



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
"DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ"**

**FRECUENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN  
PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:**

**INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. JUAN CARLOS DOMÍNGUEZ HERMOSILLO**

**ASESOR:**

**DRA. GLORIA MARÍA CALDERÓN RODRÍGUEZ**



**MEXICO, D. F.**

**FEBRERO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA  
“DR. DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

---

**DRA. VERÓNICA ALEJANDRA GAONA FLORES**  
JEFE DE LA COORDINACIÓN DE EDUCACION MEDICA E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN “LA RAZA

---

**DRA. ELENA URDEZ HERNÁNDEZ**  
TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN “LA RAZA”

---

**DRA. GLORIA MARÍA CALDERÓN RODRÍGUEZ**  
ASESOR DE TESIS  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE INFECTOLOGÍA E INMUNOLOGÍA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN “LA RAZA”

# Índice

---

1. Antecedentes	5
2. Planteamiento del problema	10
3. Pregunta de Investigación	11
4. Justificación	12
5. Objetivos	13
6. Hipótesis	14
7. Metodología	15
8. Aspectos éticos	26
9. Resultados	28
10. Discusión	34
11. Conclusiones	36
12. Bibliografía	37
13. Anexos	42

## RESÚMEN

### FRECUENCIA DE RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA INFECCION CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

**Autores.** Dr. Domínguez Hermosillo J.C., Dra. Calderón Rodríguez G.M.

**Introducción.** La hepatitis C crónica es una de las principales causas de hepatopatía en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima una prevalencia del 2% a nivel mundial, lo que representa aproximadamente 170 millones de personas infectadas. En México, la prevalencia considerada es de 0.7%, reportada en estudios realizados a personas que acuden a bancos de sangre, con cifras extremas entre 0.47 y 2%. Recientemente se ha establecido la asociación entre la hepatitis C crónica y el desarrollo de resistencia a la insulina con una prevalencia de 4.9-33% en pacientes sin cirrosis hepática. En pacientes con hepatitis C crónica, existe un mayor nivel de TNF alfa, IL6, adiponectina e IL-10 así como un aumento en el índice de resistencia a la insulina-HOMA comparado con pacientes control.

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica sin experiencia al tratamiento antiviral en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio transversal, comparativo y retrolectivo en un periodo de tiempo del 2007 al 2010. Se analizaron muestras plasmáticas de pacientes con hepatitis C crónica y muestras control (sin la enfermedad) del banco de muestras de la Unidad de Investigación del Hospital de Infectología del CMNR. Se obtuvieron los niveles de insulina plasmática basal en ambos grupos, mediante la técnica de RIA (radioinmunoanálisis), determinándose la resistencia a la insulina mediante la prueba de HOMA-IR considerándose resistencia cuando el valor es  $\geq 4$  y sin resistencia cuando es  $< 4$ . Se revisaron los expedientes de los pacientes con hepatitis C crónica obteniendo la carga viral basal, las cifras de glucosa sérica, peso, talla e índice de masa corporal (IMC).

**Resultados.** Se incluyeron un total de 119 muestras de plasma de pacientes, 49 con hepatitis C crónica (grupo A) y 70 muestras control (grupo B). De los 49 pacientes con hepatitis C crónica, 24 fueron hombres (49%) y 25 (51%) mujeres. La media de edad fue de 45.9 años  $\pm$  9.2, con una mediana en el índice de masa corporal (IMC) de 24.6 (21.8-28.5) y en la glucosa sérica de 102 mg/dl (76 – 111). Cuando se compararon ambos grupos (grupo A vs. grupo B) el 73% de los pacientes con hepatitis C crónica presentaron resistencia a la insulina en comparación con el 32% de las muestras control  $p=0.001$ . En el análisis de regresión logística se obtuvo para la variable edad un OR 1.01 (IC 95% 0.98 - 1.04)  $p=0.424$ ; IMC, OR 1.22 (IC95% 1.13 - 1.31)  $p<0.01$ ; carga viral, OR 1.0 (IC95% 1.0 - 1.0)  $p=0.059$ ; y glucosa sérica, OR 1.0, (IC95% 1.0 - 1.0)  $p=0.426$ .

**Conclusiones.** La frecuencia de resistencia a la insulina en nuestra población de pacientes con hepatitis C crónica es del 73% siendo el índice de masa corporal el factor más importante asociado al desarrollo de la resistencia a la insulina.

