



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



TITULO

*EVALUACIÓN DE RIESGO ATEROESCLERÓTICO EN PACIENTES CON
INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C.*

TESIS QUE PRESENTA

ERVIN SAÚL ENCISO LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

ASESORES:

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD MX

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



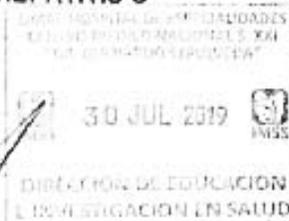
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**EVALUACIÓN DE RIESGO ATEROESCLERÓTICO EN PACIENTES CON
INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C**




DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNM SIGLO XXI


DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI


DRA. ALEIDA BAUTISTA SANTOS
ASESOR CLINICO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 22 de abril de 2019

M.E. Aleida Bautista Santos

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE RIESGO ATEROESCLERÓTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2018-3601-056

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, deberá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Frady Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

Agradecimientos

A mis padres, Yadira y Martín; por todo el amor, confianza y dedicación. Por enseñarme que debo de dar lo mejor de mi en todo momento. A mi hermano, por recordarme lo esencial de la vida.

A mis asesores, Dr. Anda y Dra. Bautista, por su disposición y entrega al proyecto. Sin ustedes, no habría alcanzado la meta.

A mis profesores, en quien siempre he encontrado consejo oportuno y un ejemplo en el actuar médico.

A mis amigos por caminar a mi lado, por la hermandad que pudimos construir alrededor de este proceso llamado residencia, que será eterna.

A ti, por siempre tener una palabra de aliento, por toda tu paciencia.

A mis pacientes, quienes han pagado por mi enseñanza.

Esté logro es de todos ustedes. Gracias.

Índice

Resumen estructurado	1
Marco teórico	3
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	13
Justificación	13
Hipótesis	14
Objetivos	15
Materiales y métodos	15
Metodología y procedimientos	20
Análisis estadístico	23
Consideraciones éticas	23
Resultados	25
Discusión	31
Conclusiones	33
Bibliografía	34
Anexos	41

Resumen estructurado

Evaluación de riesgo aterosclerótico en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C

Antecedentes: Nuestro país ocupa el segundo lugar en Latinoamérica con mayor número de pacientes infectados con virus de hepatitis C (VHC), con una incidencia que se ha mantenido en los últimos 10 años y una prevalencia infraestimada. Es ampliamente conocido que la aterosclerosis, tanto en su fase subclínica como manifiesta, es el resultado de actividad inflamatoria crónica, por lo que no es difícil dilucidar que la infección crónica por VHC puede ser considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente por incremento de aterosclerosis tanto a través de un estado inflamatorio sistémico como por una serie de mecanismos indirectos. *Tipo de estudio y objetivos:* se realizó un estudio observacional prolectivo en pacientes con infección crónica por VHC no hospitalizados reclutados de forma consecutiva en la consulta externa de la clínica de hepatitis del HE UMAE Siglo XXI. A todos los sujetos de estudio se les realizó determinación de medidas antropométricas, cifras de presión arterial, determinación de pruebas de laboratorio generales, aunado a biomarcadores de inflamación. En conjunto con medición del grosor de íntima media carotídea mediante ultrasonido. *Desarrollo y resultados:* se incluyeron un total de 24 pacientes (20.8% hombres y 79.2% mujeres); con un rango de edad de 35 a 88 años (60 ± 11.41 años); encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.01$), así como la presencia de genotipo 1b ($p=0.02$). Entre la comorbilidades, la presencia de hipertensión arterial y cirrosis presentaron diferencias significativas ($p=0.05$ para ambas). En el caso de las alteraciones bioquímicas se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron placa aterosclerótica contra los que no, con respecto a las determinaciones de: AST (74.5 contra 46.5, $p=0.04$) y tasa de filtrado glomerular (70.2 ± 18.8 contra 103 ± 37.8 , $p=0.01$). Un total de 37.5% (9 pacientes) presentaron engrosamiento de íntima media carotídea, y un 41.7% (10 pacientes) placa aterosclerótica. Se evaluó la correlación entre niveles altos ARN viral ($>160,000$ UI/mL) con parámetros bioquímicos de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno) y mediciones ultrasonográficas (grosor de íntima media carotídea y presencia de placa aterosclerótica) sin presentar significancia estadística. Se estimó la fuerza de asociación entre la carga viral con la presencia de placa aterosclerótica con un OR 3 (IC 95%, 0.45-19.0; $p=0.24$); así como un tiempo de infección >24 meses con un mayor riesgo de presentar placa aterosclerótica con un OR 1.75 (IC 95%, 0.31-9.74; $p=0.52$). *Conclusiones:* el presente trabajo es una aproximación inicial para caracterizar factores de riesgo aterosclerótico tradicionales y no tradicionales en nuestra población. Coincide con reportes previos en donde la edad, hipertensión arterial, cirrosis y deterioro en la función renal se relacionaron con riesgo aterosclerótico. Las relaciones entre carga viral mayor 160,000 UI/mL y tiempo de infección mayor de 24 meses, con la presencia de placa aterosclerótica no demostraron fuerza de asociación.

Palabras clave: Riesgo aterosclerótico, infección crónica por VHC, grosor íntima media carotídea, marcadores inflamatorios.

1. Datos de alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno:	Enciso.
Apellido materno:	López.
Nombre	Ervin Saúl.
Teléfono	3111383497.
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad o escuela	Facultad de Medicina.
Carrera	Medicina Interna.
No. De cuenta	516227580
2. Datos de los asesores	2. Datos del asesor
Apellido paterno:	Anda.
Apellido materno:	Garay.
Nombre:	Juan Carlos.
Apellido paterno:	Bautista.
Apellido materno:	Santos.
Nombre:	Aleida.
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título:	Evaluación de riesgo aterosclerótico en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
Subtítulo:	Estudio descriptivo.
No. De paginas	48 páginas.
Año	2019.
Número de registro	R-2019-3601-056.

Marco teórico

Introducción

La infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) es un problema mayor de salud, considerada como una epidemia que continua expandiéndose a pesar de intervenciones encaminadas en prevenir su transmisión¹, con una incidencia de 1.75 millones para el año 2015 (tasa de incidencia de 23.7 por 100,000 habitantes) y una prevalencia global de 71 millones que viven con infección crónica por VHC; siendo en la región de las Américas de 7 millones².

En el caso de nuestro país, las cifras obtenidas mediante el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica muestran que la incidencia se ha mantenido sin variación significativa en los últimos 10 años con un total de 23,694 nuevos casos confirmados en este periodo de tiempo, de los cuales 1,942 corresponden al año 2017, con una tasa estimada de 1.57 por 100,000 habitantes³. En contraste, no se cuentan con datos confiables para la prevalencia, se han realizado estimaciones en la población mexicana adulta de 0.27% de acuerdo a la seroprevalencia de anticuerpos de VHC en muestras de suero recopiladas durante la Encuesta Nacional de Salud 2012, equivalente a 161,000 personas en el país, donde predomina el género masculino y se incrementa con la edad⁴. México ocupa el segundo lugar en Latinoamérica con mayor numero de infectados por VHC, de los seropositivos en nuestro país, el 65% tiene infección crónica, pero de estos solo el 30% sabe que tiene la enfermedad⁵.

De acuerdo a la información reportada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las muertes atribuibles a la hepatitis viral representaron un 1.34 millones de muertes en el año 2015, manteniéndose a la par con aquellas asociadas a tuberculosis (1.37 millones) y mayor que aquellas relacionadas con infección por VIH o malaria (1.06 y 0.44 millones respectivamente); a diferencia de estas patologías la mortalidad por VHC se ha incrementado hasta un 22% de acuerdo a cifras reportadas en el año 2000 (desde 1.1 millones de muertes)². Además está asociado a una alta carga monetaria

por complicaciones crónicas hepáticas y manifestaciones extrahepáticas en grupos etarios económicamente activos.

Las terapias con antivirales de acción directa (AAD) han aumentado dramáticamente las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS), con una disminución de la mortalidad relacionada por complicaciones de enfermedad hepática crónica. De acuerdo a lo anterior, se ha vuelto de suma importancia para el clínico combatir las complicaciones extrahepáticas relacionadas al VHC, que pueden incrementar la mortalidad y disminuir la calidad de vida⁶. Específicamente, la enfermedad cardiovascular es una preocupación importante en este escenario, en donde su asociación con la infección por VHC esta basada en tres principales conjuntos de evidencia: epidemiológica, patológica y microbiológica⁷. Sin embargo, en estudios clínicos no siempre se encuentra una clara relación de causalidad entre la infección por VHC y el proceso aterogénico⁸, y las bases fisiopatológicas en las que estos sucede no son del todo comprendidas.

A pesar de que los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (edad, sexo, alteraciones en el metabolismo de lípidos, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, factores psicosociales, dieta con bajo consumo de vegetales) corresponden cerca del 90% del riesgo atribuible poblacional para enfermedad cardiovascular (ECV)⁹; la infección crónica por VHC es considerada un factor de riesgo cardiovascular (RCV) independiente por incremento de aterosclerosis tanto a través de un estado inflamatorio sistémico como por una serie de mecanismos indirectos¹⁰.

Virus de hepatitis C e inflamación

La infección crónica por VHC es un estado inflamatorio que no afecta solamente a la glándula hepática, el cual es activado por el virus tanto directa como indirectamente involucrando vías relacionadas con liberación de citocinas e incremento del estrés oxidativo^{11,12}. Se han extraído secuencias de ácido ribonucleico (ARN) de VHC aislados directamente en las placas carotideas, apoyando la hipótesis de que el VHC juega un

papel pro aterogénico directo al inducir daño endotelial mediante la vía de interleucina (IL) -1 β . Además promueve el desequilibrio entre linfocitos T colaboradores Th1/ Th2, perturbando el balance de la inmunidad celular mismo que es originado y mantenido por la IL-2, factor de necrosis tumoral (TNF) - α e interferón- γ ; y la inmunidad humoral, sostenida por IL-4, IL-5, IL-6, e IL-10. La producción de citocinas medida por el VHC puede contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular mediante varios mecanismos efectores, incluyendo el incremento en la síntesis de metaloproteínasa de matriz-9, moléculas de adhesión intracelular, expresión de anticuerpos anti endotelio, y generación de estrés oxidativo y resistencia a la insulina ^{10,11}.

