



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

TÍTULO:

ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. JUANITA DEL SOCORRO PEREZ ESCOBAR

TUTOR:

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

**ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018.



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.

ALTERACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C. EXPERIENCIA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz
Profesor titular del curso de Gastroenterología

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez
Jefe del Departamento de Gastroenterología

Dr. Ignacio García Juárez
Tutor de Tesis.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
1. Introducción	4
2. Marco teórico	6
3. Objetivos	12
4. Diseño metodológico	13
5. Resultados	16
6. Discusión	17
7. Conclusiones	19
8. Anexos	20
9. Referencias bibliográficas	25

1. INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 64-103 millones de personas están infectadas con Virus C alrededor del mundo, por lo que ésta es una de las mayores causas de enfermedad hepática crónica. La infección aguda puede resolver espontáneamente en 15-45% de los casos, pero el restante 55-85% de los individuos infectados fallan en eliminar el virus, convirtiéndose en infectados crónicos.¹

La infección por Virus hepatitis C (VHC) incrementa el estrés oxidativo, daño de los tejidos y secreción de citocinas proinflamatorias, en lo cual contribuye con el avance de la enfermedad.²

En un número significativo de pacientes la hepatitis Crónica progresará a cirrosis y a carcinoma hepatocelular, lo cual representa el estadio final de enfermedad hepática asociada a virus C y una de las causas para trasplante hepático en el occidente del mundo.¹

La infección hepática viral es común en México y su prevalencia se ha incrementado. En el 2008, 2226 casos de Hepatitis C fueron reportados, dando una incidencia de 2.09 por 100,000 habitantes. Se espera que el número de casos se incremente en las próximas décadas.^{3,4}

El sobrepeso y obesidad son problemas mayores de salud pública y son considerados factores de riesgo en el desarrollo de resistencia a la Insulina (RI) y del síndrome metabólico, siendo las principales consecuencias de éste la aterosclerosis y la Diabetes Mellitus tipo 2.⁵

La RI se define como la condición en la que se requieren altas concentraciones de insulina para alcanzar una respuesta metabólica adecuada, de otra manera no

alcanzada por los niveles normales de la insulina y donde las principales alteraciones se encuentran en los mecanismos de transducción postreceptor.

En los últimos años se ha generado un gran interés por los disturbios metabólicos detectados en pacientes con Hepatitis C, ya que son muy frecuentes y existen evidencias que soportan el papel directo del virus en su aparición.

Se ha implicado a la hepatitis crónica por VHC en la aparición de RI en ausencia de factores metabólicos. Se estima que, aproximadamente, la mitad de los pacientes presentan esteatosis hepatocitaria o RI y que una cuarta parte presentan una marcada RI. Los pacientes con Hepatitis crónica C desarrollan diabetes mellitus (DM) tipo 2 con más frecuencia que en la población general o en pacientes con hepatitis crónica de otra etiología⁶, de hecho algunos autores han reportado la llamada “Diabetes hepatógena” reconocida por la Organización Mundial de la salud como una entidad independiente.⁷

Dentro de la enfermedad tiroidea, se han identificado 17 estudios controlados, 12 de los cuales reportan una asociación positiva entre infección por Virus de Hepatitis C y disfunción tiroidea^{8,9}. La frecuencia de altos niveles de anticuerpos anti-tiroideos en pacientes con virus C positivo varía marcadamente de 8% a 48%.¹⁰

El resultado de la completa interacción entre el VHC y las alteraciones metabólicas y endocrinas es el traslado conceptual de una afectación localizada a una enfermedad sistémica, además de la necesidad de los clínicos de evaluar en el paciente aparte de la afectación hepática, aparición de otras comorbilidades que aumenten la morbilidad y mortalidad.

En el presente estudio se abordaron específicamente aquellas manifestaciones extrahepáticas que incluyen a las de origen metabólico y endocrino.

2. MARCO TEÓRICO

La infección crónica por Virus C, una enfermedad con múltiples afectaciones.

La hepatitis C crónica es una enfermedad multifactorial asociada con numerosas manifestaciones clínicas tales como crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa, linfoma de células B, resistencia a la insulina y la diabetes mellitus^{11,12} La Infección de la hepatitis C también (VHC) es actualmente reconocida como una enfermedad sistémica que afecta el metabolismo de lípidos, el estrés oxidativo, y la función mitocondria¹².

Esta infección es por lo general clínicamente inaparente; la hepatitis aguda o fulminante son poco comunes. Aproximadamente el 50% de los pacientes con CH-C tienen esteatosis hepática, que contribuye a la progresión de la enfermedad^{12,13} y hasta el 85% de los pacientes infectados con VHC desarrollan hepatitis crónica C (HCC) y presentan riesgo de progresión a fibrosis. Aproximadamente 20-30% de los pacientes con HCC desarrollará cirrosis hepática en un plazo aproximado de 30 años. Una vez establecida la cirrosis la tasa de desarrollo de HCC es 1-4% por año¹⁵.