**Palabras clave.** Hepatitis C crónica, Resistencia a la insulina.

## 1. ANTECEDENTES

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

En México, la prevalencia del VHC en donadores por serología es del 0.7%, aunque este dato puede variar en diferentes zonas del país y en poblaciones de alto riesgo, así como en pacientes politransfundidos donde la prevalencia puede ser hasta de un 13%.<sup>2,3,4</sup>

Si bien, en un principio la infección es subclínica se vuelve crónica en el 60-85% de los casos y entre un 10-15% de los pacientes con hepatitis C crónica desarrollan cirrosis hepática después de 10 a 20 años. El riesgo de que los pacientes con hepatitis C crónica desarrollen carcinoma hepatocelular después de 20 años se estima en 1-5% y se incrementa más en pacientes con cirrosis hepática.<sup>5,6</sup>

Estudios realizados en pacientes infectados, demuestran que los factores de riesgo que explican la mayor transmisión del virus son principalmente el uso de drogas intravenosas para los países desarrollados y transfusiones de sangre e inyecciones terapéuticas inseguras para el resto del mundo. Estos factores son mucho más comunes por infecciones (64-94%) en comparación a las exposiciones ocupacionales, perinatales y sexuales (1-4%).<sup>7,8</sup> Existen también factores que aceleran la progresión de la hepatitis C

crónica y son principalmente la coinfección con los virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y de hepatitis B (VHB) así como el consumo de alcohol.<sup>7,8</sup>

El VHC pertenece al género hepacivirus y es un miembro de la familia *flaviviridae*, su genoma consiste en una hebra de RNA positivo de 9.6 Kb que codifica 10 proteínas, 3 estructurales (C, E1 y E2) y 7 no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B).<sup>9</sup> El VHC ha sido caracterizado por 6 genotipos principales y en varios subtipos designados con las letras a, b, c, etc. siendo el 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3c los responsables del 90% de infecciones en Europa, Estados Unidos (E.U) y Japón; y el genotipo 4 en Egipto.<sup>10</sup> En nuestro país, en el año 2007, se hizo un estudio para determinar la prevalencia de los genotipos del VHC en un grupo que incluyó 421 pacientes con anticuerpos C positivos, tomados de 22 hospitales de 10 estados de la Republica Mexicana: Culiacán, Torreón, Monterrey, Ciudad Obregón, Tijuana, Guadalajara, León, Puebla, Veracruz y ciudad de México, encontrándose una prevalencia del 70.55% para el genotipo 1, del cual el 40.1% correspondió al genotipo 1b, 17.81% al 1a y 11.64% para el genotipo 1b/1a; el 30% restante tuvieron genotipos diferentes al 1.<sup>11</sup> Sin embargo no existen datos sobre la prevalencia del VHC determinados en grupos extensos de población abierta.

Uno de los problemas de morbilidad asociados con la hepatitis C es debida a múltiples manifestaciones extra hepáticas, entre ellas, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Existen evidencias epidemiológicas que ligan al VHC y la diabetes. De hecho, los pacientes con hepatitis C crónica son más propensos a desarrollar diabetes tipo 2 y los pacientes diabéticos son más propensos a ser infectados por VHC.<sup>12,13,14</sup>

En México, la encuesta Nacional de Salud del 2000 efectuada por el Instituto Nacional de Salud Pública, detectó 3.65 millones de mexicanos con problemas de diabetes.

La prevalencia de DM2 en esta población de 20 a 69 años es de 10.7% y está directamente relacionada con la edad. En la población mayor de 50 años, la prevalencia supera el 20%.

La primera asociación entre la infección por el VHC y DM2 fue referida por Allison y col., en 1994.<sup>15</sup> En este estudio se analizaron 100 pacientes con cirrosis hepática. El 50% de los pacientes con infección por el VHC y cirrosis hepática presentaron DM2, a diferencia del 9% de pacientes con cirrosis sin el VHC [OR 10.0 (95% IC, 3.4 to 29.3)].<sup>15</sup> Posteriormente, se realizó en los E.U la encuesta NHANES III (third National Health and Nutrition Examination Survey) que reportó evidencias entre la asociación del VHC y la DM2. Se trató de un estudio transversal con 10,383 pacientes, 1242 (8.37%) fueron positivos para DM2, 19 (0.38%) presentaron DM1 y 230 (2.14%) tuvieron anti-VHC positivo.<sup>16,17</sup>