El VHC se ha relacionado con un incremento en las citocinas proinflamatorias, como son IL-6, TNF- α , proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno ^{10,12,13}, las cuales se han asociado con incremento en el RCV. Su traducción en la práctica clínica se hace constar en el estudio de Adolfi *et al.* ¹⁴, en donde demostraron que el incremento de citocinas proinflamatorias entre pacientes con VHC está asociado con un incremento significativo en la prevalencia de aterosclerosis en pacientes infectados comparado con controles sin infección (53.7% vs. 34.3%, $p > 0.0001$) y que se mantiene después del ajuste por presencia de esteatosis (77.7% vs. 57.8%, $p = 0.0001$).

La relación entre el virus de hepatitis C y la aterosclerosis

La disfunción endotelial es el paso inicial en el proceso de aterosclerosis, que consiste en isquemia, respuesta vasodilatadora deficiente, activación de factores pro coagulantes e incremento en la actividad pro inflamatoria. La actividad viral crónica produce cambios significativos en el endotelio arterial por el incremento del estrés oxidativo y decremento de la actividad del óxido nítrico, mediador más importante de la función endotelial ^{10,15}. Es ampliamente conocido que la aterosclerosis, tanto en su fase subclínica como manifiesta, es el resultado de actividad inflamatoria crónica, y en el cual existe un engrosamiento por acumulación de depósitos grasos (placas ateromatosas). El colesterol con abundantes lipoproteínas de baja densidad (LDL) resulta la principal molécula aterogénica, produciendo infiltración del endotelio y

adhiriéndose a los componentes de la matriz extracelular, dando como resultado su acumulación en la intima vascular con su posterior oxidación. Los macrófagos capacitados para fagocitar LDL oxidadas, inician una cascada de respuestas inmunes como son activación de otros macrófagos, producción de células espumosas, expresión de moléculas de adhesión endotelial y estimulación de factores de crecimiento que producen el engrosamiento de la intima y la producción de aterosclerosis¹⁶.

En el caso de la infección por VHC, el proceso puede estar acelerado por el incremento de la resistencia a la insulina mediante el aumento de factores pro inflamatorios (especialmente TNF- α e IL-6) aunado al efecto directo del virus en el metabolismo de la glucosa produciendo un circulo vicioso. En donde la vía PI3K/Akt, cuya fosforilación se altera con la estimulación de la insulina, es crucial para la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado. La proteína *core* del VHC es capaz de degradar los substratos del receptor de insulina (SRI) 1 y 2, al aumentar la expresión de TNF- α y suprimir la vía de señalización de citocinas-3, llevando a una PI3K defectuosa y a la fosforilación de Akt^{10,11,12}. De hecho cuando se obtiene la RVS, la expresión de SRI-1 y SR-2 se restaura y el índice de HOMA disminuye¹⁰, lo que indica el papel independiente del VHC en la resistencia a la insulina.

Hoy en día, se cuenta con pruebas no invasivas y económicas para evaluar el RCV que están adquiriendo cada vez más importancia. Existen varios métodos para poder detectar aterosclerosis, dependiendo del órgano o tejido afectado. El grosor de la intima media carotideo (GIM) y la presencia de placas carotideas sirven como marcadores de la aterosclerosis subclínica y pueden medirse mediante ultrasonido, considerándose predictores independientes de enfermedad vascular cerebral¹⁷ y enfermedad arterial coronaria^{18,19}. La calcificación de arterias coronarias, evaluadas mediante tomografía computarizada, se considera un predictor confiable para evaluar el RCV²⁰. La vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial es una prueba útil para evaluar la disfunción endotelial²¹, asociada a estadios tempranos de aterosclerosis. La velocidad de la onda de pulso (VOP) ha demostrado ser el estándar de oro para medir la rigidez arterial y un indicador para aterosclerosis temprana²². Otros métodos, como

la hipertrofia del ventrículo izquierdo y la grasa pericárdica medida por ecocardiograma²³ o la enfermedad arterial periférica (por el índice tobillo-brazo)²⁴, no están extendidas en la práctica clínica debido al costo o el requerir de personal especializado.

La medición del GIM ha demostrado ser una evaluación no invasiva de utilidad para predecir RCV^{18,19}, dentro de los estudios iniciales la cohorte publicada por Salonen JT *et al.*²⁵ mostró que por cada mm de GIM el riesgo de evento coronario agudo (definido como infarto agudo al miocardio fatal y no fatal por la definición vigente en ese momento de la OMS) se incrementa 2.14 veces (intervalo de confianza [IC] 95%, 1.08-4.26). Puede ser medido de la arteria carotídea común (ACC) y el bulbo carotídeo/arteria carotídea proximal interna (ACI). Las medidas de GIM realizadas en estas dos localizaciones probablemente representan fenotipos separados, de acuerdo a sus patrones de asociación relacionados con diferentes factores de riesgo^{26,27}. Por ejemplo, el GIM medido en ACI ha demostrado presentar una asociación más consistente para eventos cardiovasculares comparada con la medición en ACC²⁸.

Sin embargo otro método para evaluar la ECV subclínica, la escala de calcio de arterias coronarias (CAC) Agatston, ha demostrado tener una mayor asociación de eventos cardiovasculares fatales que la medición del GIM²⁹; por lo que podría generar incertidumbre en la utilidad de GIM en la predicción de ECV una vez que se cuenta ya con CAC. Empero, de acuerdo al estudio reciente de Polak *et al.*¹⁹ se ha demostrado que la evaluación del GIM a partir de mediciones tanto de ACC y ACI es un predictor de ECV coronarios, incluso después de la adición de la medición de CAC; por lo que resulta una opción económica, segura y sencilla de realizar para evaluar el RCV.

Muchos estudios han investigado la asociación de aterosclerosis y la infección por VHC, con resultados contradictorios. El primer estudio en demostrar la asociación de infección por VHC y aterosclerosis fue publicado por Ishizaka *et al.*^{30,31} haciendo uso de la evaluación ultrasonográfica de las arterias carótidas; aquellos pacientes con infección por VHC presentaban un incremento de GIM (Odds ratio [OR] 1.92; IC 95%:

2.28-3.57) e incremento en el riesgo de presentar placas carotídeas (OR 1.92; IC 95%: 1.56-2.38). Fukui *et al.*³² confirmó estos resultados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en los cuales la positividad de anticuerpos para VHC demostró que es un factor de riesgo independiente tanto para incremento del GIM y presencia de placa ateromatosa.

Siguiendo a esta serie de estudio pioneros, se encuentran el estudio de Boddi *et al.*³³, mostrando que la prevalencia de GIM mayor de 1 mm fue significativamente superior en pacientes con infección por VHC que en los controles; y mediante un análisis multivariado se concluyó que la positividad para VHC fue un predictor independiente de GIM. Tanto Targher *et al.*³⁴ y Tomiyama *et al.*³⁵ reportaron el incremento de la VOP y GIM en pacientes infectados con VHC, comparado con pacientes sin infección y aquellos infectados por virus de hepatitis B. Petta *et al.*³⁶ encontraron un incremento estadísticamente significativo del GIM dentro de pacientes infectados comparado con los controles (1.04 ± 0.21 vs. 0.9 ± 0.16 , $p < 0.001$), y además demostraron que la severidad de la fibrosis hepática (OR 2.177, IC 95%: 1.043-4.542; $p = 0.03$) se asocio independientemente con la presencia de placas carotídeas en el análisis de regresión logística multivariado.

Adinolfi *et al.*³⁷ en una cohorte de pacientes con infección crónica por VHC con y sin esteatosis comparados con sujetos sin infección, encontraron que aquellos con VHC presentaron una mayor prevalencia de aterosclerosis que la observada en sujetos con VHC negativo (53.7% vs 34.3%, respectivamente, $p < 0.0001$); aún más, posterior al análisis multivariado, la esteatosis relacionada al VHC se encontró como un factor de riesgo independiente para aterosclerosis carotídea (OR 32.35, IC 95%: 5.4-230, $p < 0.0001$). Probando que el VHC esta estrechamente relacionado con el desarrollo de aterosclerosis y que los pacientes con esteatosis subsecuente, independientemente del genotipo, edad, genero y grado de daño hepático histológico, exhiben la mayor prevalencia de aterosclerosis.

En contraste con los estudios antes mencionados, que han demostrado una asociación entre la infección por VHC y la aterosclerosis carotídea, otros estudios han fallado en demostrar tal asociación. Un estudio egipcio con un gran número de participantes, incluyendo sujetos infectados con VHC, pacientes con RVS y participantes que nunca han presentado infección por VHC, mostrando que la prevalencia de aterosclerosis carotídea no variaba al realizar la comparación de pacientes con infección activa y aquellos con RVS. No obstante, los pacientes infectados por VHC presentaron un mayor riesgo de aterosclerosis posterior al ajuste por factores de RCV tradicionales³⁸. Resultados aún más discrepantes fueron encontrados por Miyajima *et al.*³⁹ quienes evaluaron el GIM en los mismos grupos de pacientes, encontrando que en aquellos con infección por VHC se redujo el GIM en comparación con los otros dos grupos. Del mismo modo, Bilora *et al.*^{40,41} realizaron un estudio prospectivo con medición de GIM en dos periodos de tiempo con una diferencia de 5 años, en ambos casos encontraron una menor prevalencia de GIM carotídea y placas en pacientes con infección crónica por VHC comparado con sujetos sin infección. Tiewan *et al.*⁴² encontraron que, después de realizar un ajuste por factores de riesgo cardiovascular clásicos, el VHC no se asoció con un GIM mayor en los pacientes coinfectados por VIH/VHC y mono infectados con VHC en comparación con los pacientes infectados por el VIH y los controles no infectados.

En un metaanálisis de Aslam *et al.*⁴³, los pacientes infectados por el VHC tenían más probabilidades de tener placas carotídeas que los pacientes no infectados (48.2% vs 20.7%, $p=0.05$), pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa del GIM entre los grupos (0.9mm vs 0.8 mm, $p=0.3$). En otro metaanálisis de Petta *et al.*⁴⁴, la infección por VHC se asoció con la presencia de placas ateroscleróticas carotídeas en ocho de nueve estudios, pero esta diferencia fue solo estadísticamente significativa en cinco de ellos. La estimación combinada del efecto de la infección por VHC en la formación de placas ateroscleróticas carotídeas es de un OR de 2.27 (IC 95%, 1.76-2.94, $p<0.0001$) y para GIM (diferencia media de 0.09, IC 95%: 0.03-0.16; $p<0.001$) fueron significativas.

En conjunto, la preponderancia de estos datos sugiere que la infección por VHC es un factor de riesgo para ECV subclínica, medida tanto por la rigidez vascular y la aterosclerosis carotídea.