El pronóstico de los pacientes con hepatitis C crónica (CHC) resultantes de virus de la hepatitis C (VHC) finalmente se decide por la cantidad de fibrosis que se acumulan en los últimos años como consecuencia de los diversos mecanismos de daño tisular causado por la infección viral, con el último desarrollo de la cirrosis¹⁵. Aparte de necroinflamación, el más directo y de larga tradición se correlacionan con el desarrollo de la fibrosis hepática, algunos factores del huésped y virales han sido asociados con la tasa de progresión de la fibrosis, tales como la edad avanzada, el sexo masculino, el consumo de alcohol, la duración de la infección, y coinfecciones virales. Recientemente, ha habido un creciente interés en los factores metabólicos, tales como resistencia a la insulina (IR) y su principal función de tarde, la diabetes de tipo 2^{15,16}.

Virus de hepatitis C crónica y manifestaciones extrahepáticas

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno endocrino común que abarca mecanismos patogénicos multifactoriales. Estos mecanismos incluyen RI, aumento de la producción de glucosa hepática y el defecto en la secreción de insulina, lo cual contribuye al desarrollo de hiperglucemia. La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Actualmente, se considera que la RI crónica o mantenida es la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas, como la DM2, la obesidad, la hipertensión arterial, la enfermedad hepática por depósito de grasa, las dislipemias y/o la enfermedad cardiovascular.¹⁷

El hígado es el órgano principal donde la insulina regula la homeostasis de la glucosa mediante la reducción de la producción de glucosa hepática y el aumento de la tasa de captación de glucosa por el músculo esquelético y tejido adiposo. El VHC puede inducir una respuesta inmune mediada por linfocitos Th1, conduciendo a la activación del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y a la elevación de los niveles de interleucina-6. Un alto nivel de TNF- α se considera la base para el desarrollo de RI. Además el VHC da lugar a un aumento del estrés oxidativo y peroxidación que evocan respuestas inflamatorias.¹⁸

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 demuestra que la prevalencia nacional de diabetes mellitus, en la población de 20 o más años de edad con diagnóstico previo de diabetes es de 9,2%.¹³ Desde 1994, existen estudios epidemiológicos que muestran una relación entre la infección por VHC y el desarrollo de DM2. Ambas entidades causan complicaciones devastadoras a largo plazo en un número significativo de pacientes. La prevalencia de DM2 es mayor en

pacientes con enfermedad hepática, principalmente en el hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, enfermedad hepática alcohólica y en la relacionada a la infección por VHC. El daño histológico avanzado independiente de la etiología predice alteración glucémica condicionando al desarrollo de esta endocrinopatía. Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de DM2 en pacientes infectados por VHC son: edad avanzada, obesidad, infección de VHC por genotipo 3, fibrosis hepática severa, historia familiar de diabetes mellitus, y trasplante hepático o renal.^{19,20}

En un reciente metaanálisis se analizó el riesgo de diabetes en personas con hepatitis C, en comparación con la población general, y pacientes con hepatitis B se demostró un riesgo aumentado de padecer diabetes en los casos de hepatitis C. En un estudio poblacional llevado a cabo en EE.UU. (Third National Health and Nutrition Examination Survey; NANHES-III), que incluyó casi 10.000 pacientes, los pacientes con anti-VHC positivo mayores de 40 años presentaron un riesgo aumentado de diabetes, de 3,7 veces, después de ajustar por sexo, índice de masa corporal y raza.¹⁹

Entre 18 estudios, 15 retrospectivos y 3 prospectivos, se constató un riesgo de 1,7 veces de desarrollar diabetes en pacientes con hepatitis C. Además, en los 3 estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo se demostró el riesgo aumentado, confirmando los hallazgos de los numerosos estudios retrospectivos. La hepatitis C aumentó el riesgo tanto en monoinfectados, en comparación con hepatitis B, como en coinfectados. En una cohorte de pacientes con hepatitis C se encontraron niveles de insulina, glucosa basal en ayunas y, por tanto, HOMA elevados, respecto a pacientes con hepatitis B, de forma que se detectó RI en el 35% de los pacientes con hepatitis C frente al 5% de los pacientes con hepatitis B, controlados por edad, fibrosis y sexo. La RI se asoció con una mayor progresión de la fibrosis, especialmente, en genotipos 1 y 4.²⁰

Así mismo el VHC da lugar a un aumento del estrés oxidativo y peroxidación que evocan respuestas inflamatorias sistémicas con más frecuencia que en otras

enfermedades del hígado; causa directamente esteatosis hepática; y en conjunto pueden precipitar el desarrollo de fibrosis hepática. Los factores citados con anterioridad contribuyen al desarrollo de RI, que desempeña un papel fundamental en el desarrollo de eventos metabólicos posteriores.²⁰

Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol plasmático, triglicéridos o de ambos a la vez, que suele corresponder a un aumento del colesterol LDL, VLDLD y/o una disminución del colesterol HDL.²¹

En México, en el año 2012 se estableció una prevalencia global de hipercolesterolemia de 27.8% e hipertrigliceridemia en un 24.3% en individuos entre 20 y 60 años. Aguilar Salinas y cols. en un reporte del 2010, informan que la prevalencias de lipoproteína de alta densidad (HDL), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia se presentaron en un 60.5, 43.6 y 63.6%, respectivamente.¹³

Diversos estudios han demostrado una fuerte asociación entre la infección por VHC y cambios en el metabolismo de los lípidos intracelulares. Los lípidos sanguíneos tienen un papel significativo en la circulación de los viriones al interior del hepatocito.¹³ Una proporción del virus forma complejos con lipoproteínas ricas en triacilglicerol, conocidos como lipo-viropartículas, los cuales utilizan a los receptores de LDL del hepatocito como sitio de entrada. Una vez dentro, dependerá de los lípidos del huésped para continuar con su ciclo. Para la replicación se necesita la proteína FBL2 dependiente de colesterol. Lo anterior pone de manifiesto que el VHC hace uso del metabolismo de los lípidos celulares desde la entrada a los hepatocitos, hasta llegar a esteatosis.²²

