



"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABOLICOS EN PACIENTES
MEXICANOS CON INFECCION POR HEPATITIS C CRÓNICA

T E S I S

Para obtener el título de
Especialidad en Gastroenterología

Presenta:
Dr. Melvin Wenceslao Linares Serrano

Titular de curso:
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz.

Tutores de tesis:
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila
Asesor de tesis:
Dr. Ignacio García Juárez.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGIA DEL**

DR. MELVIN WENCESLAO LINARES SERRANO

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.**

**DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.**

DR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ AVÍLA
TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.

DR. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN.

Dedicatoria

A Dios por ser mi apoyo siempre.

A mi Familia en el “pulgarcito” de América (El Salvador).

A mis maestros.

A mis compañeros.

INDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	14
PACIENTES Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22
TABLAS.....	27

RESUMEN

Título de la tesis:

TRASTORNOS ENDOCRINOS Y METABOLICOS EN PACIENTES MEXICANOS CON INFECCION POR HEPATITIS C CRÓNICA

Objetivos:

Primario: Determinar la prevalencia de Diabetes Mellitus 2, dislipidemias y distiroidismo en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

Secundario: Identificar la relación existente de las endocrinopatías con los Diferentes genotipos del virus de hepatitis C.

Materiales y métodos:

Estudio observacional, transversal y descriptivo. La investigación fue realizada de la revisión de expedientes de la base de archivo clínico del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con código de hepatitis C crónica de donde se vaciaron datos antropométricos y bioquímicos que evalúen función hepática, función tiroidea, perfil lípidos, glucosa sérica para junto con perfil virológico y establecer prevalencia de manifestaciones endocrinas y metabólicas.

Análisis estadístico:

Los resultados son presentados en medianas (intervalos), proporciones y promedios± desviación estándar. Las variables cualitativas fueron evaluadas con χ^2 y razón de momios. Se considero con significancia estadística si $p \leq 0.05$. Se utilizó el programa SPSS versión 15.0.(Chicago Illinois)

Resultados:

Se revisaron 378 expedientes con diagnostico de infección crónica hepatitis C de la base de archivo clínico del Instituto de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán. Diabetes mellitus con una prevalencia de 28.8, Hipotiroidismo 15.3%, dislipidemia 49.7%.

Conclusiones

- ✓ **Los trastornos endocrinos y metabólicos son frecuentes en los pacientes mexicanos infectados por infección por hepatitis C crónica.**
- ✓ **El genotipo uno fue determinante en el desarrollo de las alteraciones endocrinas y metabólicas.**

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1989 por Michael Houghton. (1) El desarrollo y uso de la prueba de ELISA de primera generación, y técnicas biomoleculares de inmunoensayos para detectar el RNA viral, permitió que casos catalogados como hepatitis crónica “criptogénica” se determinara la causa real. (3).

A nivel mundial, actualmente más de 180 millones de personas en el mundo se encuentran infectadas con el virus de la Hepatitis C (VHC) (2) principal indicación de trasplante hepático en todo el mundo (8). Aunque el virus es ubicuo, la prevalencia de la infección varía de una región a otra. En Estados Unidos 34.7 millones de personas están infectados; la población latina representa el 13.3% (dos terceras partes de origen mexicano y el resto de otras nacionalidades.) (4)

En nuestro país, la encuesta nacional de salud en el año 2000, mostró que 700,000 mexicanos mayores de 20 años presentan con una seroprevalencia de Anticuerpos contra VHC y RNA-VHC positivo de 1.4% y 35.7% respectivamente. (5) siendo el genotipo 1 el más frecuente. (6,7).

La infección aguda por VHC es sintomática en el 20 a 30% de los casos presentando un menor riesgo de afección crónica. (9); El resto cursara con un cuadro caracterizado grados variables de inflamación hepática y progresión de fibrosis, dependiente del genotipo y de la carga viral (10).

La replicación viral ocurre en el hepatocito y en otras células humanas como los linfocitos T, linfocitos B y monocitos (9).la variabilidad genética, el efecto no citopático directo y capacidad de escapar a la respuesta inmune son factores que favorecen a la persistencia viral en los individuos (11). Los polimorfismo en el gen IL28B predicen la respuesta al tratamiento (12) o la depuración viral espontanea (13).

VIRUS DE HEPATITIS C CRÓNICA Y MANIFESTACIONES EXTRA HEPATICAS.

La infección crónica por VHC causa muerte prematura tres veces más que la población general (16), reduciendo de 8 a 12 años la expectativa de vida (17).

Las manifestaciones hepáticas del VHC son ampliamente conocidas e incluyen cirrosis, falla hepática y carcinoma hepatocelular que van mas allá de los objetivo de este trabajo.

Se desconoce la prevalencia real de las manifestaciones extra hepáticas (13). Hasta 36 síndromes han sido reportados en la literatura médica, algunos únicamente como reportes de casos. (14). Sterling y cols. propone que estos síndromes sean clasificados en alto, moderado y bajo grado de asociación de fenómenos extra hepáticos al virus hepatotrofo C (15). Siendo la fatiga el síntoma más común que interferirá con la calidad de vida de las personas pudiendo disminuir con el apareamiento de la resistencia viral sostenida (depuración viral). (15)

Las manifestaciones involucran múltiples sistemas y órganos: el sistema nervioso central, endocrino y linfático u órganos como ojos, riñones, articulaciones, vasos sanguíneos, piel, nervios periféricos entre otros, que ocurren con infección de larga evolución (18), que tienen impacto en la morbi- mortalidad (19).