Impacto de la infección por virus de hepatitis C en el riesgo cardiovascular y mortalidad. Existe evidencia consistente que indica que la infección crónica por VHC debe ser considerado un factor de riesgo subclínico para enfermedad aterosclerótica subclínica. En consecuencia, surge la pregunta de si ¿existe evidencia que el VHC sea un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades vasculares cardíacas y cerebrales?. Claramente no existe una respuesta directa e implica diferentes niveles de evaluación. Primero, es importante evaluar un resultado difícil, como la mortalidad relacionada con las enfermedades cardiovasculares en las personas con infección por VHC, y luego, los estudio que evalúan dicha asociación deben de ser ponderados.

En los últimos años se han realizado varios estudios en donde se mide la asociación entre la infección por VHC y la aterosclerosis. Estudios epidemiológicos y de cohortes han reportado resultados contradictorios. Butt *et al.*⁴⁵ condujeron el estudio epidemiológico con mayor número de pacientes con infección por VHC (82,083 pacientes infectados y 89,582 sin VHC) en veteranos de los Estado Unidos en un periodo de seguimiento de 5 años; concluyendo que los sujetos con VHC tenían un mayor riesgo de enfermedades cardíacas (infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de *bypass* de arterias coronarias, angioplastia coronaria transluminal percutánea) con un *hazard ratio* (HR) de 1.25 (IC 95%, 1.20-1.3; $p < 0.001$); a pesar de ser más jóvenes y contar con un perfil de riesgo cardiometabólico tradicional más favorable. En contraste, Forde *et al.*⁴⁶ realizaron un análisis retrospectivo en el que incluyeron a pacientes infectados y no infectados con VHC en el Reino Unido, fracasando en demostrar una diferencia en la incidencia de infarto al miocardio durante un periodo promedio de observación de 3.2 años; sin embargo, como lo hacen notar los autores, la evaluación de un objetivo primario como el utilizado requiere un periodo de seguimiento mayor para evidenciar diferencias significativas. Incluso se ha demostrado que la infección por VHC puede ser un predictor independiente de lesiones de

enfermedad aterosclerótica coronaria (EAC) documentadas por angiografía^{47,48,49}. Maruyama *et al.*⁵⁰ evidenció defectos en la perfusión miocárdica en alrededor del 87% de los pacientes con infección crónica por VHC, y los cuales mejoraron posterior a RVS con tratamiento a base de interferón.

En contraste, algunos estudios no han mostrado una asociación consistente entre infección por VHC y enfermedades cardíacas, particularmente en aquellos donde el desenlace final es infarto al miocardio^{17,40}. Ambrosino *et al.*⁵¹ condujeron un metaanálisis para evaluar el impacto del VHC en el riesgo de EAC, en donde se buscó incluir un mayor número de patologías (infarto al miocardio, angina inestable evidencia angiográfica de estenosis $\geq 50\%$ en uno o más vasos coronarios, historia de revascularización coronaria y datos de isquemia en electrocardiograma). Un total de 20 estudios se incluyeron, con 273,219 pacientes infectados con VHC y 473,928 no infectados, concluyendo un mayor riesgo de EAC en sujetos con infección por VHC (OR 1.382, IC 95%: 1.103-1.732; $p=0.005$; $I^2=99\%$, $p=0.0001$). Sin embargo, la suma de los resultados vertidos por los diferentes estudio no es concluyente, debido a las diferencias metodológicas y los parámetros evaluados.

En el caso de la repercusión del VHC en la vasculatura cerebral, existe información limitada. En un estudio prospectivo realizado con la cohorte por Liao *et al.*⁵² demostraron una asociación estricta entre infección por VHC y EVC (HR 1.22; IC 95%: 1.06-1.42), corroborado por estudios prospectivos realizados por Hsu *et al.*⁵³ (HR 1.23; IC 95%: 1.06-1.42). Un metaanálisis⁵⁴ de estos estudios demostró que la infección por VHC incrementa significativamente el riesgo de EVC (OR 1.97; IC 95% 1.64-2.3). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la infección por VHC aumenta el riesgo de EVC, que además se producen de forma más joven, independientemente del sexo y en sujetos con un perfil aterosclerótico favorable, como niveles bajos de colesterol, triglicéridos y menor prevalencia de hipertensión⁵⁵.

Además se ha estudiado la mortalidad por ECV asociada al VHC. Amin *et al.*⁵⁶ encontraron que en pacientes con VHC, se incrementa la incidencia de mortalidad asociada a ECV, siendo la causa más común de muerte (tasa de mortalidad estandarizada de 13, IC 95%:1.2-1.5). Guiltinan *et al.*⁵⁷ notaron que los donantes de sangre positivos para VHC presentaron un aumento de mortalidad cardiovascular en comparación con los controles seronegativos emparejados (HR 2.21, IC 95%: 1.41-3.46), sin embargo en este estudio no se realizó un ajuste de variables confusoras. En la cohorte prospectiva REVEAL⁵⁸ se incluyeron participantes con anticuerpos positivos para VHC, se evidenció un incremento en la mortalidad por ECV, y adicionalmente fue superior en aquellos pacientes con niveles detectables de ARN para VHC comparados con aquellos que solo contaban con anticuerpos positivos, lo que sugiere que la terapia antiviral puede tener un papel en la disminución de la mortalidad por ECV relacionada al VHC.

Planteamiento del problema

Nuestro país ocupa el segundo lugar en Latinoamérica con mayor número de pacientes infectados con VHC, con una incidencia que se ha mantenido en los últimos 10 años y con una prevalencia que se encuentra infraestimada. Se espera su reducción en los próximos años debido a la inclusión de AAR, los cuales al alcanzar RVS han demostrado disminuir la mortalidad relacionada por complicaciones hepáticas. En este escenario, las complicaciones extrahepáticas han tomado mayor relevancia, en donde el riesgo cardiovascular ha emergido y representa una gran preocupación después de lograr la erradicación del virus, y el cual puede influenciar en la expectativa y la calidad de vida de los pacientes.

México se encuentra en una transición epidemiológica caracterizada por una disminución de las enfermedades transmisibles y un incremento en la morbilidad y mortalidad de las enfermedades crónicas no transmisibles, en donde las ECV han ocupado el primer lugar dentro de los principales causas de mortalidad. Durante el año

previo las ECV representaron la primera causa de muerte tanto para hombres como para mujeres, con un total de 141,619, representando el 20.1% de todas las muertes. Se ha observado un incremento sostenido de la tasa de defunción en la última década, a pesar de los esfuerzos en la prevención primaria, con una tasa de 11.4 por cada 10,000 habitantes durante el último año; es destacable que la enfermedad isquémica representa una alta incidencia a partir de los 45 años, afectando a un grueso de la población económicamente activa.

En estudios recientes, se ha observado la asociación de infección crónica por VHC con ECV subclínica y clínica, catalogándola como un factor de RCV no tradicional, sin embargo, hasta el momento no se ha podido establecer una relación consistente. Nuestro hospital, al ser una Unidad Médica de Alta especialidad cuenta con una gran carga asistencial pero con la infraestructura y los recursos humanos para hacer frente a este problema de salud. Dispone del escenario ideal para establecer la búsqueda de asociación entre la infección por VIH y el incremento en el riesgo cardiovascular. Por lo que basados en la información vertida previamente, se buscó evaluar el riesgo aterosclerótico por grosor de íntima media carotídea y biomarcadores de inflamación en pacientes con infección crónica por VHC.

Pregunta de investigación

¿Cual es el riesgo aterosclerótico evaluado mediante el grosor de íntima-media carotídea en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C?

Justificación

La infección crónica por virus de hepatitis C es un problema de salud global; ha sido asociado en estudios poblacionales con un incremento en el desarrollo de aterosclerosis, la cual puede ser considerada un factor de riesgo cardiovascular no

tradicional. Sin embargo, es difícil evaluar si la asociación entre el VHC y el aumento de la aterosclerosis es causal, debido al incremento de inflamación que sigue a la infección crónica, o si la estimación de la asociación depende de la mayor frecuencia de factores de riesgo convencionales para enfermedad isquémica cardíaca.

En la era de los tratamientos nuevos y más eficaces para la infección crónica por VHC, la carga de las complicaciones no hepáticas relacionadas pueden llegar a ser de gran importancia para la expectativa del paciente previamente infectado. Por lo que es importante continuar en la búsqueda de información mediante estudios clínicos para entender el comportamiento del desarrollo de aterosclerosis desde sus estadios iniciales y establecer un vínculo de causalidad directa; que lleven a generar estrategias de tamizaje e intervención en estos pacientes. Considerando a futuro evaluar si la eficacia en erradicar el VHC se relaciona con una reducción o disminución en la formación de placas ateroscleróticas, y por consecuencia del riesgo cardiovascular generado previamente.

Hipótesis

Hipótesis alterna

Los pacientes con infección crónica por VHC presentan un mayor riesgo cardiovascular.

Hipótesis nula

Los pacientes con infección crónica por VHC no presentan un mayor riesgo cardiovascular.

Objetivos

General

Determinar el riesgo aterosclerótico mediante la medición del grosor de la íntima media carotídea en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

Específicos

- I. Determinar la asociación de las moléculas proinflamatorias (IL-1, IL6, fibrinógeno, proteína C reactiva) con la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC).
- II. Identificar las moléculas proinflamatorias frecuentemente elevadas en los pacientes con infección por virus de hepatitis C.
- III. Identificar la asociación entre el grado de cirrosis hepática y el riesgo aterosclerótico en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.
- IV. Evaluar la correlación entre el grosor de la íntima media carotídeo con niveles séricos de marcadores bioquímicos de inflamación.
- V. Determinar la relación entre el grosor de íntima media carotídeo con la carga viral y el tiempo de diagnóstico de infección por virus de hepatitis C.

Materiales y métodos

Diseño de estudio

Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.

Por la obtención de la información: prolectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.

Por el cesamiento en la evaluación de las maniobras: abierto.

Población y muestra

Criterios de inclusión

Pacientes no hospitalizados que acudieron a la consulta externa de la clínica de hepatitis a cargo del servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades

UMAE Siglo XXI. Con edad entre 40 a 75 años de edad con infección crónica por virus de hepatitis C definida como dos resultados positivos de medición sérica de ARN para VHC, con una diferencia de al menos 6 meses entre cada determinación.