Diferentes observaciones sugieren que la esteatosis hepática es una característica histológica común en la infección crónica por VHC. Algunos estudios sugieren que

la proteína del core provoca la aparición de esteatosis a través de la inhibición de la actividad de la proteína de transporte de triglicéridos de microsomas (MTP) y la secreción de VLDL y el deterioro de la expresión y actividad transcripcional de PPAR α . La proteína *sterol regulatory element binding protein 1s* (SREBP1s) regula la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Estudios sugieren que SREBP1s incrementa la transcripción de genes implicados en la síntesis hepática de ácidos grasos hepáticos (entre ellos ácido graso sintasa [FAS], ácido graso sintasa, acetil-CoA carboxilasa [ACC], esteroil-CoA desaturasa [SCD]), induciendo esteatosis hepática masiva a través de una mayor acumulación de triglicéridos. La proteína PPAR γ es el regulador principal de la diferenciación de los adipocitos y juega un papel crucial en la regulación de una serie de genes implicados en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, por lo tanto, la proteína PPAR γ en el hígado contribuye a la regulación de la síntesis de lípidos, el transporte y almacenamiento de los mismos en los hepatocitos, causando así el desarrollo de la esteatosis hepática.

Al margen de la esteatosis, la hipocolesterolemia es el trastorno principal de lípidos observados en pacientes con hepatitis C infectados crónicamente. Siagris y cols. demostraron que los pacientes con VHC presentan niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) fueron significativamente inferiores, en comparación con la población normal.^{21,23}

Distiroidismo

En diferentes estudios se ha evaluado la relación entre la infección crónica por VHC y los trastornos tiroideos, incluyendo hipotiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Hashimoto y aumento en la frecuencia de anticuerpos anti tiroideos. La tiroxina y triyodotironina regulan la tasa metabólica de los hepatocitos y son esenciales para el crecimiento normal de órganos, el desarrollo y la función de los mismos. Por otra parte, el hígado es el sitio donde la hormona tiroidea se metaboliza, jugando un papel en la regulación de sus efectos sistémicos. En consecuencia, la disfunción de

la tiroides puede alterar la función hepática interfiriendo con el metabolismo de la hormona tiroidea.^{24,25}

Los pacientes con virus de la hepatitis C tienen una incidencia mayor de lo esperado de la disfunción tiroidea superior. En un estudio realizados se ha demostrado una estrecha relación entre el hígado graso no alcohólico con hipotiroidismo. Cuando se evaluó el nivel de gravedad de hipotiroidismo. Igualmente Mao y cols. encontraron que el hipotiroidismo es más común en pacientes con infección crónica por el VHC que en los controles normales o de pacientes con infección por hepatitis B crónica que evaluaron, además demostraron que el hipotiroidismo subclínico es el tipo más frecuente de la disfunción de la tiroides en pacientes con VHC no tratados con algún tratamiento. Sin embargo, los informes de otros estudios sobre la correlación entre la infección crónica por el VHC y disfunción de la tiroides son limitados y se centran principalmente en pacientes con VHC durante el tratamiento con interferón.²⁵

3. OBJETIVOS

- **General**

Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y distiroidismo en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

- **Específicos**

- Identificar la asociación de las endocrinopatías con los diferentes genotipos del virus de hepatitis C.
- Establecer la prevalencia de alteraciones metabólicas según la presencia de cirrosis o no.
- Determinar el porcentaje de pacientes que se trataron con Interferón/ Ribavirina y/o AAD

4. DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal. Se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de hepatitis C de la base de datos del archivo clínico del Instituto en el período de Enero 2010 a Septiembre 2017.

Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con determinación de genotipo y PCR del VHC
- Diagnóstico de infección crónica por virus de hepatitis C
- Pacientes con o sin cirrosis.
- Pacientes con y sin tratamiento

Criterios de exclusión

- Hepatopatía por otra etiología
- Coinfección de virus de hepatitis C con VHB, VIH
- DM1 y DM 2 previo al diagnóstico de Hepatitis C
- Hipotiroidismo y dislipidemia previo al diagnóstico de Hepatitis C
- Pacientes con uso crónico de esteroides (>7.5 mg)
- Cáncer diferente al hepatocelular
- Pacientes con expedientes incompletos.

Definición de variables

Diabetes mellitus tipo 2

Se define como diabetes mellitus tipo 2 a los síntomas de diabetes más una glucemia casual mayor o igual a 200mg/dl. Glucosa plasmática en ayuno igual o mayor a 126 mg/dl. Glucosa plasmática a las 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (este test deberá ser realizado

como fue descrito por la OMS, usando una carga de glucosa que contenga un equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua). Hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 6.5% ²⁶

Dislipidemia

La dislipidemia fue definida como la presencia de triglicéridos >150mg/dl, colesterol total >200mg/dl, lipoproteína baja densidad (LDL) 130 mg/dl, lipoproteína de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl de acuerdo a la ATP (Adult Treatment Panel) III.²⁷

Distiroidismo

El distiroidismo definido como hipotiroidismo o hipertiroidismo. El hipotiroidismo subclínico se define como un nivel de TSH sérica 5-10mUI/L con una concentración normal de T4 libre y el hipotiroidismo manifiesto se define como un nivel de TSH sérica mayor a 4,1 mUI/L y T4 libre inferior a 0,7 ng/dl. Se considerará como hipertiroidismo a los niveles de TSH sérica menor a 0,34-5,6 mUI/L o suprimida con niveles séricos de T4 o T3 normales.