En el presente estudio nos enfocaremos a aquellas de origen metabólico y endocrino.

HEPATITIS C CRONICA Y DIABETES MELLITUS (DM)

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja, multisistémica asociada a un defecto en la secreción de insulina, producción hepática alterada de glucosa y resistencia a la acción de la insulina, que contribuyen a la hiperglucemia (20).

La prevalencia de la diabetes mellitus en la población no VHC ha aumentado dramáticamente en los últimos 40 años tomando en cuenta que existe un subregistro (21). En la encuesta nacional de salud mexicana (2000) la prevalencia en adultos mayores de 20 años de diabetes mellitus de 7.5 % (IC 95%, 7.1-7.9), que incrementa con la edad: 2.3% antes de los 40 años y 21% después de los 60 años. (63). En el seguimiento nacional de las enfermedades crónicas (ENEC 1993), seguimiento de la salud nacional (ENSA 2000) y el seguimiento de la salud nacional y nutrición (ENSANUT 2006) se reporta 6.7% a 14.4%.(25)

La prevalencia de diabetes mellitus es mayor en pacientes con enfermedad hepática (29), siendo más frecuente en el hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, enfermedad hepática alcohólica y VHC (29,30) El daño histológico avanzado independiente de la etiología predice alteración glucémica condicionando al desarrollo de esta endocrinopatía. (30).

Los factores de riesgo mayores para el desarrollo de diabetes en los pacientes infectados por virus de hepatitis “C” :(28)

Factores de Riesgo
Mayor edad
Obesidad
Genotipo 3
Fibrosis hepática severa
Historia familiar de Diabetes
Trasplante Hepático
Trasplante renal

Estos pacientes presentan alteraciones en los lípidos hepáticos y en el metabolismo de los carbohidratos. La esteatosis hepática puede estar presente en casi el 50% de los sujetos con VHC (genotipo 3 el más asociado) que en la población general (31). Algunos investigadores especulan que la resistencia a la insulina y/o expresión elevada del factor de necrosis tumoral (que correlaciona con el grado de la enfermedad hepática y el nivel de resistencia a insulina) llevan al desarrollo de Diabetes Mellitus. (31,32).

La activación del factor de necrosis tumoral tiene un rol pivote en el proceso inflamatorio en la hepatitis C, y los niveles séricos se correlacionan con el grado de inflamación existente; causando resistencia a la insulina por defectos en las vías de señalización. (33)

Massini y cols. (34) demostraron efectos citotóxicos de las partículas virales en las células de los islotes pancreáticos. Aquellos pacientes diabéticos con VHC presentan un fenotipo intermedio entre la diabetes tipo 1 y 2 con características similares a una diabetes autoinmune en los adultos. (35) Este mecanismo, es frecuente en aquellos que cursan con crioglobulinemia mixta. (36)

La infección de las células de los islotes induce una cascada inmune a través del incremento de la proteína quimiotáctica de expresión génica CXCL10 finaliza en la disfunción de dichas células (34). Además, se presenta un incremento de auto-inmunidad frente a las células betas, que favorece al desarrollo de diabetes en aquellas personas genéticamente predisuestas. (35) Esto ha sido confirmado en algunos estudios que encontraron niveles séricos elevados de CXCL10 en pacientes con diabéticos (37, 38,39).

Estudios epidemiológicos demuestran desde 1994 la relación existente entre la infección por virus C y diabetes mellitus; dos desordenes comunes que causan complicaciones devastadores a largo plazo en un número significativo de pacientes (19). El examen de la salud nacional y la nutrición (NAHNES III 1998-1994) demostró que estar infectado con VHC y ser mayor de 40 años favorece con un OR 3.8 veces más para Diabetes Mellitus (20) estudios posteriores, revelan una asociación de 4.3 veces más independiente del grado de fibrosis (21,22).

La prevalencia estimada de Diabetes Mellitus en pacientes con VHC es mayor a la población general (22). Como lo muestra un estudio multiétnico realizado en los Estados Unidos de América con prevalencia entre 4% a 24 %, (siendo mayor para la etnia de Afro-caribeños) (23).

La influencia viral en esta endocrinopatía ha sido demostrada también en pacientes con trasplante hepático. Bigman y cols. comparó la prevalencia de diabetes mellitus en el órgano “nuevo” en un seguimiento a largo plazo en pacientes con VHC, virus de hepatitis B, y enfermedad colestática mostrando una frecuencia de 29%, 6% y 4% respectivamente. Encontrando como predictores independientes la presencia de infección por VHC, mayor edad y uso de tacrolimus como principales factores. (24).

En nuestro país, la prevalencia de diabetes únicamente ha sido evaluada en cirrosis “criptogénica” vs otras causas de cirrosis (incluyéndose VHC) con valores de 40% vs 22.4% respectivamente (26). En un estudio más reciente se obtuvo 23.2% en las hepatopatías en general. (27) Desconociéndose prevalencia de Diabetes mellitus en la infección crónica por virus C exclusivamente.

