UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

“PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DRA. VALIA TLETZALLI CALDERÓN SOSA

ASESOR DE TESIS

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

MÉXICO DF **2014**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

_____

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de División de Educación en Salud

_____

Dr. Francisco López Fuerte.

Titular del Curso de Gastroenterología

_____

Dra. Valia Tletzalli Calderón Sosa

Residente de Tercer año de Gastroenterología

No. Registro Definitivo de Protocolo: F-2013-3501-52

ÍNDICE

TEMA PAG.

Resumen Español…….. 3
Resumen Inglés…….. 4
Antecedentes……. 5
Material y métodos…….. 11
Análisis estadístico…….. 12
Resultados…… 13
Discusión…….. 20
Conclusiones…… 23
Bibliografía…… 24
Anexo..... 26

RESUMEN

Título: Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo asociados en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C del servicio de gastroenterología del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y Método: Estudio transversal, analítico, observacional, retrospectivo, realizado en el servicio de Gastroenterología, UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret". Incluyó 79 pacientes con infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC) entre Enero de 2011 a Diciembre del mismo año. Documentamos el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) plasmado en el expediente, así como la información relacionada con los factores de riesgo. Análisis Estadístico: Para las características de los pacientes se utilizó la prueba de X^2, se realizó análisis multivariado para determinar variables de confusión y los resultados estadísticamente significativos fueron aquellos con $p< 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 79 pacientes, 35 hombres y 44 mujeres, el promedio de edad fue de 47.38 años, todos ellos con positividad a anticuerpos antiVHC, con pruebas confirmatorias para viremia mediante RT-PCR. La prevalencia global de DM2 fue de 6.3%. En el análisis bivariado se encontró que el sexo masculino se encuentra asociado con un exceso de riesgo de 27% comparado con las mujeres. En el análisis multivariado la variable alcoholismo se encuentra fuertemente asociada con la aparición de DM2, hasta con 21.7 veces de riesgo, con una p no significativa.

Conclusiones: La DM2 no fue altamente prevalente como se esperaba entre pacientes con infección crónica por VHC.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, hepatitis C, hígado

ABSTRACT

Title: Prevalence of type 2 diabetes mellitus, associated with risk factors in chronic hepatitis C virus gastroenterology service patients from La Raza National Medical Center.

Methods: Cross-sectional, analytical, observational, retrospective, Gastroenterology service, UMAE "Dr. Antonio Fraga Mouret ". Included 79 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) from January to December 2011. It was documented in the hospital records the diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM2), in addition information regarding risk factors. Statistical Analysis: For patients with characteristics , it was used X^2 test, multivariate analysis was performed to determine confounders and statistically significant results were those with $p < 0.05$.
Results: We included 79 patients, average age 47.38. They were 35 men and 44 women, all with positive anti-HCV antibodies they had confirmatory tests for viremia by RT-PCR. The overall prevalence of DM2 was 6.3%. In bivariate analysis found that male gender is associated with an excess risk of 27% compared to women. In multivariate analysis the variable alcoholism is strongly associated with the onset of DM2, up to 21.7 times risk, with a nonsignificant p.
Conclusions: T2DM was not as expected highly prevalent among patients with chronic HCV infection.

Keywords: diabetes mellitus type 2, hepatitis C, liver

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La diabetes mellitus (DM) y la hepatopatía crónica son altamente prevalentes en México, representaron la primera y cuarta causa de mortalidad general en el año 2008, respectivamente.[1] La relación entre varias hepatopatías y la alteración en el metabolismo de la glucosa ha sido reconocida desde la antigüedad en la medicina.[2] Actualmente también se ha demostrado esta asociación, con implicaciones clínicas en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.[3] Cerca del 40% de los pacientes con infección por virus de hepatitis C (VHC) cursan con manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad. Parece que esta relación va más allá de la mera lesión hepática como se planteó inicialmente, ya que la infección crónica por VHC implica un estado de inflamación sistémica que conduce a resistencia a la insulina periférica. Además, el VHC puede infectar las células β-pancreáticas y, potencialmente, afectar a su función endocrina.[4] De acuerdo con los datos más recientes, la prevalencia de diabetes mellitus en pacientes mexicanos adultos es de 14.4%.[5] La prevalencia de casos confirmados de infección por VHC en México se estima en <1%.[6] Sorprendentemente, los datos de la asociación de la infección por el VHC con Diabetes tipo 2 en México son escasos.[7]

La Diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.[8]

Se considera un problema de salud pública a nivel mundial el aumento de las personas afectadas por diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y esta se debe a varios factores: El crecimiento de la población, el envejecimiento de la población, la diabetes es más común en personas mayores; sin embargo debido a diferencias demográficas, en países desarrollados la diabetes predomina en sujetos mayores de 60 años y en los países en vías de desarrollo la edad está entre los 40 y 60 años, la urbanización, asociada a cambios alimentarios y un estilo de vida más sedentario, la epidemia de obesidad, derivada de mayor prosperidad y reducción de la actividad física. Se estima

que existen, en el mundo, 170 millones de personas afectadas por diabetes mellitus, cifra que se duplicará para el año 2030.[9]

América Latina no es la excepción, estimándose que de 13.3 millones de pacientes con diabetes en el año 2000 esta cifra aumentará a 33 millones aproximadamente para el año 2030, lo que representa un incremento de 148%. En el caso de México, se estima que de 6.8 millones de afectados aumentará a 11.9 millones con un incremento del 175%.[10]

Para el diagnóstico de DM2 se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios: 1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso. 2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l). En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas. 3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).[11]