El Síndrome metabólico es un factor de riesgo para la DM2. Los sujetos con este síndrome tienen un alto riesgo de presentar insulino-resistencia y por lo tanto desarrollar DM2. Se ha estimado que en los E.U el 25% de los adultos mayores de 20 años tienen un criterio diagnóstico para presentar síndrome metabólico. En un estudio realizado en el 2007 por Shaheen M y cols.,<sup>18</sup> basándose en los datos obtenidos del NHANES III y analizando factores demográficos para presentar el síndrome metabólico, encontraron cifras tan diferentes como el 13.9% en Africo-americanos y el 27.2% en México-americanos. Estableciéndose la importancia entre las diferencias del VHC y DM2 en estas minorías. Por ejemplo, entre los sujetos con síndrome metabólico se analizaron los datos relacionados con VHC, edad, raza/étnica metabolismo, índice de masa muscular (IMC), resistencia a la insulina [(HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance)] y los niveles séricos de seis marcadores de inflamación [albumina, proteína C-reactiva (PCR), ferritina,



fibrinógeno, ácido úrico y cuenta de células blancas] y se observó que el género masculino, la raza hispana y los afroamericanos, tienen mayor predominio de desarrollar DM2, lo que se incrementa al tener el VHC. Así mismo, se ha observado que la ferritina es el marcador inflamatorio más importante.<sup>19,20</sup>

Los pacientes con hepatitis C crónica sin cirrosis, presentan una prevalencia de resistencia a la insulina del 4.2-32%.<sup>21</sup> Este incremento en la prevalencia es tres veces mayor en pacientes con hepatopatía por el VHC que en aquéllos con otra causa de hepatopatía crónica, 32 vs 12%. Al separar las alteraciones de la glucosa, la diabetes mellitus se observó en 17% de los pacientes VHC positivos vs 7% de los negativos ( $p=0.03$ ) y la resistencia a la insulina en 15% de pacientes VHC positivos vs 5% de los negativos; no se observaron diferencias significativas entre pacientes cirróticos con o sin VHC. En un análisis multivariado se encontró que la infección por el VHC se relacionó en forma independiente con resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis crónica (OR 4.26 [95% CI 2.03-8.93]); no así en pacientes cirróticos. En los pacientes con el VHC positivos y transaminasas normales, la prevalencia de resistencia a la insulina fue 5 veces mayor que en los pacientes con VHC negativos (24% Vs 5%,  $P=0.003$ ).<sup>21,22,23</sup> En pacientes con estadios avanzados de hepatopatía con cirrosis, no se han observado diferencias significativas entre las diversas causas de hepatopatía crónica, considerándose la fibrosis *per se* como condicionante de dicha alteración metabólica.<sup>18,22,23,24</sup>

La correlación entre la actividad hepática, la insulino-resistencia y la esteatosis establecen una puerta para el estudio de la enfermedad crónica por el VHC, el TNF $\alpha$  y la DM2.<sup>24</sup>

Shintani y col.<sup>25</sup>, utilizando un modelo de ratón transgénico (RT) que expresaba la proteína del core del HCV, demostró que los niveles de glucosa de este ratón eran superiores a los del ratón control. El RT mostraba un marcado aumento de la resistencia a la insulina así como un nivel basal de insulina mayor. Se demostró además, que una alimentación con alto contenido en grasa llevo a los RT a diabetes pero no a los controles. Un nivel más alto de factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) en estos ratones, se consideró la base para el incremento de la resistencia a la insulina, lo cual actúa mediante alteraciones en la tirosin- fosforilación del sustrato 1 del receptor a la insulina. La administración de un anticuerpo anti-TNF alfa aparentemente restauró la sensibilidad a la insulina.<sup>25</sup>

En pacientes con hepatitis C crónica, existe un mayor nivel de TNF alfa, IL6, adiponectina e IL-10 así como un aumento en el índice de resistencia a la insulina-HOMA comparado con pacientes control de acuerdo a diversos estudios, observándose además que en estos pacientes el grado de esteatosis (moderado/severo), el nivel de colesterol y la adiponectina están mayormente relacionados con la resistencia a la insulina, no así, el TNF alfa, la IL-6 y la IL-10.<sup>26</sup>

## **1. OBJETIVO**

Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica sin experiencia al tratamiento antiviral en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal

#### CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Transversal, comparativo, retrolectivo

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

#### UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Se llevará a cabo en la Unidad de Investigación del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” (CMNR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Las muestras de plasma congelado que se seleccionarán comprenden del 2007 al 2010.