HEPATITIS VIRAL Y DISLIPIDEMIAS.

La OMS (Organización Mundial de la Salud) en el año 2008 reportan que el sobrepeso y obesidad fueron el quinto factor de defunción mundial. Además, se obtuvieron cifras alarmantes en relación a niveles de triglicéridos, colesterol total y de sus fracciones (41). En México, en el año 2000 (40) en población no VHC se estableció una prevalencia global de hipercolesterolemia de 23.6%, siendo esta menor a los reportado para otro estudio realizado en la Unión Americana con 34.5%(42). En cambio la Hipertrigliceridemia en individuos entre 20 y 60 años fue de 24.3%(41). Aguilar Salinas y cols. (69) en el año 2010 informan que la prevalencia de Lipoproteína de alta densidad (HDL) es 60.5%, hipercolesterolemia 43.6%, Hipertrigliceridemia 63.6%.

Investigaciones en el ciclo de vida del virus de la hepatitis “C” han demostrado una fuerte asociación a los lípidos intracelulares. Los lípidos sanguíneos tienen un rol en la circulación de los viriones al interior del hepatocito (43). Una proporción del virus forma complejos con lipoproteínas ricas en triacilglicerol, conocidos como lipo-viropartículas (43,44), los cuales utilizan a los receptores de LDL del hepatocito como sitio de entrada. Una vez dentro, dependerá de los lípidos del huésped para su replicación (44,45). Para la replicación se necesita la proteína FBL2 dependiente de colesterol. (46) además, para la secreción del “nuevo” virus se hace necesario apolipoproteína B (47) demostrándose el papel fundamental y básico de los lípidos en el virus hepatotrofo.

Siagris y cols. (48) demostraron que pacientes con VHC comparados con sanos presentan niveles de Colesterol total, HDL, LDL menores agrupados ambos por edad y sexo. Similares resultados se obtuvieron cuando se compararon hepatopatías virales (“C” vs”B”). Para el primer grupo se determinaron menores concentraciones de colesterol sérico. (49). En dos estudios uno norteamericano y otro africano se reveló que los niveles de lípidos (Triglicéridos y LDL) fueron menores en aquellos pacientes infectados cuando eran comparados con aquellos que lograron depurar el virus (los que “curaron” para el grupo americano) y sanos para el estudio africano lo que parece confirma el mecanismo fisiopatológico mencionado previamente (50,51).

Corey y colaboradores (53) reportan que niveles de lípidos pre-tratamiento no son predictores de respuesta al tratamiento antiviral (excluyéndose en el estudio a los pacientes cirróticos) a diferencia de lo encontrado por Godel y colaboradores (51). Sin embargo, en este último estudio más de la tercera parte de los pacientes incluidos eran cirróticos.

HEPATITIS VIRAL Y DISTIROIDISMO.

Estudios han evaluado la relación existente entre la infección crónica por VHC y los problemas tiroideos, la cual, involucra enfermedades como hipotiroidismo, hipertiroidismo, incremento en los anticuerpos anti tiroideos y enfermedad de Hashimoto. (57,58)

Antonelli y cols. demostraron que pacientes con VHC comparado con los controles presentan enfermedad tiroidea autoinmune e hipotiroidismo (con una prevalencia del 13%) (54), y de anticuerpos anti tiroideos del 2% al 48% que la encontrada en los afectados por hepatitis B. (58). El rol del interferón alfa en la disfunción temporal tiroidea, presenta un riesgo relativo estimado de 4.4%(55) con una incidencia de 5-12%(56).

La variabilidad genética dentro de las poblaciones estudiadas y cofactores ambientales como la ingesta de yodo tienen un rol en el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune (53) El hipotiroidismo sub clínico (autoinmune o no) fue observado en un 2% al 13 % de los infectados y hasta un 25% presentan anticuerpos anti tiroideos (54). Estudios publicados previamente concuerdan que el sexo femenino es un factor de riesgo para presentar enfermedad tiroidea autoinmune (53).

La fisiopatología revela la existencia de INF- γ y citocinas inducibles de INF- γ como la CXCL10 en el hepatocito y en los linfocitos de los pacientes infectados. Asociados al grado de inflamación, adicionalmente, el tratamiento con interferón γ o factor de necrosis tumoral resulta en una expresión elevada no controlada de CXCL10 y Monoquina inducida por interferón por las células hepáticas. La expresión de INF- γ y CXCL10 intra-tiroidea se asocian a hipotiroidismo y reacción inmune (53), adicionalmente, la respuesta inmune de los linfocitos T Helper se encuentran involucrado en la inducción de la tiroiditis autoinmune (56)

La presencia de el ARN-VHC anti genómico, así como su replicación, ha sido demostrado en el tejido tiroideo (54,57), sin embargo, las posibles consecuencias del tejido tiroideo infectado en la función del tirocito, vitalidad e inmunogenicidad aun no están del todo clarificado.(51)

OBJETIVOS

Primario: Determinar la prevalencia de Diabetes Mellitus 2, dislipidemias y distiroidismo en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

Secundario: Identificar la asociación de las endocrinopatías con los diferentes genotipos del virus de hepatitis C.