Criterios de exclusión

- I. Pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C que han recibido tratamiento antiviral al menos doce meses previos de su inclusión al estudio.
- II. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto al miocardio, angina inestable, historia de cirugía de *bypass* de arterias coronarias, angioplastia coronaria transluminal percutánea, insuficiencia cardiaca congestiva, fibrilación auricular, enfermedad vascular cerebral).
- III. Pacientes con infección concomitante con virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B (definido como antígeno de superficie para VHB positivo) u otros virus hepatotropos.
- IV. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus definido como dos determinaciones de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dL o una determinación ≥ 200 mg/dL con síntomas clásicos de hiperglucemia, hemoglobina glucosilada $>6.5\%$ o uso de hipoglucemiantes orales y/o insulina a su inclusión en el estudio.
- V. Pacientes portadores de insuficiencia renal estadio IV-V de la KDIGO (tasa de filtrado glomerular <30 ml/min/1.73 m²).
- VI. Pacientes con otras causas de enfermedad hepática enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólico-genéticas, otras infecciones, inducida por drogas o lesiones de parénquima hepático ocupantes de espacio.
- VII. Pacientes con consumo significativo de alcohol definido como ≥ 30 g/día para hombres y ≥ 20 g/día para mujeres.
- VIII. Mujeres embarazadas o en lactancia.

Descripción de variables

Variables dependientes.			
Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Grosor de íntima media carotídea	Marcador subrogado para enfermedad cardiovascular, se definirá como la medida del mayor grosor registrado de las paredes cercanas y lejanas de la arteria carótida común (1 proyección) y la mayor media de las tres proyecciones de la arteria carótida interna proximal, utilizando trazados continuos de las interfaces íntima-lumen y media-adventicia mediante ultrasonido.	Cuantitativa continua	mm
Engrosamiento de íntima media carotídeo	Medición de la pared mediante las proyecciones previamente mencionadas, considerándose un punto de corte ≥ 1 mm.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Placa aterosclerótica	Factor de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, definida como aquella imagen ultrasonografía en donde se cumplan dos de tres criterios: 1. Engrosamiento anormal de la pared >1.5 mm. 2. Forma anormal (protrusión dentro del lumen, pérdida de alineación con el límite de la pared arterial adyacente). 3. Textura anormal (hiperecogenicidad comparada con estructuras adyacentes).	Cuantitativa continua	mm
Proteína C reactiva de alta sensibilidad	Marcador de inflamación sérico relacionado con la tasa de desarrollo de placa aterosclerótica; se realizará medición en plasma mediante prueba inmunoturbidimétrica en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/L
Fibrinógeno	Biomarcador que refleja el nivel de actividad inflamatoria, asociado con progresión aterosclerótica.	Cuantitativa continua	mg/dL
Interleucina 1	Mediador de respuesta inflamatoria producida principalmente por macrófagos activados, se realizará su determinación mediante técnica de ELISA (R & D Systems, Minneapolis, MN).	Cuantitativa continua	pg/mL
Interleucina 6	Glucoproteína con actividad inflamatoria, se se realizará su determinación mediante técnica de ELISA (R & D Systems, Minneapolis, MN).	Cuantitativa continua	pg/mL

Variables independientes.			
Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Infección crónica por VHC	Dos resultados positivos de ARN para VHC sérico, con una diferencia de al menos 6 meses entre cada determinación detectado mediante ensayo in vitro de la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) mediante ensayo RealTime HCV (Abbott®). por sistema M2000 REALTIME.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Carga viral por VHC	Definida como la última cuantificación de ARN para VHC sérico detectado mediante ensayo in vitro de la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) mediante ensayo RealTime HCV (Abbott®). por sistema M2000 REALTIME.	Cuantitativa discreta	UI/mL
Genotipo viral	Homología genómica designada por número arábigos e incluyendo subtipos para el genotipo 1, identificado mediante ensayo Realtime Genotype II (Abbott®) por sistema M2000 REALTIME.	Cualitativa nominal	1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6.
Tiempo de infección por VHC	Periodo comprendido entre el diagnóstico por medio de serología para VHC hasta el momento de su inclusión en el estudio.	Cuantitativa discreta	Meses
Estadio funcional Child-Pugh	La severidad de la enfermedad hepática será evaluada en cada paciente con la escala basada en cinco características clínicas subdividiéndolos de acuerdo a puntaje obtenido: 1) A=5-6 puntos, 2) B= 7-9 puntos, 3) C= 10-15 puntos (ver anexos).	Cualitativa nominal	A, B, C.
Glucosa sérica	Medición de la concentración sérica de glucosa libre obtenidas mediante el procesamiento de una muestra de sangre del sujeto en estudio con un ayuno mínimo de 6-8 horas.	Cuantitativa continua	mg/dL
Hemoglobina glucosilada	Determinación de la hemoglobina A1c estimado en cociente porcentual (estandarizado por DCCT/NGSP) en sangre completa o hemolizada mediante inmunoensayo turbidimétrico de inhibición en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	%
Colesterol total	Medición de concentración sérica de ésteres de colesterol obtenida mediante método enzimático colorimétrico en sistema cobas c	Cuantitativa continua	mg/dL

	501 (Roche/Hitachi ©).		
Triglicéridos	Determinación de triglicéridos obtenida mediante método enzimático colorimétrico en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol - HDL	Detección de lipoproteínas del alta densidad in vitro por test colorimétrico enzimático homogéneo en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/dL
Colesterol - LDL	Detección de lipoproteínas del baja densidad in vitro por test colorimétrico enzimático homogéneo en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/dL
Ácido úrico	Detección cuantitativa de los metabolitos de la purina mediante método enzimático colorimétrico en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/dL

Variables demográficas.			
Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Sexo	Se clasificara de acuerdo a las características fenotípicas del paciente.	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente, corroborado por identificación oficial presentada al momento del ingreso al estudio.	Cuantitativa discreta	Años

Variables confusoras.			
Variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Obesidad	Acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo, con punto de corte de IMC ≥ 30 kg/m ²	Cualitativa dicotómica	Si/No
Tabaquismo	Consumo de tabaco interrogado por interrogatorio mediante entrevista. Se clasificará como: a) Negado, b) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y c) Activo. Se registrará además la cantidad consumida en paquetes/año.	Cualitativa dicotómica	Exfumador/ Fumador activo
Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica ≥ 140	Cualitativa dicotómica	Si/No

	mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o aquellos pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.		
Cirrosis	Determinación de rigidez hepática mediante elastografía transitoria (Fibroscan®), con punto de corte para cirrosis como ≥ 12.5 kPa	Cualitativa dicotómica	Si/No

Calculo del tamaño de la muestra

Se realizó mediante la fórmula para diferencia de medias

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

- $Z_{\alpha} = 0.05$
- $Z_{\beta} = 0.20$
- $DE = 0.36^{59}$
- $\mu_1 = 1.11$ (pacientes con infección crónica por VHC)⁵⁹
- $\mu_2 = 0.93$ (pacientes sin infección crónica por VHC)⁵⁹
- $n = 62.72$

Por lo tanto fue necesario incluir 63 pacientes en cada grupo (controles pareados 1:1) si se desea obtener un poder estadístico 0.8, en base a un error $\alpha = 0.05$.

Metodología y procedimientos

Técnica de recolección de datos

Se reclutaron a los pacientes de forma consecutiva que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado, entre diciembre de 2018 a junio de 2019, que acudieron a la consulta externa de la clínica de hepatitis del servicio de

Gastroenterología del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI. En donde se realizó la entrevista por personal capacitado, mediante el cuestionario diseñado para la recolección de datos; realizando en la misma valoración la toma de medidas antropométricas (peso, talla) y cifras de presión arterial.

Procesamiento de muestras y análisis bioquímico

Las muestras de sangre fueron obtenidas entre las 07:00 horas y 08:00 horas días posteriores a la realización de la entrevista y su inclusión al estudio, con al menos 8 horas de ayuno. La evaluación de laboratorio que se realizó en todos los pacientes, que incluye biometría hemática completa, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL), aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, albúmina, bilirrubina total, índice internacional normalizado (INR), glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, ácido úrico, fibrinógeno, proteína C reactiva de alta sensibilidad, citosinas (IL-1, IL-6), ARN sérico para VHC y determinación de genotipo para VHC.

Se colocaron las muestras de sangre obtenidas en tubos con ácido etilendiaminitetraacético (EDTA) dipotásico y para la hemoglobina glucosilada se analizó sangre completa o hemolizada con empleo de bromuro de tetradeciltrimetilamonio; centrifugando las muestras para el análisis del suero de forma inmediata, exceptuando para la determinación de citosinas, mediante los métodos que se enlistan:

- Método enzimático colorimétrico en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©): colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico.
- Inmunoensayo turbidimétrico de inhibición en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©): hemoglobina glucosilada, proteína C reactiva de alta sensibilidad.
- Ensayo in vitro de la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) mediante ensayo RealTime HCV (Abbott®). por sistema M2000 REALTIME: ARN sérico para VHC.
- Ensayo Realtime Genotype II (Abbott®) por sistema M2000 REALTIME: genotipo para VHC.

Para la medición de citocinas, se almacenó suero a -80°C hasta su análisis. Los niveles séricos de citosinas (IL-1, IL-6) serán medidos utilizando el método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) (R&D System Inc., Minneapolis, MN).

Medición de grosor de íntima media carotideo

Se utilizó el equipo de ultrasonografía Doppler del servicio de imagenología del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI. Las imágenes se obtuvieron con el paciente en posición supina con la cabeza en rotación a 45° , alejándose del sitio de donde obtuvo la medición, y todas las imágenes fueron digitalizadas y registradas en el sistema del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI.

Las imágenes de la arteria carótida común fueron obtenidas a 45° desde el plano vertical con el inicio del bulbo siendo mostrado a la izquierda de la imagen. Se realizaron tres proyecciones de la arteria carótida interna proximal entradas en la división de su flujo: anterior, lateral (45°), y posterior. Los especialistas en ultrasonografía realizaron ajustes discretos en el plano de la imagen con el fin de capturar el mayor espesor de la pared durante el diámetro más pequeño de las arterias (final de la diástole).

El grosor de la íntima media de la arteria carótida común se midió sobre un segmento de la arteria carótida común de 1 cm de largo, ubicado aproximadamente a 0.5 cm por debajo del bulbo de la arteria carótida derecha e izquierda. Las imágenes de la íntima-media de la arteria carótida interna se obtuvieron desde el bulbo hasta 1 cm por encima del seno carotideo, según un total de tres proyecciones de cada lado. Se incluyó en el análisis, la imagen con el mayor grosor registrado de las paredes cercanas y lejanas de la arteria carótida común (1 proyección) y la mayor media de las tres proyecciones de la arteria carótida interna proximal, utilizando trazos digitales continuos de las interfaces íntima-lumen y media-adventicia. Se analizaron además las imágenes en donde se observó la presencia de placa aterosclerótica, que cumplió dos de tres criterios: 1. Engrosamiento anormal de la pared >1.5 mm. 2. Forma anormal (protrusión dentro del

lumen, pérdida de alineación con el límite de la pared arterial adyacente). 3. Textura anormal (hiperecogenicidad comparada con estructuras adyacentes).