### **TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO**

Se analizarán las muestras plasmáticas de los pacientes con hepatitis C crónica y sin la enfermedad pertenecientes al banco de muestras de la Unidad de Investigación del Hospital de Infectología del CMNR en un periodo de tiempo del 2007 al 2010 y que cumplan con los criterios de inclusión. Se revisarán los expedientes de los pacientes como instrumento de captura de datos obteniendo la carga viral basal, las cifras de glucosa sérica, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). Se obtendrán los niveles en plasma de insulina basal en ambos grupos de estudio mediante la técnica de RIA (radioinmunoanálisis) y se determinará la resistencia a la insulina mediante la prueba de HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance) cuya fórmula es la siguiente:  $\text{insulina en ayuno (mUI/ml)} \times \text{glucosa en ayuno (mmol/ml)} / 22.5$  considerándose resistencia a la insulina cuando el valor de HOMA es  $\geq 4$  y sin resistencia cuando el valor de HOMA es  $< 4$ .

## **ANÁLISIS DE DATOS**

**Análisis descriptivo.** Distribución de frecuencias por media y mediana.

**Análisis univariado.** Para variables no paramétricas, se realizará una prueba de chi cuadrada para comparación de proporciones entre el resultado de resistencia a la insulina basal entre ambos grupos.

Para variables paramétricas se utilizará la prueba de T student para comparación de dos muestras independientes.

Para variables no paramétricas y que tienen una distribución no normal, se utilizará la prueba de U de Mann- Whitney para establecer la significancia estadística entre ambos grupos.

**Análisis multivariado.** Se utilizará el análisis de regresión logística binaria para establecer la independencia de cada una de las variables en estudio.

Captura y procesamientos de los datos con el programa estadístico SPSS versión 16

## 9. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 119 muestras de plasma de pacientes, 49 con hepatitis C crónica (grupo A) y 70 muestras control sin la enfermedad (grupo B) que cumplieron con los criterios de inclusión. A ambos grupos de estudio se les midieron las concentraciones basales de insulina. Al grupo con hepatitis C crónica, la medición de la concentración de insulina fue previo al inicio del tratamiento. Una vez medidas las concentraciones basales de insulina en ambos grupos, se obtuvo el índice de resistencia a la insulina mediante la fórmula de HOMA-IR (insulina en ayuno en mUI/ml x glucosa en ayuno en mmol/l)/ 22.5.

De los 49 pacientes del grupo con hepatitis C crónica, 24 fueron hombres (49%) y 25 (51%) mujeres. La media de edad fue de 45.9 años  $\pm$  9.2, con una mediana en el índice de masa corporal (IMC) 24.6 (21.8-28.5) y en la glucosa sérica de 102 mg/dl (76 – 111) [tabla 1]

De las 70 muestras control sin hepatitis C crónica, 33 fueron hombres (47%) y 37 (53%) mujeres. La media de edad fue de 46.4  $\pm$  8.9 y con una mediana en el índice de masa corporal de 21.6 (20.5 - 26.8) y en la glucosa sérica de 99 (71 – 106) [tabla 1].

Del grupo A, 36 pacientes (73%) tuvo resistencia a la insulina mientras que 13 pacientes (27%) no la presentó.  $p < 0.01$  (figura 1).

De estos pacientes con hepatitis C crónica que presentaron resistencia a la insulina, la media de edad fue de 46.6 años  $\pm$  8.7 y con una mediana en el índice de masa corporal de 24.7 (22.5 - 28.8) y en la glucosa sérica de 109 mg/dl (78- 118). Mientras que de los pacientes con hepatitis C crónica que no tuvieron resistencia a la insulina la media de edad fue de 43.1 años  $\pm$  10.6 y con una mediana en el índice de masa corporal de 23.9 (21.6 - 27.8) y en la glucosa sérica de 99 mg/dl (72- 109). Cuando se compararon estos dos grupos con base a sexo, edad, IMC y glucosa sérica, tuvieron un valor de  $p = 0.589, 0.099, 0.456, 0.068$ , respectivamente (tabla 2).