Los ensayos controlados con puntos finales de respuesta viral sostenida han demostrado de manera concluyente que el tratamiento de resistencia a la insulina antes de iniciar tratamiento con interferón pegilado es eficaz basado en la mejora de la respuesta viral sostenida. Dada la asociación de resistencia a la insulina con la progresión de fibrosis, es lógico evaluar la resistencia a la insulina en los pacientes con infección crónica por VHC.[12]

El tratamiento de la infección por VHC utilizando interferón pegilado / ribavirina puede mejorar la resistencia a la insulina y reducir el riesgo de alteraciones en la glucosa. La eficacia del tratamiento antiviral puede disminuir en pacientes con resistencia a la insulina con infección por VHC y los cambios en el estilo de vida así como los agentes sensibilizadores a la insulina pueden aumentar las tasas de respuesta viral sostenida.[13]

Segùn un artículo reciente se estima que el 3% de la población mundial se encuentra infectada por el VHC y existen mas de 200 millones de portadores y su prevalencia varía entre 0.5-2%. Se observa en todas las edades pero principalmente en adultos jóvenes. La prevalencia es mayor en el grupo etáreo de 30 a 49 años, es mayor en hombres que en mujeres con 2.5% y 1.2 % respectivamente. La vía de contagio más común es por vía sanguínea en el 64 a 72%, en un 2.5% por drogas intravenosas. Citando al Dr. Kershenobich en dicho artículo, los factores de riesgo identificados fueron trasfusiones sanguíneas, procedimientos dentales, uso de drogas intravenosas, tatuajes y acupuntura entre otros. Identificándose el Genotipo 1 en un 70.36% de los pacientes, Genotipo 2 en 21.77%, Genotipo 3 en 7.18% y Genotipo 4 en un 0.3%. El Genotipo 1b fue el más común en México en un 32 a 41%.[14]

Cabe destacar que, a pesar de que las dos enfermedades mencionadas tienen una prevalencia considerable, los datos de la prevalencia de DM2 y factores de riesgo en pacientes con infección crónica por VHC son escasos.[15]

Se conoce que la infección crónica por VHC se encuentra fuertemente asociada con la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus. El coactivador transcripcional 1 α (PGC-1α) de los receptores gamma activadores de la proliferación de peroxisomas (PPARγ), es un co-activador transcripcional implicado en la iniciación de la gluconeogénesis en el hígado. El aumento de la expresión hepática de PGC-1α ha sido implicado en la resistencia a la insulina.

En un estudio se investigó la modulación de los niveles de PGC-1α tras la infección por VHC con resistencia a la insulina hepática asociada a la misma.

En dicho estudio, como parte de los métodos, los genomas de VHC se expresaron en células de hepatoma, seguido por un análisis de PGC-1α y niveles de gluconeogénesis. El PGC-1 α se indujo en células infectadas por el VHC, acompañàndose por una elevada expresión del gen de la gluconeogénesis, glucosa-6 fosfatasa (G6Pasa) y aumento de la producción de glucosa. La inducción de la gluconeogénesis es VHC dependiente, ya que el tratamiento con interferón suprime PGC-1α y la elevación G6Pasa y disminuye la producción de glucosa. Por otra parte, la disminución de PGC-1α resultó en

una reducción significativa de los niveles de G6Pasa en células replicón de VHC, enfatizando el papel central de PGC-1α en la respuesta gluconeogénica exagerada en pacientes con VHC. El tratamiento de células replicón de VHC con el antioxidante N-acetilcisteína resultó en una reducción de niveles de PGC-1α, lo que sugiere que el estrés oxidativo inducido por el VHC promueve una sobreregulación de PGC-1α. También se evaluaron los niveles ARN de PGC-1α y G6Pasa, encontrándose que estos fueron significativamente elevados en muestras hepáticas de pacientes con VHC. Así pues, PGC-1α se induce fuertemente después de la infección por VHC, lo que resulta en una respuesta gluconeogénica sobreregulada, por lo cual PGC-1α es un objetivo molecular potencial para el tratamiento de la resistencia a la insulina asociada a VHC.[16]

En un metaanálisis se investigò la asociación entre la infección por virus de la hepatitis C y diabetes mellitus tipo 2; a través de una búsqueda electrónica se identificaron estudios que evaluaban dicha relación. Al análisis de sensibilidad 3 estudios prospectivos indicaron que los pacientes infectados con VHC tenían un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los controles no infectados. Entre los pacientes infectados con hepatitis C, los hombres (OR: 1.26, IC del 95%: 1.03 a 1.54) y pacientes mayores de 40 años de edad (OR: 7.39, IC del 95%: 3.82 a 9.38) tuvieron un aumento en la frecuencia de diabetes mellitus tipo 2.[17]