Vitamina D

Los resultados de vitamina D (25-OH-D3) se clasificarán como: deficiencia severa (<10 ng/ml), deficiencia (10-20 ng/ml), insuficiencia (21-29 ng/ml), suficiencia (>30 ng/ml), posible toxicidad (>80 ng/ml) y toxicidad (>150 ng/dl) ²⁸

Child Pugh

Escala diseñada para evaluar la mortalidad asociada a la presencia de cirrosis. La puntuación de Child-Pugh es el resultado de la suma de la puntuación de cada una de las cinco variables a considerar (bilirrubina, albúmina, INR, ascitis, encefalopatía). De esta forma se determina:

Child A: 5 a 6 puntos; mortalidad 0% a 1 año y 15% a los 2 años.

Child B: 7 a 9 puntos; mortalidad 20% a 1 año y 40% a los 2 años.

Child C: 10 a 15 puntos; mortalidad 55% a 1 año y 65% a los 2 años. ²⁹

Otros

Además se incluirán los siguientes datos: género, peso, talla, IMC, genotipo y carga viral de VHC, respuesta viral sostenida, presencia de cirrosis y esteatosis por biopsia, PCR de VHC, tratamiento para hepatitis C (rivabirina, interferón, agentes de acción directa), niveles de vitamina D, tratamiento para distiroidismo y cáncer hepatocelular.

Análisis estadístico

- Los datos demográficos se presentaron como frecuencias relativas simples en forma de porcentajes.
- Variables cuantitativas continuas de distribución normal: promedio y desviación estándar.
- Variables cuantitativas continuas de distribución no paramétrica: medianas, límites mínimo y máximo, o rangos intercuartilares

5. RESULTADOS

La población incluida en el estudio fue de 701 pacientes, de los cuales predominó el sexo femenino con 64.9%. Las medianas para edad fue 55 años, peso de 66.5 kg e IMC 26. El 40.4% de los pacientes tuvo peso normal y el 39.5% sobrepeso. (Tabla 1).

De acuerdo a la distribución por Genotipos, el 51.1% correspondió a Genotipo 1b, seguido de Genotipo 1a con 25.1%. El genotipo 2 representó 18.5%, Genotipo 3 en un 4%, Genotipo 4 correspondió al 0.4% y Genotipo 5 en un 0.1 %. (Figura 2).

Del total de los pacientes, 61.1 % se encontraban cirróticos y 45.5% en Child Pugh A, seguidos de 35.2% Child B y 19.1% Child C. (Figura 3 y Figura 4).

De los 701 pacientes 64% de los pacientes recibieron tratamiento y 36% de los pacientes no. De los que recibieron tratamiento 49.9% fue con Interferon Ribavivina y 14.28% con antivirales de acción de directa, alcanzando en este grupo respuesta viral sostenida en un 40%. (Figura 5).

En relación a Diabetes Mellitus tipo 2, se presentó en 29.3% de la población y de este grupo 21.8% alcanzaron Respuesta viral sostenida con el tratamiento. (Figura 6)

El 14% de los pacientes incluidos en el estudio presentó Distiroidismo,, de los cuales 27.7% presentó respuesta viral sostenida en aquellos que recibieron tratamiento. (Figura 7)

La Dislipidemia se observó en 14.3% de todos los pacientes, de los cuales 31% tuvieron respuesta viral sostenida después de recibir tratamiento. (Figura 8).

Los trastornos metabólicos se presentaron en los pacientes cirróticos de la siguiente manera: Diabetes Mellitus tipo 2 en el 70% de los pacientes con cirrosis, Distiroidismo en el 67% y Dislipidemia en el 43.6%. (Tabla 2)

6. DISCUSIÓN

La infección por Virus de Hepatitis C es un problema de salud de primera magnitud, lo que cambiará con el pasar del tiempo, por la disponibilidad de antivirales de acción directa. En los últimos años se ha generado gran interés científico por los disturbios metabólicos detectados en pacientes con Hepatitis c, ya que son frecuentes y existen evidencias que soportan el papel directo en su aparición.¹

Los pacientes incluidos en el estudio fue 701, reclutados de la consulta externa de un hospital de 3er nivel, hubo predominio del sexo femenino y edad mediana de 55 años. En un estudio de Pereira Magallanes Oliveira, L. et al² sobre síndrome metabólico encontraron predominio del sexo masculino en 59.2%, con mediana de edad de 53.3 años. No se corresponde con este estudio el predominio de género.

Es interesante señalar que la mayoría de los pacientes ya eran cirróticos (61.1%) al momento de abordarlos en la consulta externa, lo que denota la necesidad de emplear sistemas detección temprana en los centros de atención de primer y segundo nivel.