PACIENTES Y METODOS

DISEÑO:

Estudio observacional, transversal y descriptivo.

La investigación fue realizada de la revisión de expedientes de la base de archivo clínico del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con código de hepatitis C crónica de donde se tomaron las variables de interés.

METODOLOGIA

Las alteraciones de lípidos en el estudio fueron: 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.

Criterios de Inclusión

- Paciente de la consulta externa de Gastroenterología del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- Diagnóstico de infección crónica por virus de Hepatitis C (ARN-VHC por ELISA) y RNA viral con diferentes grados de fibrosis.
- Determinación de pruebas de función hepática, perfil de lípidos, creatinina sérica y glucosa sérica.

Criterios de exclusión

- Hepatopatía por otra etiología.
- Coinfección de Virus de Hepatitis C con Virus de Hepatitis B y/o Infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Pacientes con dislipidemia sin infección crónica por virus de hepatitis C.

Análisis estadístico.

Los resultados son presentados en proporciones, promedios \pm desviación estándar. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con χ^2 y razón de momios. Se considero con significancia estadística si $p \leq 0.05$. Se utilizó el programa SPSS versión 15.0.

RESULTADOS:

Se revisaron 450 expedientes procedentes de la consulta externa de gastroenterología con diagnóstico de ingreso de infección crónica por virus de hepatitis C, obtenida de la base de datos del departamento de archivo clínico del Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se excluyeron 72 expedientes por no cumplir los criterios de inclusión del resto, se obtuvieron las variables de interés.

La población de estudio fueron 249 (54.5%) mujeres y 129(45.5%) hombres. Una edad promedio de 56.5 ± 12.57 y entre 21 y 87 años. Con peso promedio 69.01 ± 14.20 kilogramos e índice de masa corporal (IMC) de 27.12 ± 5.02 .

Se categorizaron los genotipos en dos: genotipo uno 175 (43.3%) y genotipo no uno 73(19.3%). No se obtuvo genotipo en 130(19.3%) pacientes.

La determinación de perfil de lípidos para el grupo estudiado fue de: Triglicéridos 115.66 ± 58.18 ; colesterol total 157.61 ± 43.11 ; lipoproteína de baja densidad (LDL) 94 ± 35.8 y lipoproteína de alta densidad (HDL) 40.91 ± 14.7 . Se aclara que del total de la población estudiada, 58 (15.3%) pacientes no tuvieron determinación de perfil de lípidos.

De acuerdo a los criterios de ATP III (62) 188 (49.5%) cumplieron con los criterios de de dislipidemia, y 132 (34.9%) fueron catalogados como normales.

De acuerdo al grado de hepatopatía y de Child Pugh se encontró un promedio de 6.6 ± 1.99 . El 62.3% (238) de los pacientes se encontraron en el grupo "A", seguido por el grupo "B" con 112 (29.62%) y finalmente el grupo "C" con 28 pacientes (7.40%). El puntaje MELD (Model of End Stage Liver Disease) presentó un valor de 10.79 ± 4.9 para la población en estudiada.

Por último, en cuanto al tratamiento se subdividieron en dos grupos: **A)** sin tratamiento antiviral 249 (54.5%) **B)** Con tratamiento antiviral 172 (45.5%) (Tabla 1.)

La prevalencia de las endocrinopatías en nuestra población estudiada se distribuyó de la siguiente forma: **A.)** Diabetes mellitus 109 pacientes (28.8%); **B).** Hipotiroidismo 58 pacientes (15.3%). **C)** Dislipidemia en 188 (49.7%) pacientes (Tabla 2).

La población se categorizó en enfermedad hepática compensada (Child-pugh <6) y descompensada (Child-Pugh \geq 7) y se comparó con endocrinopatías obteniendo lo siguiente:

A) Diabetes mellitus en pacientes con un puntaje mayor o igual a 7 de 57.8 % de forma significativa con un OR: 3.543 [CI, 95% 2.227-5.636].

B) Hipotiroidismo en pacientes con puntaje mayor o igual a 7 (15.52%) con diferencia no significativa y con OR: 0.356 [CI, 95% (0.178-0.712)].

C) Dislipidemia en puntaje mayor o igual a 7 (22.34%) con tendencia a significancia y OR: 0.644 [CI, 95% (.0459-1.026)] (Tablas 3,4 y 5)

En la población del estudio se comparó las endocrinopatías y dicotomización Genotipo uno vs genotipo no uno (genotipo 2,3y 5) obteniendo:

A) Genotipo uno favorece a hipotiroidismo (17.71%) con OR: 1.213 [CI, 95%(0.573-2.567)]; LDL anormal (89.33%) significativo y OR: 3.183 [CI,95%(1.58-6.671)].

B) Genotipo no uno con efecto protector en colesterol total (24.64%) significativo con OR: 0.385 [CI, 95%(0.183-0.811)]; Triglicéridos (28.99%) OR:0.767 [CI, 95%(0.404-1.456)]; Diabetes (31.51%) significativo con OR:0.486 [CI, 95%(0.260-0.909)] (Tabla 6.)