Cuando se detecta diabetes mellitus tipo 2 de forma concomitante parece acelerar el curso de la infección crónica por VHC y puede influir en la respuesta al tratamiento antiviral. Hasta la fecha hay muy pocos estudios que abordan la cuestión de si el desarrollo de la diabetes mellitus durante el curso de la infección crónica por VHC reduce la sobrevida o aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular y otros eventos relacionados con el hígado. El VHC interfiere con el metabolismo de la glucosa independientemente de la edad y etapa de la enfermedad hepática, pero es en la etapa de cirrosis cuando múltiples factores contribuyen a la resistencia a la insulina y puede prevalecer y enmascarar el efecto relacionado con VHC. Si el virus de hepatitis C está directamente involucrado en el desarrollo de la resistencia a la insulina y la DM2, es razonable la hipótesis de que su aclaramiento puede dar lugar a una

disminución paralela en el riesgo de incidencia de DM2. Se ha reportado una reducción significativa de la incidencia de DM2 entre los pacientes con respuesta viral sostenida; en ese contexto se realizó en Italia un estudio retrospectivo de 309 pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. Se evaluó la incidencia de eventos relacionados con el hígado (En pacientes con insuficiencia hepática si cumplían con criterios tales como ascitis, hemorragia variceal, ictericia, encefalopatía hepática) y diabetes (Enfermedad arterial coronaria, retinopatía, nefropatía y enfermedad arterial periférica) así como la mortalidad a través de un seguimiento medio de 11.02 ± 4.9 años. Se observó que 50 pacientes (16%) con infección crónica por VHC tenían diabetes mellitus. Los diabéticos mostraron un número superior de eventos relacionados con el hígado y diabetes con respecto a los no diabéticos (10% vs 1.5%, p = 0.006; 18% vs 5.7%, p = 0.007 respectivamente) con una mortalidad de 14% frente a 1.5% (p = 0.0003). La cirrosis hepática (p = 0.002) y la respuesta viral no sostenida (p = 0.01) fueron factores de riesgo independiente para eventos relacionados con el hígado; la diabetes mellitus (p= 0.01) y la hipertensión (p = 0.0017) fueron factores independientes para eventos relacionados con diabetes.

El resultado a largo plazo en pacientes con hepatitis C crónica y diabetes mellitus tipo 2 tratados con interferón-Ribavirina es poco claro y por dicho estudio se puede concluir que en los pacientes con infección crónica por hepatitis C, la comorbilidad con diabetes mellitus se asocia con una mayor tasa de mortalidad, así como con una mayor incidencia de eventos relacionados con el hígado y diabetes.[18]

Dada la poca información de la prevalencia de DM2 y factores de riesgo asociados en pacientes con infección crónica por VHC, la cantidad de pacientes a la alza con dicha infección, las implicaciones directamente relacionadas en evolución de la enfermedad, tratamiento y pronóstico, y dado que hay escasa información realizada en población mexicana, por lo antes comentado hemos decidido llevar a cabo el estudio. Nuestro objetivo primario fue conocer la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y factores de riesgo asociados en los pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. Nuestros objetivos secundarios incluyeron conocer si la diabetes es más

frecuente en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C con enfermedad hepática avanzada que en compensados, conocer si los pacientes con DM2 son más añosos que aquellos sin diabetes en los pacientes con infección crónica por VHC y conocer si los pacientes con diagnòstico de DM2 y con infección crónica por VHC que recibieron interferón y ribavirina experimentaron respuesta virológica sostenida (RVS).

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio transversal, analítico, observacional y retrospectivo que incluyó a pacientes adultos, captados en la Clínica de Hepatitis del Departamento Clínico de Gastroenterología, UMAE “Dr. Antonio Fraga Mouret”, seleccionados por método no probabilístico del registro de pacientes con hepatitis C crónica, entre Enero a Diciembre del año 2011.

El objetivo primario fue conocer si la diabetes es más frecuente en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. El objetivo secundario fue determinar si la edad, género, IMC, historia familiar de diabetes, ingesta de alcohol, carga viral y genotipo influyen en la aparición de DM2 en pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C. Se procedió a la búsqueda de los expedientes médicos de los pacientes elegidos, en el Servicio de Archivo Clínico; se recabaron en hoja de recolección de datos las variables demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de infección crónica por VHC que cumplían con los criterios de inclusión. Se obtuvieron datos como son edad, género, diagnóstico establecido, índice de masa corporal, síndrome metabólico, historia familiar de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, así como el consumo de alcohol y tabaco. Asimismo se realizó búsqueda del genotipo, carga viral de VHC y respuesta al tratamiento farmacológico con Interferón Pegilado-Rivabirina. Se confirmó el diagnóstico de DM2 en aquellos pacientes que contaran con dos determinaciones de cifras de glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl, documentadas en el expediente médico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Edad entre 18 y 60 años, sexo femenino o masculino, paciente con diagnóstico realizado por el servicio de Gastroenterología de infección crónica por VHC (Por lo menos 6 meses de evolución), pacientes con positividad a anticuerpos antiVHC, con pruebas confirmatorias para viremia mediante PCR.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con carcinoma hepatocelular y pacientes con otra hepatopatía diferente a infección crónica por VHC.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: Información incompleta o inadecuada para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó el tamaño de muestra con fórmula para prevalencias en una población finita, alcanzándose 54 pacientes, más el 10% de perdidas, obteniéndose un total de 60 pacientes.

Se realizó análisis descriptivo de la información mediante frecuencias absolutas y relativas (para variables discretas) con promedio ± error estándar (para variables numéricas).

Análisis estadístico univariado: Verificación de datos, análisis exploratorio, frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. La prueba de Chi-cuadrada se utilizó para variables nominales.

Análisis estadístico bivariado: Cálculo de prevalencias global por grupo de edad, sexo y los intervalos de confianza al 95%, valor alfa al 0.05. Para valorar asociación la prueba de Ji de MH, con valor alfa al 0.05. La medida de efecto: Razón de momios de la prevalencia con IC al 95%, valor alfa al 0.05.

Análisis estadístico multivariado: Regresión logística no condicional, para determinar el modelo que explique mejor la asociación entre las variables.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

El análisis se llevó a cabo utilizando el programa estadístico SPSS 19.0.

