	142.5	156	108	71.1	81	106	232	12''	33.14''	398
<b>Muestra en Tratamiento</b>	659.81	141	101	54.5	52	150	234	12.1''	32.29''	450

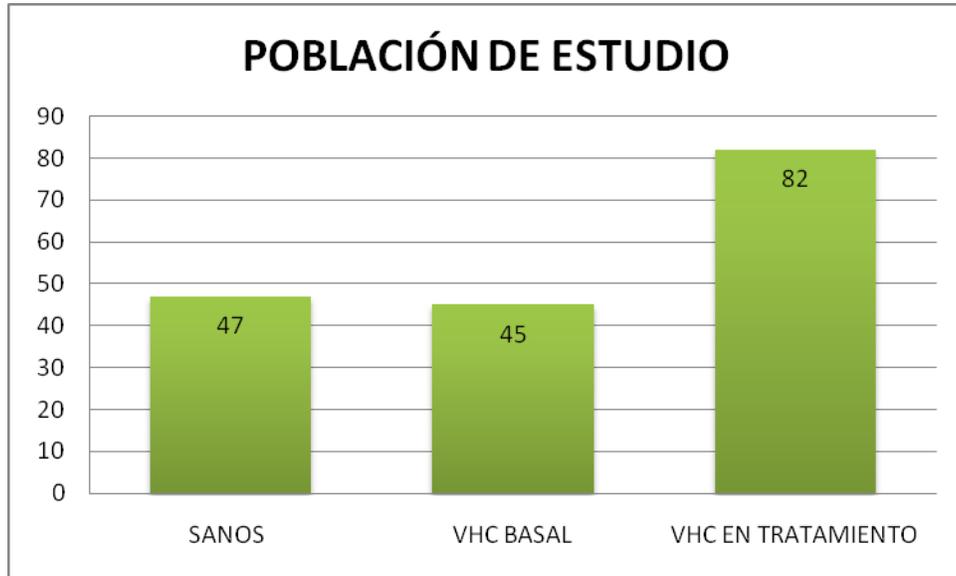
\*FerritinaQ= Ferritina , Col= Colesterol, Gluc= Glucosa, FIB= Fibrinógeno

*Tabla 3. Correlación de variables con Ferritina.*

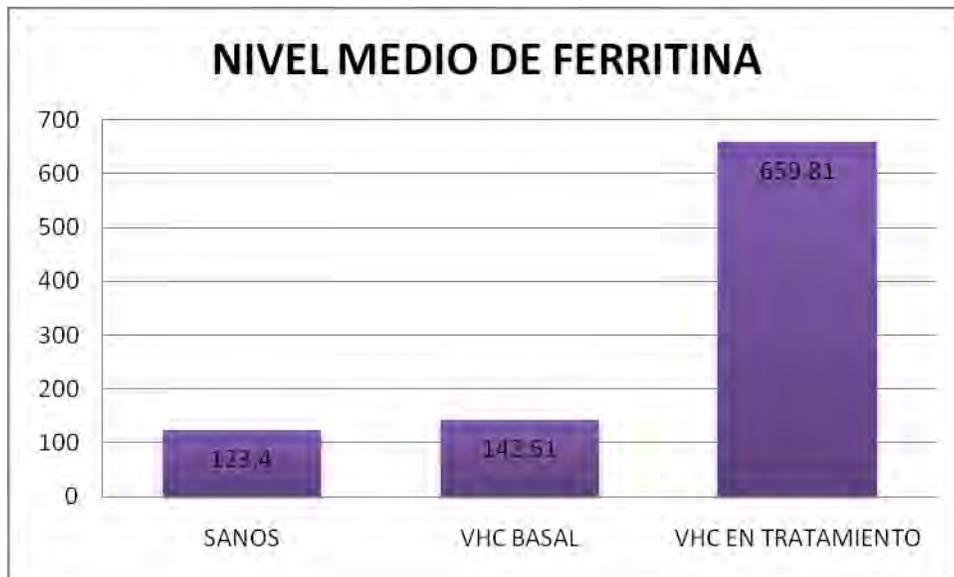
<b>R Pearson *</b>	<b>Edad</b>	<b>Carga Viral</b>	<b>Col. **</b>	<b>Gluc. **</b>	<b>IMC</b>	<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>GGT</b>	<b>DHL</b>	<b>TP</b>	<b>TTP</b>	<b>FIB</b>
<b>Basal</b>	<b>0.00</b>	<b>-0.18</b>	<b>0.06</b>	<b>0.23</b>	<b>0.03</b>	<b>-0.15</b>	<b>-0.26</b>	<b>0.04</b>	<b>0.00</b>	<b>0.29</b>	<b>0.37</b>	<b>0.14</b>
<b>Tratami ento</b>	<b>0.00</b>	<b>-0.20</b>	<b>-0.06</b>	<b>0.06</b>	<b>0.23</b>	<b>-0.10</b>	<b>0.07</b>	<b>0.11</b>	<b>-0.07</b>	<b>-0.27</b>	<b>-0.30</b>	<b>-0.30</b>

\*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.