Análisis estadístico

Para detallar las variables de las características de la población utilizamos estadística descriptiva, mediante frecuencia y porcentajes las variables cualitativas, mientras que para las cuantitativas media- desviación estándar ó mediana y rangos de acuerdo al tipo de distribución. Para definir la distribución de las variables cuantitativas utilizamos pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov). En la fase de contraste de variables cuantitativas entre el grupo con infección por virus de hepatitis C y sin ella utilizamos comparación de medias mediante prueba t-Student, mientras que para la comparación de medianas se aplicó prueba de U-Mann-Whitney. En el caso de contrastar variables cualitativas (dicotómicas) entre los dos grupos aplicamos prueba de X^2 . Finalmente para establecer la asociación de las variables independientes significativas con el desenlace propuesto establecimos un modelo de regresión logística múltiple.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 25.0 para el sistema operativo OS X versión 10.9.4. Una $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa, y una $p < 0.01$ se tomó como altamente significativo.

Consideraciones éticas

Este protocolo fue diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989;

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apegó a las normas establecidas en el Instructivo de Investigación Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, contenidas en el Manual de Organización de la Dirección de Prestaciones Médicas y Coordinación de Investigación Médica de 1996.

Riesgo de la investigación

Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que se realizaron mediciones antropométricas, mediciones no invasivas por medio de ultrasonografía y se procesaron muestras almacenadas en alícuotas, se considera no presentó un riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Contribuciones y Potenciales Beneficios

Los sujetos incluidos, no recibieron ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una diferencia significativa entre el grosor íntima media carotideo, la concentración de citocinas de los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, independientemente de las variables confusoras, sentarán las bases para la identificación temprana de factores de riesgo en estos sujetos y valorar realizar intervenciones de prevención primaria para evitar la progresión de la aterosclerosis a enfermedad arterial coronaria; incluso, a futuro, se podría incluir estas medidas no invasivas en modelos predictores de riesgo para eventos cardiovasculares.

Confidencialidad

Previo a la aplicación de las técnicas de recolección de datos se les explicó a los participantes mediante un oficio firmado por el investigador responsable del proyecto y las autoridades institucionales del centro responsable, el carácter voluntario de su participación, el carácter estrictamente confidencial que tiene la información obtenida y que todos los resultados de los análisis bioquímicos y ultrasonográficos realizados se encontrarán dentro de su expediente clínico. En el caso de la base de datos se otorgó la seguridad al participante de que no se identificaron sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Toda la información, se maneja con medidas básicas de seguridad, con acceso permitido únicamente a los investigadores responsables del estudio.

Consentimiento informado

La carta de consentimiento informado se solicitó a cada uno de los participantes al momento de ingresar al presente estudio, en ésta se especificó puntualmente, que la información recabada y las muestras otorgadas por los participantes podrían ser empleadas para otros proyectos de investigación. El participante tuvo la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

Resultados

Características demográficas basales

Se incluyeron un total de 24 pacientes con infección crónica por VHC, de los cuales 5 (20.8%) fueron hombres y 19 (79.2%) mujeres; con un rango de edad de 35 a 88 años (media general de 60 ± 11.41 años); presentando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.01$, **Tabla 1**). El resto de características demográficas y antropométricas fueron similares en ambos grupos. Los pacientes con presencia de placa aterosclerótica tuvieron mayor prevalencia de hipertensión arterial

(16.7 contra 4.2%) y de cirrosis hepática (25 contra 12.5%), presentando diferencia estadísticamente significativa para ambas ($p=0.05$); aunado a un mayor tiempo de infección (66 contra 33.5 meses). Sin embargo presentaron una menor prevalencia de fumadores activos (16.7 contra 25%). Un cuarto de la población presentó obesidad, siendo el IMC promedio de 28 ± 5.07

Tabla 1. Características demográficas de la población con infección crónica por VHC en HE CMN SXXI				
Variable	Población total con VHC n= 24.	Pacientes con VHC y placa aterosclerótica n= 10	Pacientes con VHC sin placa aterosclerótica n= 14	Significancia p
Sexo				
Femenino	19 (79.0)	8 (33.3)	11 (45.8)	0.93*
Masculino	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	
Edad (años)	60.0 \pm 11.4	66.6 \pm 10.7	55.2 \pm 9.64	0.01 ^a
Peso (Kg)	66.8 \pm 12.9	66.9 \pm 9.59	66.8 \pm 14.8	0.37 ^a
Talla (m)	154 (140-178)	152 (140-168)	152 (143-178)	0.93 ^e
IMC Kg/m ²	28 \pm 5.07	26.9 \pm 3.92	28.8 \pm 5.77	0.37 ^a
Obesidad	6 (25)	1 (4.2)	5 (20.8)	0.15*
Hipertensión arterial	5 (20.8)	4 (16.7)	1 (4.2)	0.05*
Tabaquismo	10 (41.7)	4 (16.7)	6 (25)	0.89*
Tiempo de infección VHC	48 (9.0-336)	66 (9-330)	33.5 (9-144)	0.37 ^e
Cirrosis hepática	9 (37.5)	6 (25)	3 (12.5)	0.05*

Pruebas estadísticas: * Prueba χ^2 . ^a Prueba t de Student. ^e Prueba U-Mann-Whitney.
 Abreviaturas: kilogramo (Kg), virus de hepatitis C (VHC).

Manifestaciones bioquímicas

En cuanto a las determinaciones bioquímicas, la población estudiada presentó una glucosa promedio de 97.2 ± 9.7 mg/dL, un valor de hemoglobina glucosilada de 5.36% (3.0-6.64%). Se evaluaron marcadores bioquímicos tradicionales de riesgo aterosclerótico, obteniendo valores similares en ambos grupos: los niveles séricos promedio de colesterol fueron de 139.29 ± 27.05 mg/dL, triglicéridos de

95.79±35.45mg/dL, HDL de 53±11.2mg/dL, LDL de 66.5±27.23mg/dL y ácido úrico de 5.30±1.08mg/dL.

Al realizar análisis bivariado se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que presentaron placa aterosclerótica contra los que no, con respecto a las determinaciones de: AST (74.5 contra 46.5, p=0.04) y tasa de filtrado glomerular (70.2± 18.8 contra 103± 37.8, p=0.01). El resto de variables bioquímicas evaluadas se sintetiza en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características bioquímicas de la población con infección crónica por VHC en HE CMN SXXI				
Variable	Población total con VHC n= 24.	Pacientes con VHC y placa aterosclerótica n= 10	Pacientes con VHC sin placa aterosclerótica n= 14	Significancia p
Glucosa (mg/dL)	97.2 ± 9.7	96.5 ± 10	97.2 ± 9.8	0.77 ^a
HBA1c (%)	5.3 (4.2-5.6)	5.3 (4.8-5.0)	5.3 (4.3-5.6)	0.50 ^a
Colesterol total (mg/dL)	139.2 ± 27	144.9 ± 28.9	135.2 ± 25.9	0.41 ^a
• HDL	53 ± 11.2	53.4 ± 9.5	52.7 ± 13.7	
• LDL	66.5 ± 27.2	69.3 ± 29	64.5 ± 26.2	
Bilirrubina total (mg/dL)	0.9 (0.48-3.82)	0.73 (0.5-2.13)	1.03 (0.48-3.34)	0.43 ^e
Albúmina (g/dL)	3.9 ± 0.58	3.96 ± 0.44	3.92 ± 0.67	0.90 ^a
Enzimas hepáticas (U/L)				
AST	55 (31-145)	74.5 (40-140)	46.5 (31-140)	0.04 ^e
ALT	59.1± 30.5	74.6 ± 33.9	48.1± 24.1	0.08 ^a
FA	111.5± 40.5	106.2 ± 40.2	109.1±41	0.64 ^a
GGT	52.2± (16-175)	50.5 (17-123)	56.5 (16-175)	0.43 ^e
DHL	411± 41	383± 151	430 ± 135	0.48 ^a
Tasa de filtrado glomerular (mL/min)	89.7± 32.7	70.2± 18.8	103± 37.8	0.01 ^a
Leucocitos (cel/mm ³)	5595 (2800-9500)	5695 (2290-9500)	4960 (2800-8770)	0.73 ^e
Hemoglobina (g/dL)	14.4 ± 1,98	14.3 ± 1.53	15.5 ± 2.31	0.94 ^a
Plaquetas. (cel/mm ³ ^10 ³)	143 ± 74	138 ± 63.4	147.2 ± 82.9	0.78 ^a
Tiempo de protrombina (seg)	15.2 (10.4-151)	14.7 (10-147)	15.3 (13-22)	0.50 ^e
INR	1.09 (0.9-1.6)	1.10 (0.9-1.42)	1.09 (1.01-1.60)	0.84 ^e

Pruebas estadísticas: ^a Prueba t de Student. ^e Prueba U-Mann-Whitney.

Abreviaturas: alanina aminotransferasa (ALT), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total (BT), DHL (deshidrogenasa láctica), fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamil transferasa, (GGT), índice normalizado internacional (INR, por sus siglas en inglés), hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Características de la enfermedad hepática

De los participantes, solo 9 (37.5%) de ellos presentaron cirrosis. Un total de 20 (83.3%) mostraron un estadio funcional A de acuerdo a la escala Child-Pugh, los restantes 4 (16.7%) clasificaron para un estadio B. La información presentada en la **Tabla 3** muestra que en aquellos pacientes con infección crónica por VHC y cirrosis tuvieron una mayor prevalencia de placa aterosclerótica. Presentado además los pacientes con placa aterosclerótica mayor carga viral de VHC (547,174 contra 229,890 UI/mL).

En la población en general, el genotipo con mayor prevalencia fue 1b (51.7%), seguido de genotipo 2 (37.5%) y finalmente genotipo 1a (20.8%). Relacionándose el genotipo 1a con la presencia de placa aterosclerótica ($p=0.02$).

Tabla 3. Enfermedad hepática en pacientes con VHC del HE CMN Siglo XXI.				
Variable	Población total con VHC n= 24.	Pacientes con VHC y placa aterosclerótica n= 10	Pacientes con VHC sin placa aterosclerótica n= 14	Significancia p
Cirrosis	9 (37.5)	6 (25)	3 (12.5)	0.05 [*]
Child Pugh. • Clase A • Clase B • Clase C	20 (83.3) 4 (16.7) 0 (0)	9 (32.5)	11 (45.3)	0.43 ^é
Genotipo del VHC • 1a • 1b • 2	5 (20.8) 10 (41.7) 2 (37.5)	0 (0) 7 (29.2) 3 (12.5)	5 (20.8) 3 (12.5) 6 (25)	0.02 ^é
Carga viral (UI/mL)	683,000 (2,470-312 mil)	547,174 (3,200-24,700)	229,890 (3,220-229 mil)	0.25 ^é

Pruebas estadísticas: * Prueba X^2 , ^é Prueba U-Mann-Whitney.