RESULTADOS

Se obtuvieron 79 pacientes con infección crónica por VHC, de estos el 55.7% (44/79) de la población estudiada corresponde a mujeres, seguido por el 44.3% (35/79) de hombres, la media de edad 47.38 años, con un mìnimo de 27 y un máximo de 68 años de edad.

Para la variable IMC el 40.9% (18/44) de las mujeres se clasificaron con peso normal, seguido por el 27.3% (12/44) con sobrepeso y en hombres el 34.3% (12/35) fue clasificado con peso normal, seguido por sobrepeso y obesidad grado I ambos con 28.6% (10/35).

El 31.4% (11/35) de la población masculina contó con el antecedente de alcoholismo a diferencia de las mujeres con 20.5% (9/44). Para la variable tabaquismo el 40% (14/35) de los hombres refirió consumir cigarrillos a diferencia de las mujeres con 20.5% (9/44) (Tabla 1).

Análisis Univariado

Tabla 1. Características de la población en estudio de VHC 2011.

Variable N 79	Hombres n (%)	Mujeres n (%)
Sexo	35 (44.3)	44 (55.7)
Edad		
25 a 35 años	8 (22.9)	2 (4.5)
36 a 45 años	16 (45.7)	9 (20.5)
46 a 55 años	8 (22.9)	17 (38.6)
56 a 65 años	2 (5.7)	15 (34.1)
66 y mas	1 (2.9)	1 (2.3)
IMC		
Bajo Peso	1 (2.9)	0
Normal	12 (34.3)	18 (40.9)
Sobrepeso	10 (28.6)	12 (27.3)
Obesidad Grado I	10 (28.6)	9 (20.5)
Obesidad Grado II	1 (2.9)	4 (9.1)
Obesidad Grado III	1 (2.9)	1 (2.3)
Alcoholismo		
Si	11 (31.4)	9 (20.5)
No	24 (68.6)	35 (79.5)
Tabaquismo		
Si	14 (40.0)	9 (20.5)
No	21 (60.0)	35 (79.5)

Respecto al genotipo de VHC en la población total, se encontró que el 48.5% (17/35) de los hombres comparado con 38.6% (17/44) en las mujeres presentaron genotipo 1b y el 54.5% de las mujeres tenían genotipo 1a. En la variable carga viral el 68.6% (24/35) de los hombres presentó resultados compatibles con carga viral baja comparado con el 93.2% (31/44) de las mujeres antes de recibir tratamiento (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la población en estudio con VHC antes de recibir Tratamiento 2011.

Variable **N 79**	**Hombres n (%) 35**	**Mujeres n (%) 44**
Genotipo		
1a	14 (40)	24 (54.5)
1b	17 (48.5)	17 (38.6)
2a	4 (11.4)	0
3a	0	3(6.82)
Carga Viral		
Baja	24 (68.6)	41 (93.2)
Alta	11 (31.4)	3 (6.8)

El tratamiento a base de INF alfa 2a se presentó con más frecuencia en los varones en 80.0% (28/35) comparado con el 70.5% (31/44) de las mujeres, por otro lado la NR ocurrió en el 51.4% (18/35) y en el 50.0% (22/44) de hombres y mujeres respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Características del Tratamiento en la población en estudio de VHC 2011.

Variable **N 79**	**Hombres n (%) 35**	**Mujeres n (%) 44**
Interferon		
IFN alfa 2a	28 (80.0)	31 (70.5)
IFN alfa 2b	7 (20.0)	13 (29.5)
Dosis Ribavirina		
1000 mg	21 (60.0)	37 (84.0)
1200 mg	14 (40.0)	7 (15.9)
Respuesta al Tratamiento		
RVS	10 (28.6)	13(29.5)
NR	18(51.4)	22(50.0)
No Termino Tx	1(2.9)	3(2.3)
No Recibió Tx	0	1(1.3)
Perdidos	6(17.1)	5(11.4)

En RVS (Respuesta Viral Sostenida) en 11 pacientes no se corroboraron los datos.

La prevalencia global de DM2 en pacientes con infección crónica por VHC antes de recibir tratamiento fue de 6.3%, durante y después de recibir tratamiento del 10.1% y 11.4% respectivamente (Tabla 4).

Tabla 4. Prevalencia de DM2 en Pacientes sin /con Tratamiento para VHC 2011.

N 79			
Prevalencia de DM2	**Prevalencia hombres**	**Prevalencia mujeres**	**Prevalencia global**
DM2 Antes del TX	8.6%	4.5%	6.3%
DM2 Durante el TX	14.3%	6.8%	10.1%
DM2 Después del TX	14.3%	9.1%	11.4%

La prevalencia de DM2 en pacientes en protocolo de estudio y manejo de VHC fue de 4.5%, con una ocurrencia para cada sexo de 5.7% y 4.5% para los hombres y mujeres respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Prevalencia de DM2 en Pacientes con Diagnostico de VHC 2011.

N 79	**35**	**44**	
Prevalencia de DM2	**Prevalencia hombres**	**Prevalencia mujeres**	**Prevalencia global**
Sin Diagnostico de VHC	8.6%	4.5%	6.3%
Con Diagnóstico de VHC	5.7%	4.5%	4.5%
Prevalencia Global	6.3%	5.0%	11.4%

En la tabla 6 muestra el análisis Bivariado observándose para el sexo masculino una RMP de 1.27 con $IC^{95\%}$ 0.170 a 9.521 y *p* 0.81 comparado con las mujeres. Para la variable HAS la RMP fue de 2.4 con $IC^{95\%}$ 0.23 a 26.09 y *p* 0.45, el Síndrome Metabólico RMP de 4.36 $IC^{95\%}$ 0.56 a 33.65 y *p* de 0.13. Los antecedentes heredofamiliares de DM2 con RPM de 5.04 con $IC^{95\%}$ de 0.50 a 50.78 con *p* de 0.13.