Del 100% de diabéticos, el 62.2% presentó sobrepeso; una tercera parte (33.02%) se encontró en valores normales y un 5% bajo peso. (Tabla 7)

El género femenino (86%) y el tratamiento antiviral (20.3%) favorecen a hipotiroidismo con OR: 3.80003 [CI, 95%(1.742-8.286)] y OR: 2.212 [CI, 95%(1.246-1.394) respectivamente. (Tabla 9)

DISCUSION:

Este es el primer estudio en población mexicana que investiga la prevalencia de endocrinopatías en VHC.

Observamos en nuestro grupo de estudio que los enfermos tuvieron edad de 56.5 ± 12.57 , además con tendencia a ser del sexo femenino el más afectado, reflejando lo descrito por Borgues-Yañez y cols (59) que la utilización de los servicios de salud, sexo femenino y edad mayor son la causa y no fisiopatología viral descrito por la literatura(55).

En este estudio demostramos que la prevalencia de hipotiroidismo fue mayor para el sexo femenino (82.6%) que para hombres, estableciéndose una razón de momios de 3.4 para mujeres y un riesgo de 0.3 para hombres, confirma lo publicado por algunos autores (54,56) fenómeno relacionado por el componente hormonal y/o autoinmune.

Observamos que más de la mitad de los pacientes (68%) en sobrepeso presentan diabetes debido a anormalidades metabólicas que llevan a acumulación grasa corporal y relacionando en forma indirecta un estado de resistencia a insulina a la cual está expuestos nuestros pacientes.

Las concentraciones de lípidos séricos obtenidos: triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de baja lipoproteína de alta densidad fueron: 115.66 ± 58.18 , 157.61 ± 43.11 , 13894 ± 35.8 y 40.91 ± 14.7 por debajo de los establecidos por la ATP III en relación al mecanismo fisiopatológico lípidos-virus y grado de afección hepática descompensada (evaluada a través de Child Pugh). La biopsia hepática podría haber dilucidado de mejor manera el grado de fibrosis para poder hacer una mejor correlación.

Demostramos que la prevalencia de diabetes mellitus (28.8%) e hipotiroidismo (15.3%) en nuestro estudio es mayor a la población No VHC (21%) y (2-7%). Pero similar a la reportada por Gray y colaboradores (23) en pacientes con VHC (23.5%)(13%). Estos hallazgos parecen por lo tanto ser consistentes con lo descrito que la infección crónica per se es un condicionante de un estado de resistencia de insulina sobre agregado y/o expresión

incrementada de factor de necrosis tumoral. (28) que favorece a su desarrollo de dicha endocrinopatía..

Los resultados son congruentes con otros autores a menor función hepática asociación de para diabetes (3.5 en nuestro estudio) y efecto protector para dislipidemia.

Identificamos que función hepática conservada tendencia a desarrollar Hipotiroidismo. Este probablemente relacionado a que son principal objetivo de tratamiento antiviral por su función aceptable confiere un efecto protector para dislipidemia por función sintética.

El Genotipo Uno tiene más frecuencia de presentar hipotiroidismo y lipoproteína de baja densidad anormal con 17.81% y 89.33% respectivamente, este último con diferencia significativa y reflejando que la asociación es 1.2 veces y 3.1 veces respectivamente para el desarrollo de ambas anormalidades En cambio, presentar un Genotipo diferente de uno se asoció a presentar con mayor frecuencia Triglicéridos anormales, lipoproteína de alta densidad anormal, Colesterol total anormal, Diabetes mellitus con 28.99%, 55.07%, 24.64% y 31.51% respectivamente; los dos últimos con diferencia significativa. Esto parece reflejar el mecanismo más diabetogeno y dislipidémico (en relación a resistencia de insulina) descrito para aquellos genotipos como el 3.(35)

CONCLUSIONES:

- 1. Las alteraciones metabólicas y endocrinas son prevalentes en pacientes mexicanos con infección crónica por hepatitis C siendo mayor que la población general, aunque notamos que es similar a las series publicadas en el mundo.**
- 2. En nuestra serie el genotipo uno fue determinante en el desarrollo de las alteraciones endocrinas y metabólicas. Hasta el momento no bien claro este mecanismo.**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Pawlotsky J.M., Hepatitis C virus: from discovery to eradication in 40 years? *Clin Microbi and Infection* Volumen. 2011;17:105-106.
2. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol infect.* 2011; 17 (2):107-15.
4. US Department of Commerce Economics And Statistics Administration, US Census Bureau Web site. The Hispanic Population in the United States. March 2002. Available at: <http://www.census.gov/population/www/Hispanic/ho02tabs.html>. Accessed June 29, 2004
5. Valdespino José Luis, MC, MSP. Conde-González Carlos y cols. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿Un problema de salud pública emergente?
6. Dehesa-Violante Margarita, Bosques Padilla Francisco, Kersenobich-Stanilowitz David. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican Patients. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol 72, Núm 4, 2007.
7. Sánchez-Ávila J.F., Gonzalez, E., Vasquez, V., Suarez, S., Uribe, M., 2007 Geographical distribution of HCV genotypes in México. *Ann Hepatol.* 6:156-160.
8. Wiesner RH, Sorrell M, Vilamil F, Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transplantation* 2003;9: S1-S9.
9. Soto Ramirez, Luis Enrique. Fisiopatología de la infección por el virus de la hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; Vol. 67 (Supl 2): 21-24.
10. Craxi Antonio, Pawlotsky Jean-Michael, Heiner Wedemeyer. EASLD Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C Virus Infection. *Journal of Hepatology* 2011. Vol. in press.
11. Montañó Loza Aldo, Meza Junco Judith, Remes Troche José Maria. Patogénesis de la infección por virus de hepatitis C. *Rev. Invest Clin* 2001; 53 (6) : 561-568.
12. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Julio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL2B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology* 2010;138:1338-1345, 1345.e1-7.
13. Thomas DL, Thio Cl, Martin MP, QJ Y, Ge D et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
14. Agnella V, De la Rosa P. Extrahepatic diseases manifestations of HVC Infection: some current issues. *J Hepatol* 2004;40:341-352.
15. Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr gastroenterol Rep.* 2006 Feb;8(1):53-9.
16. Lavanchi D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29 (Suppl1): 74 – 81.
17. Neal KR, Ramsay S, Thompson BJ, et al. Excess mortality rates in a cohort of patients infected with the hepatitis C: a prospective study. *Gut* 2007;47:4-6.