Marcadores de inflamación y mediciones ecográficas

En el caso de los marcadores bioquímicos de inflamación (**Tabla 4**), la proteína C reactiva se encontró en rangos de 0-1.06mg/dL (mediana 0.095mg/dL); el valor medio de fibrinógeno fue de 246.88±73.97mg/dL. Dentro de las mediciones por ultrasonido, el grosor de íntima media carotídeo realizada a nivel de la arteria carótida común presentó un rango de 0.49-1.5mm, por otro lado la medición obtenida por proyecciones

ultrasonográficas a la arteria carótida interna se encontró en el rango de 0.46-1.58mm. Cumpliendo la definición operacional propuesta de engrosamiento de íntima media carotideo 9 pacientes (37.5%), y para la presencia de placa aterosclerótica 10 pacientes (41.7%).

Tabla 4. Marcadores de inflamación bioquímicos e imagen en la población con infección crónica por VHC en HE CMN SXXI.	
Variables	Valor
PCR (mg/dL)	0.095 (0.00-1.06)
Fibrinógeno (mg/dL), media±DE	246.88±73.97
GIM de ACC (mm)	0.62 (0.49-1.5)
GIM de ACI (mm)	0.76 (0.46-1.58)
Engrosamiento de íntima media carotideo	
Si	9 (37.5)
Placa aterosclerótica	
Si	10 (41.7)

Abreviaturas: arteria carótida común (ACC), arteria carótida interna proximal (ACI), desviación estándar (DE), grosor íntima media (GIM), proteína C reactiva (PCR).

Relación de carga viral con marcadores de inflamación y mediciones ecográficas

Se evaluó la posible correlación entre niveles altos ARN viral y factores de riesgo cardiometabólicos (**Tabla 5**). Clasificamos a los pacientes con carga viral menor o igual a 160,000 UI/mL y mayor de 160,000 U/mL, evaluando su relación con parámetros bioquímicos de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno) y mediciones ultrasonográficas (grosor de íntima media carotideo y presencia de placa aterosclerótica). Encontrando que aquellos pacientes con carga viral mayor de 160,000UI/mL presentaron niveles más elevados de fibrinógeno (247.0±87.03 contra 246.63±41.8mg/mL), un mayor grosor de íntima media de arteria carótida común (0.63 contra 0.57mm) y una mayor prevalencia de placa aterosclerótica; todas estas asociaciones sin presentar significancia estadística.

Tabla 5. Relación de carga viral con niveles de PCR, fibrinógeno, grosor íntima media carotideo y presencia de placa aterosclerótica.			
Parámetro	CV >160,000UI/mL	CV ≤160,000UI/mL	p
PCR (mg/dL)	0.045(0.00-1.06)	0.14(0.04-0.42)	0.26 ^e
Fibrinógeno (mg/dL)	247.0±87.03	246.63±41.8	0.94 ^a
GIM de ACC (mm)	0.63 (0.49-1.5)	0.57 (0.50-0.96)	0.19 ^e
GIM de ACI (mm)	0.75 (0.46-1.58)	0.76 (0.50-1.54)	0.92 ^e
PAt	8	2	0.24*

Pruebas estadísticas: * Prueba χ^2 . ^a Prueba t de Student. ^e Prueba U-Mann-Whitney.

Abreviaturas: Arteria carótida común (ACC), arteria carótida interna proximal (ACI), carga viral (CV), grosor íntima media (GIM), placa aterosclerótica (PAt), proteína C reactiva (PCR).

Se estimó la fuerza de asociación entre la carga viral (menor o igual a 160,000 UI/mL y mayor de 160,000 U/mL) con la presencia de placa aterosclerótica mediante razón de proporciones (*Odds ratio*), sin presentar fuerza de asociación, obteniendo un OR 3 (IC 95%, 0.45-19.0; p=0.24) (**Tabla 6**). Para evaluar la relación entre el tiempo de infección en meses con el desarrollo de placa aterosclerótica, se categorizó la primera variable en tiempo menor o igual a 24 meses y mayor a 24 meses, de acuerdo al promedio en el inicio de tratamiento posterior al diagnóstico en series previas; no encontrando fuerza de asociación con un OR 1.75 (IC 95%, 0.31-9.74; p=0.52) (**Tabla 7**).

Tabla 6. Relación de carga viral con presencia de PAt.			
CV (UI/mL)	Presencia PAt	Ausencia PAt	Totales
>160,000	8	8	16
≤160,000	2	6	8
Totales	10	14	24

p=0.24
OR=3
IC95% (0.45-19)

Abreviaturas: carga viral (CV), intervalo de confianza (IC), odds ratio (OR), placa aterosclerótica (PAt),

Tabla 7. Relación de tiempo de infección con el desarrollo de PAt.			
Tiempo (meses)	Presencia PAt	Ausencia PAt	Totales
>24	7	8	15
≤24	3	6	9
Totales	10	14	24

p=0.52
OR=1.75
IC95% (0.31-9.74)

Abreviaturas: intervalo de confianza (IC), odds ratio (OR), placa aterosclerótica (PAt),

Discusión

En el presente estudio, se caracterizó a la población con infección crónica por VHC en Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mediante marcadores bioquímicos de inflamación y mediciones ultrasonográficas de las características de la íntima media carotídea. En los pacientes reclutados predominó el sexo femenino, contrastando con reportes nacionales donde se estima una mayor seroprevalencia en hombres (0.45%, IC 95% 0.01-0.89) en comparación con mujeres (0.10%, IC 95%, 0.00-0.22).⁴ Butt *et al.* condujeron el estudio epidemiológico con mayor número de pacientes con infección por VHC (82,083 pacientes infectados y 89,582 sin VHC) en veteranos de los Estados Unidos, presentando el sexo femenino un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria HR 0.61 (IC 95%, 0.5-0.73; $p < 0.05$). Nuestra población presentó un rango de edad amplio (35 a 88 años), con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años (95.83%), coincidiendo con información disponible de nuestro país.^{3,5} En el presente estudio se encontró una asociación entre la edad, como factor de riesgo para el desarrollo de placa aterosclerótica.

En relación con las medidas antropométricas, llama la atención que solo el 19.17% (7 pacientes) se encontraban con IMC normal (18.5-24.9 kg/m²) y una media de 28.0±5.08, siendo este valor superior a lo reportado en estudios previos con otras poblaciones,^{30,31,37} sin embargo no ha demostrado ser un factor de riesgo de aterosclerosis significativo en este tipo de pacientes.⁴⁴

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, el 20.8% presentó tabaquismo activo al momento de su inclusión en el estudio, siendo menor que la cifra reportada por Adinolfi *et al.*³⁷, en donde se consideró un riesgo independiente para el engrosamiento de la íntima media carotídea con un OR 5.2 (IC 95%, 2.60-10.4; $p = 0.0001$). Si bien, el grupo sin placa aterosclerótica presentó una mayor prevalencia de fumadores activos, no se observó significancia estadística, por lo que pudo no ser de peso para el resultado final. Los pacientes con placa aterosclerótica presentaron una mayor prevalencia de comorbilidades como son hipertensión arterial y cirrosis

hepática, demostrando una asociación consistente con la presencia de placa aterosclerótica, resultado similar a los obtenidos en estudios previos.

Llama la atención la ausencia de correlación de marcadores de riesgo cardiovascular clásicos como es un perfil lipídico desfavorable (incremento de colesterol, triglicéridos y LDL, con disminución de HDL), presumiblemente relacionado con los niveles reducidos de colesterol comparados con otras poblaciones, como parte de las alteraciones metabólicas asociados a la infección por VHC.³⁷ La presencia de niveles séricos de AST superiores en el grupo con presencia de placa aterosclerótica, puede estar relacionado a una mayor prevalencia de enfermedad hepática avanzada en este grupo. Así como la presencia de tasa de filtrado glomerular menor en este mismo grupo, pudieran condicionar un incremento de riesgo aterosclerótico, resultado similar al obtenido por Yelken *et al.*⁴⁹

El rango de la medición del grosor de íntima media de arteria carótida común fue de 0.49-1.5mm (mediana de 0.62), siendo mayor el grosor presentado en arteria carótida interna proximal con una mediana de 0.76mm (rango 0.46-1.58mm); lo cual se puede relacionar con el método de cuantificación, al ser la proyección con mayor dimensión de tres diferentes mediciones en el sitio previamente mencionado. Se presentó un mayor número de casos con placa aterosclerótica (41.5%) comparada con engrosamiento de íntima media carotideo >1mm, debido a que la definición operacional de la primera variable considera no sólo la medición del grosor del vaso sanguíneo sino las alteraciones en su anatomía y ecotextura. Se realizó análisis univariable entre la carga viral y parámetros bioquímicos de inflamación (proteína C reactiva, fibrinógeno) y mediciones ultrasonográficas (grosor de íntima media carotideo y presencia de placa aterosclerótica); sin presentar significancia estadística, contrastando con resultados de estudios previos. Las relaciones entre carga viral mayor 160,000 UI/mL y tiempo de infección mayor de 24 meses, con la presencia de placa aterosclerótica no demostraron fuerza de asociación. Dentro de las limitantes del presente análisis, se encuentra el reducido tamaño de muestra que condujo a una baja precisión estadística en las medidas de asociación utilizadas; aunado a que la naturaleza transversal del

estudio no nos permitió desentrañar la direccionalidad de nuestros marcadores de riesgo.

En el protocolo inicial se pretendía comparar el riesgo aterosclerótico mediante el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con y sin infección crónica por VHC; y determinar la asociación de las moléculas proinflamatorias (IL-1, IL6, fibrinógeno, proteína C reactiva) con la infección crónica por VHC, mediante un estudio prolectivo transversal. Sin embargo, no se logró reclutar al número necesario de pacientes en el grupo expuesto y en los controles. Aunado a problemas técnicos y logísticos en el procesamiento de las marcadores bioquímicos no tradicionales de inflamación (IL-1 e IL-6), que llevaron a omitirlos en la presentación de resultados y análisis estadístico.

Conclusiones

Hasta el momento no se habían realizado estudios que buscaran establecer asociación entre factores de riesgo aterosclerótico tradicionales y no tradicionales, en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C en nuestra población; siendo el presente trabajo un acercamiento inicial para caracterizarlos. Coincide con reportes previos en donde la edad, hipertensión arterial, cirrosis y deterioro en la función renal se relacionaron con riesgo aterosclerótico. La presencia de carga viral mayor de 160,000 UI/mL y tiempo de infección mayor de 24 meses se asoció con incremento no significativo de presencia de placa aterosclerótica.