La variable alcoholismo presenta una RPM de 10.24 con $IC^{95\%}$ de 1.00 a 104.86 con *p* de 0.02, de igual manera el tabaquismo presentó una RMP de 2.57 con IC95% de 0.34 a 19.46 con *p* de 0.35.

La RMP para carga viral baja en pacientes con DM2 fue de 0.63 con $IC^{95\%}$ 0.06 a 6.54 con *p* de 0.70.

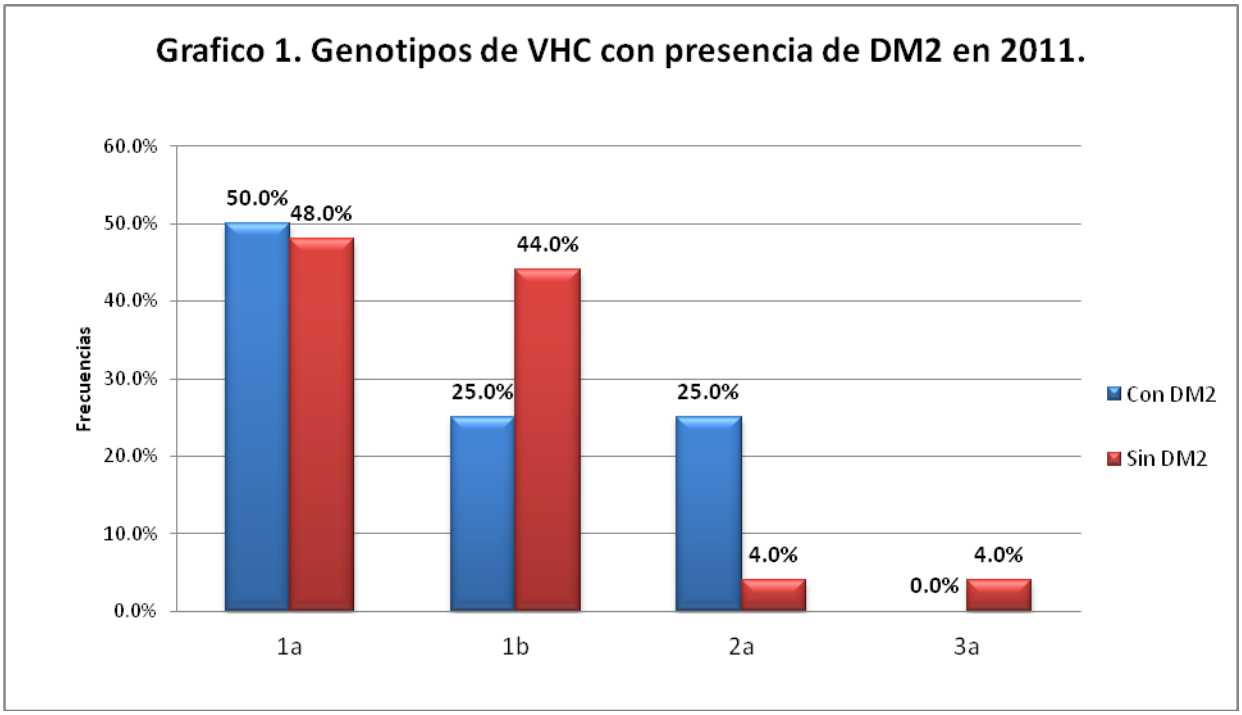
Análisis Bivariado

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a la presencia de DM2 en Pacientes con Diagnostico de VHC. 2011

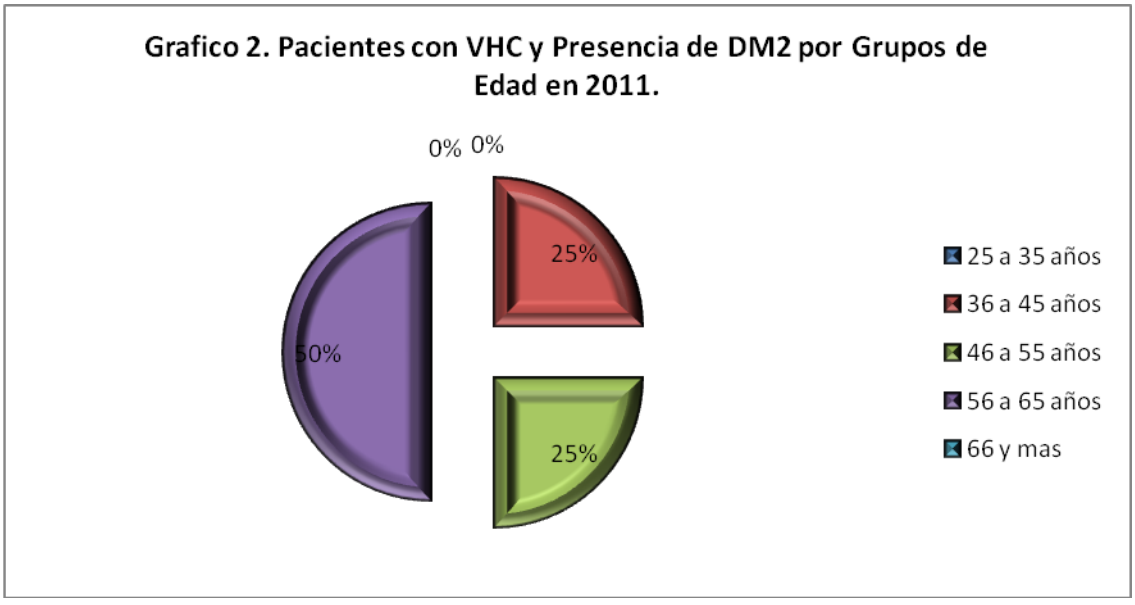
Variable	RMP	IC 95%		X^2	*p*
Sexo		**Inferior**	**Superior**		
Femenino	1				
Masculino	1.273	0.170	9.521	0.06	0.81
Comorbilidad					
Sin comorbilidad	1				
HAS	2.44	0.23	26.09	0.58	0.45
Cirrosis	1.75	0.17	18.27	0.22	0.64
Sx Metabolico	4.36	0.56	33.65	2.31	0.13
Antecedentes Familiares					
Sin antecedentes	1				
Con antecedentes	5.04	0.50	50.78	2.26	0.13
Adicciones					
Sin Adicciones	1				
Alcoholismo	10.24	1.00	104.86	5.50	0.02
Tabaquismo	2.57	0.34	19.46	0.89	0.35
Carga Viral					
Alta	1				
Baja	0.63	0.06	6.54	0.15	0.70