La Diabetes Mellitus Tipo 2 se encontró en el 29.3% de los pacientes. Este hallazgo se corresponde con lo encontrado por Kobashi-Margáin R. et al⁴, en un estudio realizado en un centro de atención privada en la ciudad de México, donde demostraron la prevalencia de DM2 en 22.7%. Se ha postulado la resistencia a la insulina como elemento importante de la patogénesis de la DM2 en pacientes con virus de hepatitis C.

En un 14% de los pacientes presentaron Distiroidismo. La frecuencia reportada en la literatura en relación a las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático es variable, puede ir del 8-48%.¹⁰

La Dislipidemia se observó en 14.3% de los pacientes incluidos en el estudio. En otros estudios se han reportados alta prevalencia de Hiperlipidemia, como la reportada por Divakara-Murthy D. et al, en un 70.5%.

De las fortalezas del estudio se podrían mencionar: es una cohorte grande de pacientes mexicanos y se incluyeron genotipos pocos frecuentes.

Y entre las debilidades: Estudio retrospectivo y se requiere comparar los datos con controles históricos en el hospital, para que de mayor peso a los datos.

7. CONCLUSIONES

1. La Diabetes Mellitus tipo 2 fue la más prevalente de las alteraciones metabólicas.
2. El Genotipo más frecuente fue 1b.
3. La mayor parte de la población fueron cirróticos.
4. La respuesta viral sostenida fue alcanzada en menos de la mitad de los pacientes que recibieron tratamiento.

8. ANEXOS

Figura 1. Flujograma de Selección de Pacientes

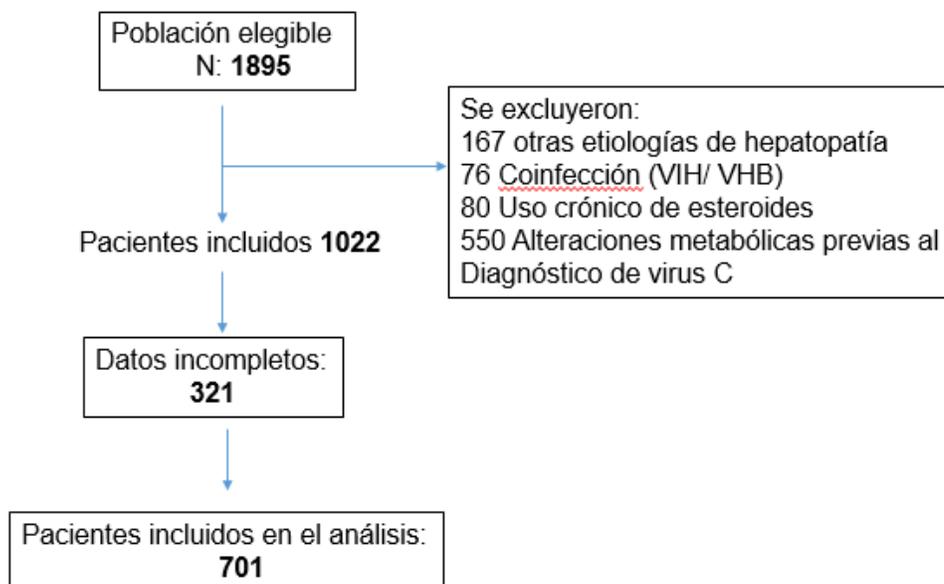


Tabla 1. **Características generales de la población**

Variable	n= 701 (%)
Mujeres	455 (64.9)
Edad (mediana /RIQ)	55 (15 -89)
Peso (mediana /RIQ)	66.5 (32-96)
IMC (mediana /RIQ)	26 (12-35)
Obesidad	
Normal	283 (40.4)
Sobrepeso	276 (39.5)
Grado 1	98 (14)
Grado 2	33 (4.7)
Grado 3	11 (1.6)