18. Mayo MJ. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325::135-48.
19. Allison, ME., Wreghitt, T., Palmer, C.R., & Alexander, G.J. 1994. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and Diabetes mellitus in a cirrhotic population. *Journal of Hepatology*, 21,1135-1392.
20. Mehta, S.H. Brancati,F.L., Straathdee, S.A., Pankow, JS.,& Thomas, D L.(2000). Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann of Internal Medicine*, 133,592-599.
21. Lecube, A., Hernández, C., Genesca, J., Esteban, J.I.,Jardi, R., García L., & Simo,R. (2004). Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis Cvirus infection. *Diabetes Care*, 27, 1171-1175.
22. Lecube, A., Hernández, C., Genesca, J., Esteban, J.I.,Jardi, & Simo,R. (2004). High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: A analysis multivariable considering the liver injury. *Diabetes care*, 27,, 2669-2675.
23. Gray H, Wreghitt T,Straton N, Alexaander G.J., Tuerner RC, O’Rahilly S. High Prevalence of Hepatitis C infection in afro-caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function test. *Diabet Med* 1995;12:244-9.
24. Bigman DL. Penington JJ, Carpenter A, Wanless IR, Henuning AWm Croxford R et al. Hepatitis C relatef cirrhosis: a predictor of Diabetes after liver Transplantation, *Hepatology* 2000; 32:87-90.
25. Villalpando Salvador,Shamah-Levi T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA,Tendencia en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y otros indicadores de riesgo cardiovascular en México entre 1993-2006. *Salud Publica Mex* 2010; Supl 1:S72-S79.
26. Tellez-avila FI, Sanchez-Avila F, García-Saenz-de Sicilia M, Chavez Tapia NC, Franco-Guzman AM,Lopez-Arce G, Cerda-Contreras E, Uribe M. Prevalence of metabolic síndrome, obesity and Diabetes Type 2 in Crytogenic Cirrhosis.*World J Gastroenterol*. 2008 Aug 14; 14 (30): 4771-5.
27. Kobashi-Margain RA, Guitierrez-Grobe Y, Ponciano-Rogriguez G, Uribe M. Prevalence of type 2 diabetes and chronic liver disease: a restrospective study of two increasingly common diseases in Mexico. *Ann Hepatol* 2010Jul-Sep, 9 (3):282-8.
28. Hiroshi Noto, Philip Raskin. Hepatitis C infection and Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 20 (2006); 113-120.
29. Hickmman Ingrid, Macdonals Graemme. Impact Of Diabetes on severity ol Liver Disease. *Am J Med* 2007;120:829-34.
30. Sanyal, A.J., Contos, M. J., Sterling, R K., Luketic, V.A., Shiffman, M. L., Stravitz, M. L., & Mills, A. S. (2003). Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *American Journal of Gastroenterology*, 98, 2064-2071.
31. Tanaka H et al. (1997). Changes in glucose tolerance after interferon- α therapy in patients in patients with chronic hepatitis C. *J med* 28; 335-346.