X^2 Prueba de Chi-cuadrada, P< 0.05, Razón de Momios de Prevalencia (RMP)

El grafico 1, muestra la relación de genotipos virales comparados por pacientes con diagnostico de DM2 adquirida durante el protocolo de estudio para VHC, con 1a en un 50%, seguido por 1b y 2a con 25% para ambos.

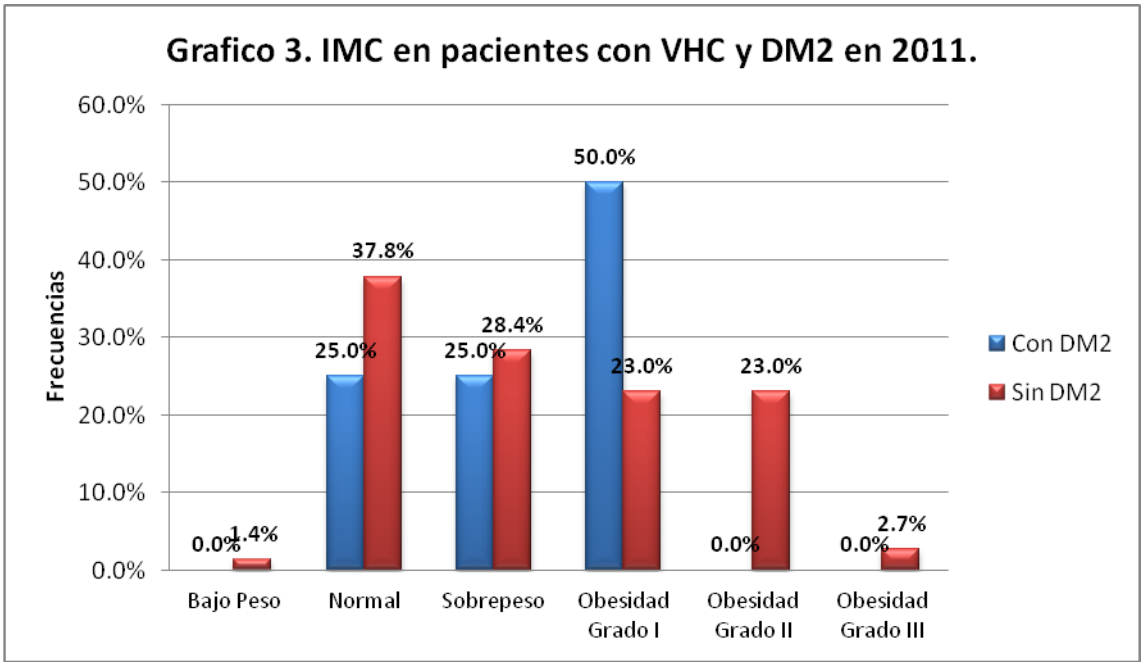


El gráfico 2 muestra que la frecuencia de DM2 en pacientes con protocolo de estudio y tratamiento para infección crónica por VHC , es de 50% en pacientes con grupos de edad de 56 a 65 años, seguida por los grupos de 36 a 45 años y de 46 a 55 años, con un 25% para ambos.



En el gráfico 3 se muestra que la DM2 se presenta con mayor ocurrencia en los pacientes con obesidad grado 1 hasta en un 50%, seguidos por los de

sobrepeso y los de peso normal. Todos ellos durante el protocolo de estudio para VHC.



En el análisis multivariado la variable alcoholismo muestra una RMP de 21.7 con $IC^{95\%}$ de 0.41 a 1164.58 y *p* de 0.13. Así como la variable síndrome metabólico con RMP de 1.83 con $IC^{95\%}$ de 0.08 a 42.75 con p de 0.71, hipertensión arterial sistémica con RMP 1.50 con $IC^{95\%}$ 0.06 a 37.12 y *p* de 0.58.

Consumo de tabaco y cirrosis hepática con RMP de 0.19 con $IC^{95\%}$ 0.0 a 7.46 con p de 0.38 y RMP 0.62 con $IC^{95\%}$ 0.03 a 14.81 y *p* 0.77 respectivamente.