Figura 2. Distribución de acuerdo a genotipo

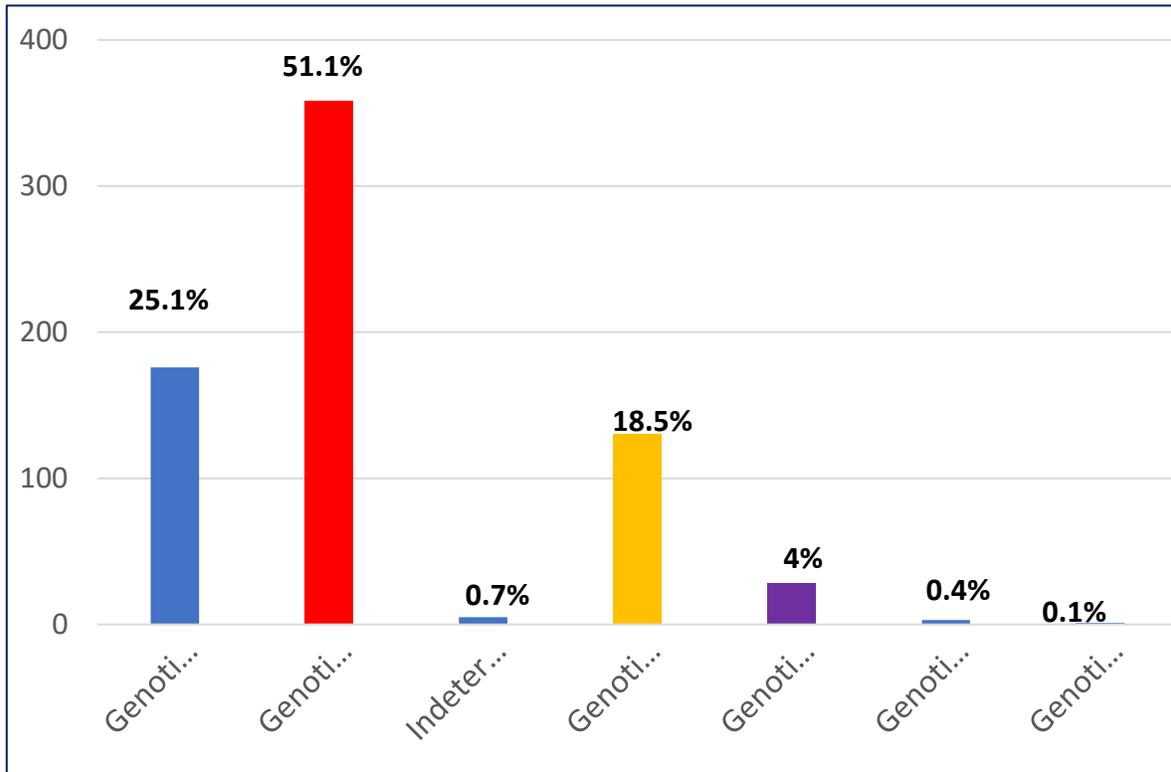


Figura 3. Distribución de Cirrosis Hepática en la población de estudio

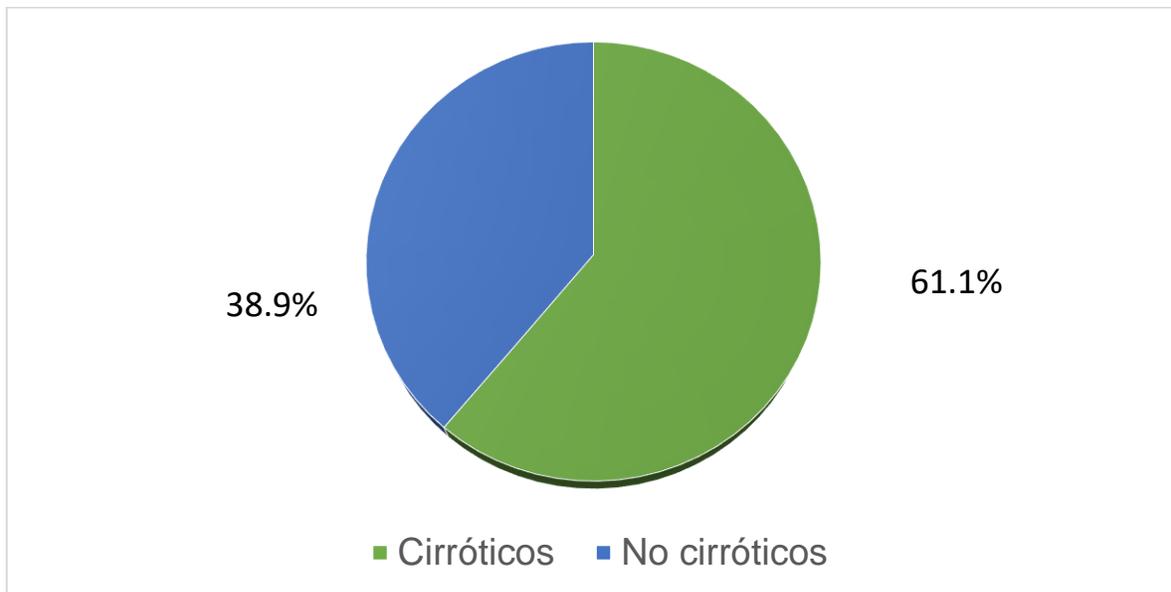


Figura 4. Distribución de los pacientes cirróticos con infección por Virus de Hepatitis C según Child Pugh.