32. Knobler H and Schattner A (2005). TNF- α , chronic hepatitis C and Diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 126: 840-848.
33. Masini M et al. (2005). Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care* 28: 940-941.
34. Gale EA (2005). Latent autoimmune diabetes in adults: A guide for the perplexed. *Diabetologia* 48:2195-2199.
35. Antonelli A et al. (2004). Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinaemia patients. *Rheumatology (Oxford)* 43:238-240.
36. Antonelli A et al. (2008). Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmun Rev* [doi:10.1016/j.autrev.2008.07017]
37. Fabris P., Betterle C., Floresani A., Greggio, N. A., de Lazzari, F Naccarato R, & Chiaramonte, M. (1992). Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 340,548.
38. Antonelli A et al. (2004). Type 2 Diabetes in hepatitis C-related mixed patients. *Rheumatology (Oxford)* 43: 238-240.
39. Konread T, Zeuzem S, Toffolo, G, (2000) Severity of HCV-induced liver damage alters glucose homeostasis in non-cirrhotic patients with chronic HCV infection, *Digestion*; 62, 52-59.
40. Waguri M., Hanafusa T., Itoh N., Imagama A., Miyagama J., Kawata S., Occurrence of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994; 23:33-36.
41. Fabris P., Betterle C., Floreani A., Greggio N., Zanchetta R., Bosi E., Biasin M. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology*. 1992; 28,514-517.
42. Obesidad y sobrepeso. <http://www.who.int/research/es/>
43. Morán S, Rodríguez-Leal, Ramos M, Duque MX, Guevara L, Uribe M. Concentración de colesterol plasmático, prevalencia y factores asociados con hipercolesterolemia. Estudio Transversal en la unidad de diagnóstico en Médica Sur. *Rev Médica Sur*. 2000;7(1):6-9
44. Martínez-Hernández A, Chávez-Aguirre Rocio. Prevalencia y comorbilidad de las dislipidemias en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (5): 469-475.
45. Díaz O, Delss F, Maynard M, Demignot S, Zoulin F, Chambaz J, et al. Preferential association of hepatitis C virus with apolipoprotein B-48 containing lipoproteins. *J Gen Virol* 2006; 87:2983-2991.
46. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S, Perret M, Berlad JL, Sodoyer M, Et al. Characterization of low- and very low density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J Virol* 2002;76:6919-6928.
47. Molina S., Castet V, Fournier-Wittrth C, Pichard-García L, Avner R, Harats D, et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *J Hepatol* 200;46: 411-419.
48. Ye J, Wang C, Sumpter R Jr, Brown MS, Goldsteins JI, Gale M Jr. Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein of host

- protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100: 15865-15870.
49. Siagris D, Christofidou M, Theocharis J, Pagoni N, Papadimitriou C, Theomopoulou S, Starakis I, et al. Serum Lipid pattern in chronic C: Histological and virological correlations. *Journal of Viral Hepatitis*, 2006 ;13; 56-61.
 50. Agnello V, Abdel G, Elfahal M, Knigh GB, Zhang QX. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cell via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12766-12771.
 51. Maggi G, Botteli R, Gola D, Perricone G, Posca M, Wakita T, Chung RT, et al, A lipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin. *Hepatology* 2008;47:1437-1445.
 52. Marzouk D, Sass J, Bark I, El Hosseiny M, Abdel-Hamid M, Rekecewicz C, et al. Metabolic and cardiovascular risk profiles and hepatitis C virus infection in rural Egypt. *Gut* 2007; 56:1105-1110.
 53. Corey K., Kane E., Monroe C., Barlow L., et al. Hepatitis C Virus Infection and its clearance alter circulating Lipids: Implications for Long-Term Follow-up. *Hepatology* 2009; 50:1030-1037.
 54. Antonelli Alessandro MD, Ferri Clodoveo MD, Pampana Alessandro MD, Fallahi Poupak MD et al. Thyroid Disorders In Chronic Hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117:10-13.
 55. Alessandro Antonelli, Ferri Clodoveo, Ferrari Martina Silvia, Colaci Michelle, Sansonno Domenico and Fallahi Poupak. Endocrine Manifestations of hepatitis C virus infection. *Nature Clinic pract Endocrinolol & Metabol.* (2009); Vol 5, No 1: 26-34.
 56. Zignego AL, Giannelli F, Marochi ME, et al. T (14;18) traslocation in chronic hepatitis C virus Infection. *Hepatology* 2000; 31:474-479.
 57. Prummel MF, Laurberg P. Interferon-alfa and autoimmune thyroid disease. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117: 10-13.
 58. Fernandez-Soto L, Gonzales A, Escobar-Jimmenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs. hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. *Hepatology* 1997; 26:206-210.
 59. Bartolome J, Rodriguez-Iñigo E, Quadros P, Vidal S, Miguelañes-Pascual I, Rodriguez-Montes J, Sancho-García L, Carreño V. Detection of Hepatitis Virus In thyroyd from patiensts with chronic HCV infection. *Journal of Medical Virology* . 2008, 80: 1588-1597.
 60. Borges.Yañez SA, Gómez-Dante H, Uso de los servicios de salud por la población de 60 años y más en México, *Salud Publica Mex* 1998; 40:13-23.
 61. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, et al. Insulin Resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 y 4, serum RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
 62. Lippincott Williams & Wilkins. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterolin Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002, 106:3143.
 63. Maggi G, Sass J, Bark J, El Hosseiny M, Abdel-Hamid M. Rekecewicz C, et al. Serum Cholesterol and chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol* 1996;28: 436-440.

64. Olata-Fernández G, Rojas R, Aguilar Salinas C, Rauda J, Villalpando S. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultado de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Salud Pública de México 2007. Vol. 49, suplemento 3. Pag. 331-337.
65. Minelli R, Braverman LE, Guberti T, et al. Effects of excess iodine administration on thyroid function in euthyroid patients with a previous dysfunction induced by interferon-alpha treatment. Clin Endocrinol 1997;47: 357-361.
66. Arroyo Bros, Jaume; Gil Lluís, Pilar; Llauredó Cabot, Gema; Caixas Pedragós, Assumpta. Hipotiroidismo primario: Consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. Med Clin (Barc) 2011; 136: 207-14- Vol. 136 núm 05.
67. Howell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in United States population (1888 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-499.
68. Lopez Perez Jorge, Novell Villar Angel, Dislipidemia en personas mayores de 60 años. Rev Cubana Med Integr 2005; 21(3-4).
69. Aguilar salinas Carlos, Gomez-Perez Francisco, Rull Juan, Villalpando Salvador Barquera Simon, Rojas Rosalba. Prevalence of dislipidemias in the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Publica Mex vol.53 supl.1.345-355.