La variable de antecedente familiar presenta un RMP de 1.62 con $IC^{95\%}$ de 0.06 a 42.05 con *p* 0.77 (Tabla 7).

Tabla. 7. Análisis Multivariado a partir de un modelo asociado a la variable de DM2 en pacientes con VHC 2011.

Variable	RM	IC 95%		p
Sexo		**Inferior**	**Superior**	
Femenino	1			
Masculino	0.71	0.07	7.46	0.77
Comorbilidad				
Sin comorbilidad	1			
HAS	1.50	0.06	37.12	0.58
Cirrosis	0.62	0.03	14.81	0.77
Sx Metabolico	1.83	0.08	42.75	0.71
Antecedentes Familiares				
Sin antecedentes	1			
Con antecedentes	1.62	0.06	42.05	0.77
Adicciones				
Sin Adicciones	1			
Alcoholismo	21.73	0.41	1164.58	0.13
Tabaquismo	0.19	0.00	7.46	0.38

Modelo estimador de verosimilitud 25.389 p< 0.000

DISCUSIÓN

Es bien conocida la relación entre DM2 y la hepatopatía crónica, citando a Kobashi-Margáin et al.[3] en el estudio retrospectivo realizado en un hospital universitario entre Enero del año 2006 y Abril del 2010, donde el objetivo principal fue determinar la prevalencia de DM2 en pacientes con enfermedad hepática, encontrando 129 pacientes con hepatopatía, 44 pacientes tenían infección crónica por VHC (34.1%). La DM2 fue diagnosticada en 30 pacientes, 18 de los cuales eran hombres (18/60; 30%) y 12 eran mujeres (12/69; 17.4%). Solo la cirrosis hepática fue significativamente relacionada con la DM2 (21/61; 34.4%, $p<0.004$). La prevalencia de DM2 en pacientes con enfermedad hepática fue del 23.2%. Los datos epidemiológicos indican claramente una asociación entre hepatitis C crónica y la alteración entre la homeostasis de la glucosa.[4,13] Las prevalencias de DM2 y la resistencia a la insulina son más altas entre los pacientes con infección crónica por Hepatitis C en comparación con la población general. Tanto la resistencia a la insulina y la DM2 están relacionadas con eventos adversos en todas las etapas de la infección crónica por VHC. Los eventos adversos influyen directamente en la evolución del paciente ya que disminuye la respuesta a la terapia antiviral, una progresión más rápida de la fibrosis a cirrosis y una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular. Aunque se conoce que los factores del huésped y virales contribuyen a la resistencia a la insulina y por lo tanto al riesgo de aparición de DM2, existe escasa evidencia para apoyar las acciones dirigidas al tratamiento de la resistencia a la insulina con cambios en el estilo de vida y/o farmacoterapia.[4] La hepatitis C crónica representa un modelo infeccioso-inflamatorio único de resistencia a la insulina que se correlaciona con la adiposidad subcutánea, y es independiente de la esteatosis hepática.[7] Antes de iniciar tratamiento basado en Interferón pegilado, la resistencia a la insulina debe ser evaluada y tratada en caso necesario, ya que los pacientes con resistencia a la insulina tienen una respuesta viral sostenida mucho menor.[6] La prevalencia de la resistencia a la insulina está aumentando rápidamente en todo el mundo como consecuencia del aumento de la obesidad.[12] Incluso se sugiere que la prevalencia de la resistencia a la insulina puede ser hasta de un

45% según un estudio italiano.[19] Así pues, el objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de DM2 en pacientes con infección crónica por VHC, así como los factores de riesgo asociados, en un centro de tercer nivel, que cuenta con el servicio de gastroenterología y a su vez la clínica de hepatitis donde se diagnostica y se da tratamiento a dichos pacientes. Los resultados del presente estudio no se pueden extrapolar a lo que ocurre en la población general, ya que sólo se pretendió definir la prevalencia local; asimismo cabe mencionar que con respecto a la prevalencia de DM2, ésta fue de 6.3% en pacientes con infección crónica por VHC durante el protocolo de estudio y manejo, lo anterior denota que es menor, comparada con la prevalencia reportada en otros países como Italia, demostrado en el estudio de Giordanino C et al[18] al encontrar ellos una prevalencia de 16% de DM2, sin embargo cabe destacar que nuestro estudio diferencia la prevalencia antes de ingreso a protocolo de estudio y durante el manejo y el de Giordano C et al, realiza prevalencia global, lo cual cambia la misma ya que ingresa a pacientes previamente diagnosticados, es decir, antes de adquirir VHC. Por otro lado la prevalencia global de DM2 fue de 11.4%.

Referente a los factores de riesgo asociados, como son el sexo masculino Naing C et al[17] reportan un riesgo al ser hombre de 1.26, semejante a nuestro estudio de 1.27 con $IC^{95\%}$ amplios que van desde 0.170 a 9.52 y *p* no significativa que es ocasionada por el tamaño de muestra.

El IMC presentó una RMP de 0.87 en el estudio de Naing C et al[17] aumentando conforme se eleva el IMC por arriba de 27. Para nuestro estudio únicamente encontramos un IMC elevado en pacientes con DM2 con VHC. Para la variable antecedentes heredofamiliares se reporta en el mismo estudio de Naing C et al[17] una RMP de 4.64 con intervalos imprecisos de 0.57 a 38.4, de igual manera nosotros encontramos una RMP de 5.04 con intervalos muy imprecisos que van de 0.50 a 50.78 también ocasionada por el tamaño de muestra.