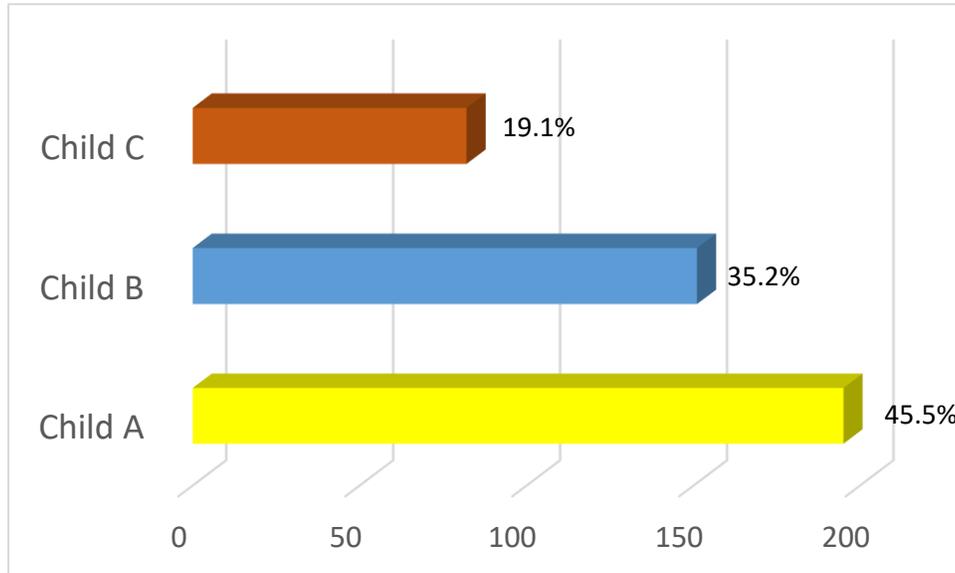


Figura 5. Tratamiento para virus C en la población de estudio

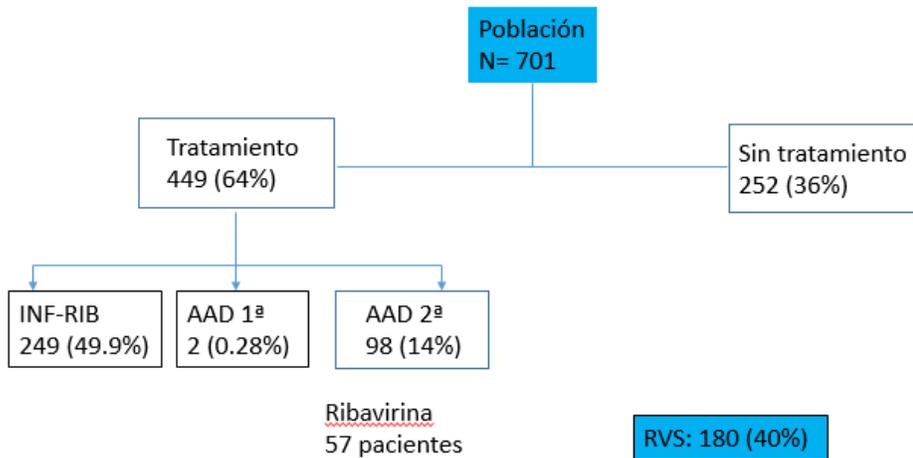


Figura 6. Diabetes Mellitus en la población de estudio

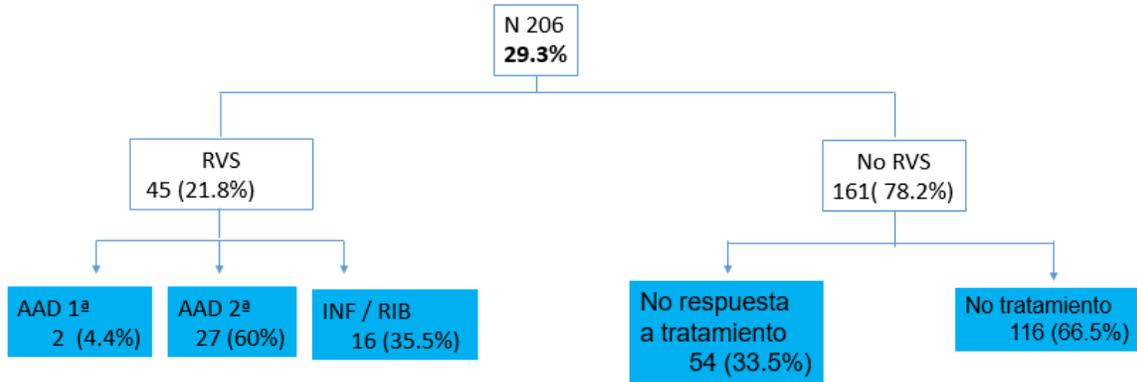


Figura 7. Hipotiroidismo en la población de estudio

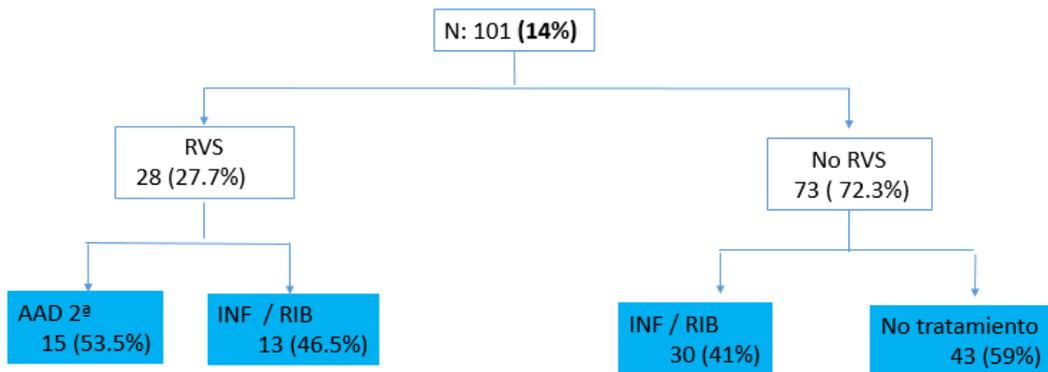


Figura 8. Dislipidemia en la población de estudio

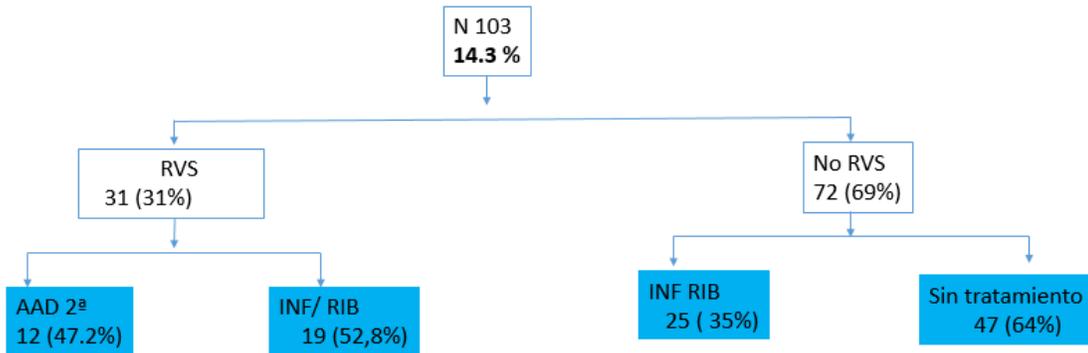


Tabla 2. Alteraciones endocrinas – metabólicas según presencia de cirrosis

	Cirrosis n (%)	No cirrosis n (%)
Diabetes Mellitus	144 (70%)	62 (30%)
<u>Distroidismo</u>	68 (67%)	33 (33%)
<u>Dislipidemia</u>	45 (43.6%)	58 (56.4%)

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes Aparcero López, José Antonio del Campo y Manuel Romero-Gómez. Hepatitis C y Síndrome Metabólico. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;33(7):530–540.
2. Lucivalda Pereira Magalhaes Oliveira, Rosangela P. de Jesus, Ramona SSB Boulhosa. et al. Metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection who do not have obesity or type 2 diabetes. *CLINICS* 2012;67(3):219-223
3. Ylse Gutiérrez-Grobe, Guadalupe Ponciano-Rodríguez, Nahum Méndez-Sánchez. Viral hepatitis infection and insulin resistance: A review of the pathophysiological mechanisms. *Salud pública de México / vol. 53, suplemento 1 de 2011*
4. Ramón Arturo Kobashi-Margáin, Ylse Gutiérrez-Grobe, Guadalu Ponciano-Rodríguez, Misael Uribe, Nahum Méndez-Sánchez. Prevalence of type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: A retrospective study of the association of two increasingly common diseases in México. *Annals of Hepatology*, 2010; 9(3): 282-288.
5. Jee-Fu Huang, Wan-Long Chuang, Ming-Lung Yu, et al. Hepatitis C Infection and Metabolic Syndrome – A Community-based study in an endemic área of Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* June 2009. Vol 25. No 6.
6. Dominik Kralj, Lucija Virović Jukić, Sanja Stojsavljević, Marko Duvnjak, et al. Hepatitis C Virus, Insulin Resistance, and Steatosis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2016 vol. 4 | 66–75.

7. Diego García-Compeán, José Alberto González-González, Fernando Javier Lavalle-González, et al. Hepatogenous diabetes: Is it a neglected condition in chronic liver disease?. *World J Gastroenterol* 2016 March 14; 22(10): 2869-2874.
8. Alessandro Antonelli, et al. Endocrine manifestations of hepatitis C infection. *Nature clinical practice. Endocrinology and metabolism*. January 2009 vol 5 no 1.
9. Pateron D *et al.* (1992) Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J Hepatol* **16**: 244–245