Debido a la discordancia de los datos obtenidos con aquellos vertidos en estudios epidemiológicos y prospectivos que han demostrado la asociación consistente entre riesgo aterosclerótico e infección crónica por VHC tanto por marcadores bioquímicos de inflamación y alteraciones en el grosor íntima media carotídeo, se buscará completar el tamaño de muestra y la metodología propuesta en el protocolo inicial.

Bibliografía

1. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries- volumen 3. J Viral Hepat. 2015; 4: 4-20.
2. WHO. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Consultado en: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
3. Secretaria de Salud. Anuarios de morbilidad 1984-2017. Dirección General de Epidemiología. Consultado en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-2017>.
4. Gutierrez JP, Sucilla-Pérez H, Conde-González CJ, Izazola JA, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Disminución de la seroprevalencia de hepatitis C en México: resultados de la Ensanut 2012. Salud Publica Mex 2016; 58: 25-32.
5. Saraswat V, Norris S, de Knecht RJ, Sanchez JF, Sonderup E, Zuckerman E et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries- vol 3. J Viral Hepat. 2015; 4: 6-25.
6. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 2015; 149:1345-1360.
7. Fong IW. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. CMAJ 2000; 163 (1):49-56.
8. Ishizaka N, Ishizaka Y, Yamkado M. Atherosclerosis as a possible extrahepatic manifestation in chronic hepatitis C virus infection. Clin Med Insights Cardiol 2014; 8:1-5.
9. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937-52.

10. Ampuero J, Romero-Gómez M. Assessing cardiovascular risk in hepatitis C: An unmet need. *World J Hepatol* 2015; 7(19): 2214-2219.
11. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (13):3410-3417.
12. Babiker A, Jeudy J, Kligerman S, Khambaty M Shah A et al. Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2017; 5: 343-362.
13. Alyan O, Kac,az F, Ozdemir O, Devci B, Astan R et al. Hepatitis C Infection is Associated With Increased Coronary Artery Atherosclerosis Defined by Modified Reardon Severity Score System. *Circ J* 2008; 72: 1960-1965.
14. Adolfi LE, Restivo L, Gerra B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, et al. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2013; 231:22-26.
15. Barone M, Viggiani MT, Amoruso A, Schiraldi S, Zito A, Devito F, et al. Endothelial dysfunction correlates with liver fibrosis in chronic HCV infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015: 682174.
16. Refieian-Kopaei M, Storki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med* 2014; 5: 927-946.
17. Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, Seidel UK, Möhlenkamp S, Weimar C, et al. Intima-media thickness predicts stroke risk in the Heinz Nixdorf Recall study in association with vascular risk factors, age, and gender. *Atherosclerosis* 2012; 224: 84-89.
18. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796-803.
19. Polak JF, Szkle M, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6:e004612. DOI: 10.1161/JAHA.

20. Bos D, Ikram MA, Elias-Smale SE, Krestin GP, Hofman A, Witteman JC, et al. Calcification in major vessel beds relates to vascular brain disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 2331-2337.
21. Lind L. Flow-mediated vasodilation over five years in the general elderly population and its relation to cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 237:666-670.
22. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12:34.
23. Taylor AJ, Rodriguez AE, Lee JC, Mathew SB, Cassimatis D, Gates D, et al. The relationship between subclinical atherosclerosis and electrocardiographic abnormalities as biomarkers of cardiovascular risk. *Biomarkers* 2008; 13: 496-504.
24. Criqui Mh, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1506-1512.
25. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1991; 11:1245-1249.
26. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for the myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med*. 1999; 340: 14-22.
27. Polak JF, Person SD, Wei GS, Godreau A, Jacobs DR Jr, et al. Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Stroke*. 2010; 41: 9-15.
28. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of

- coronary heart disease. The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1600-1607.
29. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008; 168:1333-1339.
 30. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda Ei, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Association between hepatitis C virus seropositivity, carotid-artery plaque, and intima-media thickening. *Lancet* 2002; 359: 133-135.
 31. Ishizaka Y, Ishizaka N, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Hashimoto H, et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 2003; 67: 26-30 [PMID: 12520147]
 32. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2003; 289: 1245-1246.
 33. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Solazzo V, Soft F, Pratesi G, Pratesi C, Gensini G, Zignego AL. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis* 2007; 39 Suppl 1: S55-S60.
 34. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Arcaro G, Day C. Differences and similarities in early atherosclerosis between patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis B and C. *J Hepatol* 2007; 46: 1126-1132.
 35. Tomiyama H, Arai T, Hirose K, Hori S, Yamamoto Y, Yamashina A. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2003; 166: 401-403.
 36. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Licata A, Marchesini G, Mazzola A, Parrinello G, Novo S, Licata G, Craxì A. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012; 55: 1317-1323
 37. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Lonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis* 2012; 221: 496-502.

38. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godsland I, Coady E, Esmat G, El-Hoseiny M, Abdul-Hamid M, Hughes A, Chaturvedi N. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut* 2010; 59: 1135-1140.
39. Miyajima I, Kawaguchi T, Fukami A, Nagao Y, Adachi H, Sasaki S, et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area. *J Gastroenterol* 2013;48:93-100.
40. Bilora F, Rinaldi R, Boccioletti V, Petrobelli F, Girolami A. Chronic viral hepatitis: a prospective factor against atherosclerosis. A study with echo-color Doppler of the carotid and femoral arteries and the abdominal aorta. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:1001–1004.
41. Bilora F, Campagnolo E, Rinaldi R, Rossato A, Arzenton M, Petrobelli F. Carotid and femoral atherosclerosis in chronic hepatitis C: a 5-year follow-up. *Angiology* 2009;59:717–720.
42. Tien PC, Schneider MF, Cole SR, Cohen MH, Glesby MJ, Lazar J, et al. Association of hepatitis C virus and HIV infection with subclinical atherosclerosis in the women's interagency HIV study. *AIDS* 2009;23:1781–1784.
43. Aslam F, Alam M, Lakkis NM. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis. *Atherosclerosis* 2010;209:340–343.
44. Petta S, Maida M, Macaluso FS, Barbara M, Licata A, Craxì A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology* 2016;150:145–155.e4.
45. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C Virus Infection and the Risk of Coronary Disease. *Clin Infect Dis* 2009. 15;49 (2):225-232.
46. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, et al. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hep* 2012; 19: 271-277.

47. Vassalle C, Masini S, Bianchi F, Zucchelli GC. Evidence for association between hepatitis C virus seropositivity and coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 565-566.
48. Alyan O, Kacmaz F, Ozdemir O, Deveci B, Astan R, Celebi AS, Ilkay E. Hepatitis C infection is associated with increased coronary artery atherosclerosis defined by modified Reardon severity score system. *Circ J* 2008; 72: 1960-1965.
49. Yelken B, Gorgulu N, Caliskan Y, Elitok A, Cimen AO, Yazici H, et al. Association between chronic hepatitis C infection and coronary flow reserve in dialysis patients with failed renal allografts. *Transplant Proc* 2009; 41: 1519-1523.
50. Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2013; 58: 11-15.
51. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, Tarantino L, Spadarella G, Tarantino P, et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 746-754.
52. Liao CC, Su TC, Sung FC, Chou WH, Chen TL. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS One* 2012; 7: e31527
53. Hsu CS, Kao JH, Chao YC, Lin HH, Fan YC, Huang CJ, Tsai PS. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 415-423.
54. He Huang R, Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e81305.
55. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrera B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, Rinaldi L, Santoro A, Li Vigni G, Marrone A. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2013; 231: 22-26.
56. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage

- study. *Lancet* 2006;368:938–945.
57. Guiltinan AM, Kaidarova Z, Custer B, Orland J, Strollo A, Cyrus S, et al. Increased all cause, liver, and cardiac mortality among hepatitis C virus-seropositive blood donors. *Am J Epidemiol* 2008;167:743–750.
58. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-477.
59. El-Khalik AA, Nasr FM, Metwaly AA, Morsy S, Eldamarawy M. Atherosclerosis in chronic hepatitis C virus patients with and without liver cirrhosis. *The Egyptian Heart Journal* 2017; 69:139-147.

Anexos

a) Hoja de recolección de datos

Hoja de recolección de datos del estudio: "Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección crónica por VHC".

Instrucciones de uso:

1. Corroborar que el participante no presente ninguno de los criterios de exclusión los cuales se muestran al reverso del formulario.
2. Antes de iniciar la entrevista, el participante deberá contar con el consentimiento informado debidamente llenado.
3. Llenar con letra molde cada uno de los rubros solicitados, en caso de duda con las variables solicitadas consultar las definiciones operacionales en el reverso.

Ficha de identificación									
Nombre					Fecha				
Edad			Sexo		No. de registro				
Antecedentes personales patológicos									
Talla	cm		Peso	kg	IMC (kg/m ²)	Obesidad (IMC ≥30)	Si	No	
Hipertensión ¹	Si	No	Tabaquismo ²	Activo		Exfumador	IT ³		
Fibrosis hepática	Si (≥12.5 kPa)			No (<12.5 kPa)		Estadio funcional Child-Pugh			
Infección por virus de hepatitis C									
Infección crónica por VHC (>6 meses)	Si	No	Carga viral		UI/mL	Genotipo			
Tiempo de infección:		meses							
Laboratorios generales: Química clínica									
Glucosa sérica	mg/dL		Hemoglobina glucosilada	%		Colesterol total	mg/dL		
Triglicéidos	mg/dL		HDL	mg/dL		LDL	mg/dL		
BT	mg/dL		BD	mg/dL		BI	mg/dL		
Albumina	g/dL		AST	U/L		ALT	U/L		
DHL	U/L		GGT	U/L		FA	U/L		
Creatinina	mg/dL		YFG ⁴	mL/min					
Laboratorios generales: Biometría hemática y tiempos de coagulación									
Hemoglobina	g/dL		Hematocrito	%		VCM	fL		
HCM	pg		RDW	%		Leucocitos			
Neutrófilos			Linfocitos			Plaquetas			
TTP	/ seg		TTPa	/ seg		INR			
Biomarcadores de inflamación									
Ac. úrico	mg/dL		PCR	mg/dL		Fibrinógeno	mg/dL		
IL-1	pg/mL		IL-6	pg/mL					
Imagenología									
Grosor íntima media carotídeo			mm		Engrosamiento de íntima media carotídeo (≥1mm)		Si	No	
Placa aterosclerótica ⁵			Si	No					
Nombre del recolector de datos:									

Abreviaturas: alanina aminotransferasa (ALT), amplitud de distribución eritrocitaria (RDW, por sus siglas en inglés), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), bilirrubina total

Anverso

(BT), DHL (dehidrogenasa láctica), fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamilo transferasa, (GGT), hemoglobina corpuscular media (HCM), índice de masa corporal (IMC), índice normalizado interaccional (INR, por sus siglas en inglés), índice tabáquico (IT), interleucina (IL), proteína C reactiva (PCR), tasa de filtrado glomerular (TFG), tiempo de tromboelastina parcial (TTP), tiempo de tromboelastina parcial activado (TTPa), volumen corpuscular medio (VCM).