ANEXOS

TABLAS

Tabla 1. Características generales de la población.

	N = 378	%	X ± DE
Sexo			
Masculino	129	45.5	
Femenino	249	54.5	
Edad(años)			56.5± 12.97
Peso(kilogramo)			69.01±14.20
IMC (kg/mt²)			27.12 ± 5.02
Genotipos			
No disponible	130	34.4	
Genotipo 1	175	46.3	
Genotipo 2	59	15.6	
Genotipo 3	13	3.4	
Genotipo 5	1	0.3	
Puntaje CHILD:			6.6 ± 1.99
CHILD A	238	62.66	
CHILD B	112	29.62	
CHILD C	28	7.40	
Tratamiento antiviral			
Si.	172	45.5	
No.	249	54.5	
MELD			10.07 ± 4.9
Triglicéridos			115.66 ± 58.18
Colesterol total			157.61 ± 43.11
LDL			94 ± 35.8
HDL			40.91 ± 14.7

N, Número de pacientes; X, Promedio; DE, Desviación estándar
MELD: Model for End Stage Liver Disease

Tabla 2: Frecuencia de endocrinopatías en pacientes con infección crónica por Hepatitis C.

Endocrinopatía	N = 355	%
<i>Diabetes Mellitus</i>	109	28.8
<i>Hipotiroidismo</i>	58	15.3
<i>Dislipidemia</i>	188	49.7

N, Número de pacientes

Tabla 3: Correlación de hepatopatía avanzada y Diabetes Mellitus

	Diabetes		p	OR (CI, 95%)
	Si	No		
CHILD ≥ 7 puntos	63/109 (57.80%)	75/269 (21.88%)	0.0005	3.543 (2.227 –5.636)
CHILD ≤ 7 puntos	46/109 (42.20%)	194/269 (72.13%)		

Tabla 4. Correlación de hepatopatía avanzada e hipotiroidismo

	Hipotiroidismo		p	OR (CI, 95%)
	Si	No		
CHILD \geq 7 puntos	11/58 (15.52%)	127/320 (29.37%)	0.003	0.356 (0.178-0.712)
CHILD \leq 7 puntos	47/58 (84.48%)	193/320 (70.63%)		

Tabla 5. Correlación de hepatopatía avanzada y dislipidemia

	Dislipidemia		p	OR (CI, 95%)
	Si	No		
CHILD ≥ 7 puntos	42/188 (22.34%)	36/132 (27.27%)	0.064	0.644 (0.459–1.026)
CHILD ≥ 7 puntos	146/188 (77.66%)	96/132 (72.73%)		

Tabla 6. Endocrinopatías en pacientes con VHC por genotipo (análisis univariado).

	Genotipo Uno	Genotipo No Uno	p	OR (CI, 95%)
Diabetes mellitus	32/175 (18.29%)	23/73 (31.51%)	0.019	0.486 (0.260-0.909)
Hipotiroidismo	31/175 (17.71%)	11/73 (15.07%)	0.380	1.213 (0.573-2.567)
Triglicéridos Anormales	36/151 (23.84%)	20/69 (28.99%)	0.257	0.767 (0.404-1.456)
Colesterol total anormal	17/152 (11.18%)	17/69 (24.64%)	0.015	0.385 (0.183-0.811)
LDL anormal	134/150 (89.33%)	50/69 (72.46%)	0.002	3.183 (1.518-6.671)
HDL anormal	83/152 (54.61%)	38/69 (55.07%)	0.533	0.981 (0.554-1.738)

Tabla 7. Correlación de Diabetes Mellitus e IMC.

INDICE MASA CORPORAL/ DIABETES	N = 109	%
< 18.0Kg/mt²	5	4.59
18.1- 24.9 Kg/mt²	36	33.02
25- 29.9 Kg/mt²	38	34.86
➤ 30 Kg/mt²	30	27.52

Tabla 8. Correlación de hipotiroidismo y género.

	HIPOTIROIDISMO		p	OR (CI, 95%)
	SI	NO		
MUJER	50/58 (86.21%)	8/ 58 (13.80%)	0.001	3.8003 (1.742-8.286)
HOMBRE	199 /320(62.19%)	121/320 (37.81%)	<0.005	0.263 (1.087-1.267)

Tabla 9. **Correlación de tratamiento antiviral e hipotiroidismo.**

	Tratamiento N (%)	No Tratamiento N (%)	P	OR
<i>Hipotiroidismo</i>	36 (20.3)	22 (10.7)	0.007	2.212 (1.246- 1.394)
<i>No Hipotiroidismo</i>	136 (70.1)	184 (89.3)		

N: número de pacientes.