10. Antonelli A *et al.* (2006) Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* **16**: 563–572
11. Bernsmeier C HMH. Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss medical weekly* 2009;139(47-48):47-8.
12. Moucari R. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23
13. Thomas Sersté MN. *Metabolic Disorders and Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Metabolic Strategies for Antiviral Treatments*. Liver International ISSN 2012.
14. Badar. Association of Hepatitis C Virus With Insulin Resistance: Evidences From Animal Studies and Clinical Studies. *Hpat Mon Hepatitis Monthly* 2012;12(01):11-5.

15. Petta S. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *The American journal of gastroenterology* 2008;103(5):1136-44.
16. Hui J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology* *Gastroenterology* 2003;125(6):1695-704.
17. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease Progression in Chronic Hepatitis C: Modifiable and Nonmodifiable Factors. *Gastroenterology* 2008;134(6):1699-1714.
18. Huang J, Yu M, Dai C, Chuang W. Glucose abnormalities in hepatitis C virus infection. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2013;29(2):61-68.
19. Prevalence of dyslipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. 2010;:1-10.
20. Moucari R, Asselah T, Cazals–Hattem D, et al. Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C: Association With Genotypes 1 and 4, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134(2):416-423.
21. Sidorkiewicz M, Grek M, Jozwiak B, Piekarska A. Decreased level of intracellular cholesterol in peripheral blood mononuclear cells is associated with chronic hepatitis C virus infection. *Virus Research* 2013;178(2):539-542.

22. Blaising J, Pécheur E. Lipids – A key for hepatitis C virus entry and a potential target for antiviral strategies. *Biochimie* 2013;95(1):96-102.
23. Piver E, Roingeard P, Pagès J, Pagès J. The cell biology of hepatitis C virus (HCV) lipid addiction: Molecular mechanisms and its potential importance in the clinic. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2010;42(6):869-879.
24. MD PB, Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2013;27(4):553-563.
25. Chung GE, Kim D, Kim W, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology* 2012;57(1):150-156.
26. Association A. Standards of medical care in diabetes—2009. *Diabetes care* 2009;
27. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
28. MD KAK, Kennel KA, MD MTD, MD DLH, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85(8):752-758.

29. Buey L, Mateos F. Cirrosis hepática. Medicine-Programa de 2012;