Definiciones operacionales:

1. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, o aquellos pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.
2. Tabaquismo: consumo de tabaco interrogado por interrogatorio mediante entrevista. Se clasificará como: a) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y b) Activo.
3. Índice tabáquico: cantidad consumida en paquetes/año calculada mediante la fórmula: (número de cigarrillos al día* años de fumador)/20.
4. Tasa de filtrado glomerular calculada de acuerdo a fórmula Cockcroft-Gault mediante la aplicación proporcionada.
5. Placa aterosclerótica: aquella imagen ultrasonografía en donde se cumplan dos de tres criterios: a) engrosamiento anormal de la pared > 1.5 mm, b) forma anormal (protrusión dentro del lumen, pérdida de alineación con el límite de la pared arterial adyacente), c) textura anormal (hiperecogenicidad comparada con estructuras adyacentes).

Criterios de exclusión:

- I. Pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C que han recibido tratamiento antiviral al menos doce meses previos de su inclusión al estudio.
- II. Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto al miocardio, angina inestable, historia de cirugía de bypass de arterias coronarias, angioplastia coronaria transluminal percutánea, insuficiencia cardíaca congestiva, fibrilación auricular, enfermedad vascular cerebral).
- III. Pacientes con infección concomitante con virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B (definido como antígeno de superficie para VHB positivo) u otros virus hepatotropos.
- IV. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus definido como dos determinaciones de glucosa sérica en ayuno ≥ 126 mg/dL o una determinación ≥ 200 mg/dL con síntomas clásicos de hiperglucemia, hemoglobina glucosilada $> 6.5\%$ o uso de hipoglucemiantes orales y/o insulina a su inclusión en el estudio.
- V. Pacientes portadores de insuficiencia renal estadio IV-V de la KDIGO (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1.73 m²).
- VI. Pacientes con otras causas de enfermedad hepática enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólico-genéticas, otras infecciones, inducida por drogas o lesiones de parénquima hepático ocupantes de espacio.
- VII. Pacientes con consumo significativo de alcohol definido como ≥ 20 (30) g/día para hombres y ≥ 10 (20) g/día para mujeres.
- VIII. Mujeres embarazadas o en lactancia.]

Si usted tiene dudas o preguntas sobre el formato de recolección de datos, solicitar información referente al responsable del protocolo de investigación a los teléfonos 311 138 3497, o al correo electrónico enciso.envin@gmail.com.

Reverse

b) Abreviaturas en orden alfabético

Ácido ribonucleico (ARN)

Antivirales de acción directa (AAD)

Arteria carotídea común (ACC)

Arteria carotídea proximal interna (ACI)

Calcio de arterias coronarias (CAC)

Enfermedad aterosclerótica coronaria (EAC)

Enfermedad cardiovascular (ECV)

Enfermedad vascular cerebral (EVC)

Factor de necrosis tumoral (TNF)

Grosor intima media carotídeo (GIM)

Hazard ratio (HR)

Interleucina (IL)

Intervalo de confianza (IC)

Linfocitos T colaboradores (Th)

Lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Organización mundial de la Salud (OMS)

Proteína C reactiva (PCR)

Respuesta virológica sostenida (RVS)

Riesgo cardiovascular (RCV)

Substratos del receptor de insulina (SRI)

Velocidad de la onda de pulso (VOP)

Virus de hepatitis C (VHC)

c) Escala Child-Pugh

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina total (mg/dL)	<2 (<34)	2-3 (34-50)	>3 (>50)
Albúmina sérica (g/L)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.71-2.2	>2.2
Ascitis	Ausente	Suprimida con fármacos	Refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con fármacos)	Grado III-IV (o refractaria)

Clasificación utilizando el puntaje de la escala.

Puntos	Clase	Supervivencia a un año	Supervivencia a dos años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

d) Carta de Consentimiento informado



Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI
Servicio de Gastroenterología
Servicio de Medicina Interna



Carta de Consentimiento informado para la participación en protocolos de investigación.

Nombre del estudio: "Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección crónica por VHC".

Patrocinador externo: No aplica.

Lugar y Fecha: Ciudad de México a _____

Número de registro: _____

Por medio del presente documento, se le hace una invitación a participar en el estudio de investigación "Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con infección crónica por VHC" dirigido parte del Servicio de Gastroenterología (Dra. ~~Aleida~~ Aleida Bautista) y el servicio de Medicina Interna (Dr. Juan Carlos Anda y Dr. Saúl Enciso) del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI para los derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Le recordamos que su participación en este estudio es voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y realice las preguntas necesarias para aclarar sus dudas antes de decidir si desea o no participar. Consideramos que los resultados de esta investigación permitirán generar estrategias de prevención de enfermedades cardiovasculares en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C.

Justificación y objetivo del estudio:

El virus de hepatitis C es una infección que además de afectar al hígado puede tener efectos en otros órganos relacionados. Hay muchas teorías de la relación de este tipo de infecciones con enfermedades cardiovasculares y acumulación anormal de grasa en las arterias (placas de ateroma). El propósito de este estudio es investigar la relación que existe entre la infección crónica por virus de hepatitis C y la aterosclerosis (placas de grasa en las arterias). Elemento que ha demostrado ser un factor relacionado a enfermedades del corazón a lo largo del tiempo.

Procedimientos.

Si usted acepta participar, le pediremos que realice lo siguiente:

1. Responder un cuestionario.

Se realizará mediante una entrevista con personal calificado de nuestra unidad, dentro de las instalaciones del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI, en donde deberá contestar preguntas sobre su estilo de vida, factores de riesgo para enfermedades crónico degenerativas y así como su medicación; además de

realizar medición de peso, talla y cifras de tensión arterial. Además de proporcionar datos personales para su localización en caso de no contar con la información completa en la presente entrevista. El completar el presente cuestionario le tomará algunos minutos.

2. Participación en estudios de laboratorio y gabinete.

Se realizará toma de muestra sanguínea (aproximadamente cinco tubos de 3 mililitros) para realizar los estudios que se mencionan a continuación. Las muestras de serán obtenidas entre las 07:00 horas y 08:00 horas días posteriores a la realización de la entrevista y de acuerdo a la fecha otorgada por el laboratorio de nuestra unidad, y deberá contar con al menos 8 horas de ayuno, esto es, no comer nada en las últimas 8 horas antes de su cita. La toma de muestra la realizará el personal altamente calificado del laboratorio. La evaluación de laboratorio que se realizará en todos los pacientes incluye biometría hemática completa, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL), pruebas de funcionamiento hepático (aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, albúmina, bilirrubina total), índice internacional normalizado (INR), glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, ácido úrico, fibrinógeno, proteína C reactiva de alta sensibilidad, citosinas (IL-1, IL-6), ARN sérico para VHC y determinación de genotipo para VHC.

Se realizará además estudio de ultrasonido de su cuello de ambos lados con el fin de medir la presencia de placas de grasa (ateroescleróticas) en las arterias de su cuello. Acudirá el día y hora programado con antelación al servicio de imagenología del Hospital de Especialidades UMAE Siglo XXI, en donde se le realizará el estudio con el ultrasonido en ambos lados de su cuello, el cual no demorará más de 30 minutos, es importante recordar que es un estudio no invasivo y que no genera riesgo para su salud, ni molestia alguna.

Posibles riesgos y molestias.

- La entrevista, medición de presión arterial, toma de peso, talla y medidas de su cuerpo no le ocasionará molestia alguna.
- Para la toma de muestras sanguíneas lo realizará un experto del laboratorio del hospital, con experiencia en la punción de venas y en la obtención de muestras sanguíneas. Por lo que la molestia se limita al dolor provocado por el piquete y la compresión del sitio posteriormente.

Beneficios de participar en el estudio.

No hay un beneficio directo para usted. Su atención médica continuará de forma habitual. No obstante, la información arrojada servirá para mejorar en lo subsecuente la atención de los pacientes como usted que padecen infección por Virus de hepatitis C.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento.

Como la mayor parte de los estudios solicitados forman parte del seguimiento en la clínica de hepatitis, los resultados servirán para continuar el tratamiento y mejorar sus condiciones generales de atención a la salud.

Participación y retiro.

Recuerde que su participación es voluntaria. Si usted decide no participar, esto no afectará su derecho a los servicios de salud u otras prestaciones que recibe en el IMSS. Si de forma inicial desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. La no participación o el abandono del estudio en cualquier momento no resultará en la sanción o pérdida de los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del mismo.

Confidencialidad.

Sólo el equipo de investigadores responsables del proyecto tendrá acceso a la información de los datos personales proporcionados. La información de sus estudio de laboratorio y ultrasonido quedará a su disposición en el expediente tanto físico como electrónico de nuestra unidad para su disposición.

Cuando los resultados del este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Sus datos personales estarán protegidos en todo momento, para ello su identidad, su nombre y toda la información que pudiera ser utilizada para identificarlo no estará vinculada con la información que nos proporcione en los cuestionarios y con los estudio de gabinete, ya que se le asignará un número de participante para identificar sus datos, y se utilizará ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos. Guardaremos toda su información en bases de datos seguras que estarán protegidas por una clave de acceso.

_____ Autorizo que se tomen las muestras sanguíneas.

_____ Si Autorizo que se tomen las muestras sanguíneas para este estudio.

Contactos para cualquier duda del estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre el estudio de investigación puede comunicarse con los médicos responsables del proyecto de investigación: Dr. Juan Carlos Anda Garay, jefatura de Medicina Interna, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, 4º piso. Teléfono 56-27-69-09. Email: juan.andag@imss.gob.mx ó con el Dr. Saúl Enciso, Servicio de Medicina Interna del mismo hospital ubicado en el cuarto piso del edificio del Bloque B, al teléfono (311) 138 3497 y al correo enciso.ervin@gmail.com.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos (55) 5627 6900 Ext. 21216, de 9 a 16 horas; o si así lo prefiere al correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx . La

Comisión de Ética se encuentra ubicada en el edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, UMAE Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, CP 06725, México CDMX.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas ellas han sido respondidas a mi satisfacción. Se me ha proporcionado una copia de este formato. Al firmar, estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma del participante
(o representante legal)

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio.

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento.

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma de testigo 1

Parentesco con el participante

Nombre y firma de testigo 2

Parentesco con el participante