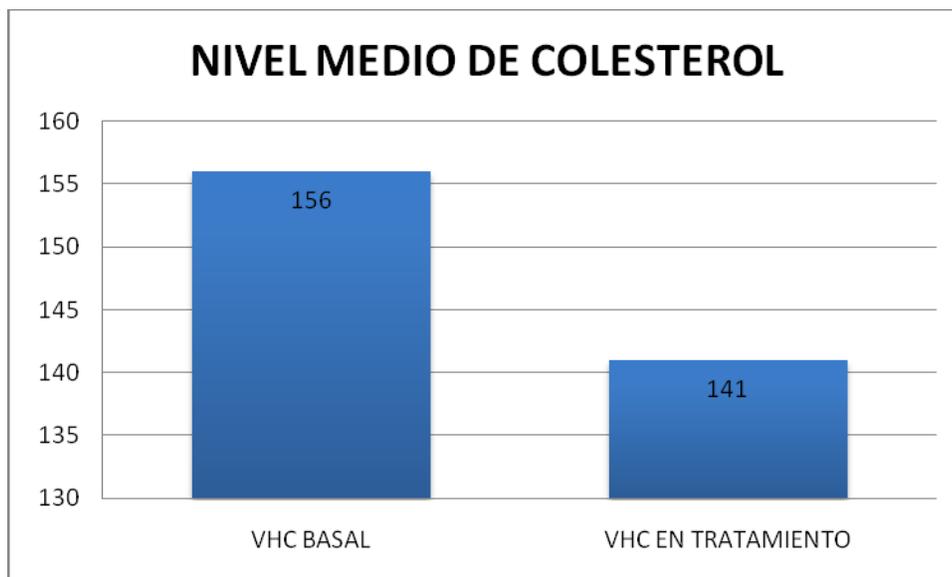
Gráfica 1.



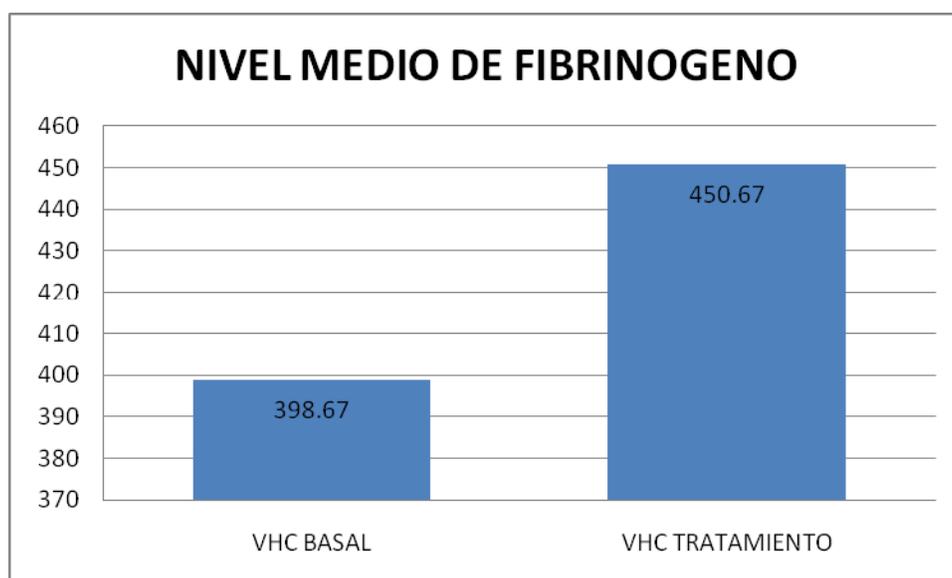
Gráfica 2.



Gráfica 3.



Gráfica 4.



## 2. INSTRUMENTO DE CAPTURA.

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_

DX \_\_\_\_\_

Pb vía infección \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO

Carga Viral Vhc Pre-Tratamiento \_\_\_\_\_

Carga Viral Vhc Post-Tratamiento \_\_\_\_\_

Ferriti na basal	Ferritin a 2 seman as	Ferritin a 4 a 12 seman as	Coleste rol basal	Coleste rol Tx	Proteí na C reacti va basal	Protei na C reacti va Tx	Fibrino ge-no basal	Fibrinog eno Tx

<b>BASAL</b>	<b>POSTRATAMIENTO</b>
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.