La razón por la que la mayoría de los pacientes infectados por el VHC no desarrollará diabetes aún se desconoce, pero esta puede estar relacionada con los factores de riesgo más que con las características virales.
El factor alcoholismo presenta un RMP de 10.4 veces más de riesgo si se

consume, comparado con los que no consumen, cabe destacar que en el análisis multivariado la misma variable eleva su riesgo hasta 21.7 más, ajustado por las demás variables, confirmando que dicho factor se encuentra fuertemente asociado a la aparición de la DM2.

Existen estudios que han mostrado una asociación entre resistencia a la insulina y carga viral alta en los pacientes con genotipo 1 y 4.[12] En un estudio prospectivo, observacional, de cohorte, de 500 pacientes con infección crónica por VHC, Moucari et al.[20] mostraron correlación entre resistencia a la insulina con carga viral alta, en un subgrupo de 145 pacientes sin alteraciones metabólicas o fibrosis significativa.

En el presente estudio, la variable carga viral se reporta como un factor protector si esta se encuentra dentro la clasificación baja, con una RMP de 0.63 con $IC^{95\%}$ imprecisos de 0.06 a 6.54.

Aunque los resultados se obtuvieron con una metodología apropiada, la interpretación debe ser cuidadosa ya que a pesar de que el tamaño de la muestra se calculó adecuadamente, es posible que no sea suficiente, por lo cual sería prudente realizar un estudio con un mayor número de pacientes, para confirmar los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

Por lo anterior se concluye que la DM2 representa una prevalencia de 4.5% durante el protocolo de estudio y manejo para la detección y control de VHC, lo que se traduce como una nueva forma de medición ya que en los estudios referidos sobre prevalencia de la misma, se toman valores globales incluyendo previa a la detección y manejo de de VHC; diferente a lo que se mide en nuestro estudio, por lo que podemos concluir que esta es una prevalencia real; por otro lado cabe destacar que al unir ambos casos como lo son previo al diagnostico y durante el manejo así como el control de VHC la prevalencia acumulada es de 11.4% por lo que la ocurrencia de la enfermedad puede considerase importante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sistema Nacional de Información en Salud. **Statistics on general mortality. SINAIS**; Mexico: 2008. Accesed on August 24, 2011.

2. Chiquete E, Nuño-González P, Panduro A. **Perspectiva histórica de la diabetes mellitus: comprendiendo la enfermedad**. Investigación en Salud 2001;3:5-10.

3. Kobashi-Margáin RA, Gutiérrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, et al. **Prevalence of type 2 diabetes mellitus and chronic liver disease: a retrospective study of the association of two increasingly common diseases in Mexico**. Ann Hepatol 2010; 9:282-288.

4. Pattullo V, Heathcote J. **Hepatitis C. and diabetes: one treatment for two diseases?** Liver Int 2010;30:356-364.

5. Barquera S, Campos I, Aguilar C, et al. **Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy**. Global Health. 2013;9:113-122

6. Chiquete E, Panduro A. **Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review**. Inter- virology 2007;50:1-8.

7. Milner KL, Van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, et al. **Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance.** Gastroenterology 2010;138:932-934.

8. Renders C, Wagner E. Valk G, Eijk Van, et al. **Interventions to improve management of diabetes in primary care, outpatient, and community settings: a systematic review**. Diabetes care 2001;24:1821-1833.

9. Wild S, et al. **Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030**. Diabetes care 2004; 27:1047-1053.

10. Estrategia Regional y plan de Acción para un enfoque integrado sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. Organización panamericana de la salud, 2007

11. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2.

12. Nelson D, Davis G, Jacobson I, et al. **Hepatitis C Virus: A Critical Appraisal of Approaches to Therapy.** Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009;7:397–414.

13. Jacobson I, Cacoub P, Maso D, et al. **Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection Beyond the Liver Clinical**. Gastroenbterology and Hepatology 2010;8:1017–1029.

14. Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez J, et al. **Trends and projections of hepatitis c virus epidemiology in latin america.** liver international 2011;31:18-29

15. Tellez F, Sánchez F, García M, et al. **Prevalence of metabolic syndrome, obesity and diabetes type 2 in cryptogenic cirrhosis**. World J Gastroenterol 2008;14:4771-4775.

16. Journal of Hepatology 2012;57:867–873.

17. Cho N, Joon WM, Syed IA, et al. **Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis**. World J Gastroenterol 2012;18:1642-1651.

18. Giordanino C, Ceretto S, Bo S, et al. **Type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C: Which is worse? Results of a long-term retrospective cohort study.** Digestive and Liver Disease 2012;44:406–412.

19. Bonora E, Kiechi S, Willeit J, et al. **Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study.** Diabetes 1998;47:1643-1649.

20. Moucari R. Asselah T, Cazals D, et al. **Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis.** Gastroenterology 2008;134:416-423.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
HECMN “LA RAZA”
GASTROENTEROLOGÍA

NOMBRE: **NSS:** **FECHA:**

EDAD: **DIAGNÒSTICO:** **TELEFONO**

DOMICILIO:

TABAQUISMO	
ALCOHOLISMO	
GENERO	
GENOTIPO	
CARGA VIRAL	
DESCOMPENSACIÒN HEPÀTICA	
RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA	
DM2 ANTES DEL DX Y TX DE VHC	
IMC	
SX METABÒLICO	
HISTORIA FAMILIAR DE DIABETES	
HAS	

NOMBRE Y MATRICULA DEL RESPONSABLE: _____