Cuando se compararon con base a las cifras de carga viral del RNA VHC, los pacientes que tuvieron resistencia a la insulina tuvieron una mediana de carga viral de 378,929 (84,600 –

892,445) y los que no tuvieron resistencia a la insulina la mediana de carga viral fue de 118,195 (67,067 – 354,094)  $p=0.026$ .

Del grupo de las 70 muestras control (grupo B), 23 de ellos (32%) tuvieron resistencia a la insulina, mientras que 47 pacientes (68%) no la presentaron.  $p=0.01$  (figura 1). De los pacientes con resistencia a la insulina la media de edad fue de 46.3 años  $\pm$  9.0 y con una mediana en el IMC de 24.5 (24.1 - 30.6) y en la glucosa sérica de 99 mg/dl (71- 106). Mientras que de los pacientes sin resistencia a la insulina la media de edad fue de 46.4 años  $\pm$  8.9 y una mediana en el IMC 21.5 (19.5 - 21.6) y en la glucosa sérica de 88 mg/dl (68- 99). Cuando se compararon estos 2 grupos con base a sexo, edad, IMC y glucosa sérica, tuvieron un valor de  $p= 0.946, 0.958, <0.01, y 0.072$ , respectivamente (tabla 3).

Cuando se compararon ambos grupos (grupo A vs. grupo B) el 73% de los pacientes con hepatitis C crónica tuvieron resistencia a la insulina en comparación con el 32% de las muestras control y con resistencia a la insulina.  $p=0.001$  (figura 1). Al hacer la comparación en base a sexo, edad, IMC y glucosa sérica, el valor de  $p= 0.736, 0.81, 0.046$  y  $0.023$ , respectivamente (tabla 4).

Cuando las variables (edad, IMC, glucosa sérica y carga viral) se ajustaron mediante un análisis de regresión logística para establecer la influencia en los resultados se obtuvo para la variable edad, una razón de momios (OR) 1.01 con un intervalo de confianza (IC95% 0.98 - 1.04)  $p=0.424$ ; índice de masa corporal, OR 1.22 (IC95% 1.13 - 1.31)  $p<0.01$ ; carga viral, OR 1.0 (IC95% 1.0 - 1.0)  $p=0.059$ ; y glucosa sérica, OR 1.0 (IC95% 1.0 - 1.0)  $p=0.426$  (tabla 5).

	GRUPO A		GRUPO B		P
	Pacientes con hepatitis C crónica	(%)	Controles sin hepatitis C crónica	%	
No. De pacientes	49		70		*
Sexo	Masculino	24 (49)	33 (47)		0.724
	Femenino	25 (51)	37 (53)		
Edad (años)~	45.9 ± 9.2		46.4 ± 8.9		0.721
IMC ^	24.6 (21.8 - 28.5)		21.6 (20.5 - 26.8)		0.002
Glucosa sérica (mg/dl) ^	102 (76 – 111)		99 (71 – 106)		0.621

~ media y desviación estándar

^ mediana con rango intercuartil

**Tabla 1. Factores demográficos de los pacientes con hepatitis C crónica y grupo control**

	Con resistencia a la insulina		Sin resistencia a la insulina		P
		(%)		(%)	
No. De pacientes	36	(73)	13	(27)	<0.01
Sexo	Masculino	14	10		0.589
	Femenino	13	12		
Edad (años)~	46.6 ± 8.7		43.1 ± 10.6		0.099
IMC ^	24.7 (22.5 - 28.8)		23.9 (21.6 - 27.8)		0.456
Carga viral (UI/ml)^	378,929 (84,600 – 892,445)		118,195 (67,067 – 354,094)		0.026*
Glucosa sérica (mg/dl) ^	109 (78- 118)		99 (72- 109)		0.068

~ media y desviación estándar

^ mediana con rango intercuartil

**Tabla 2. Pacientes con hepatitis C crónica (grupo A) que tuvieron resistencia a la insulina comparado con aquéllos que no la tuvieron.**



	Con resistencia a la insulina	(%)	Sin resistencia a la insulina	(%)	<i>P</i>
No. De pacientes	23	(32)	47	(68)	0.01
Sexo	Masculino	11	22		0.946
	Femenino	12	25		
Edad (años)~	46.3 ± 9.0		46.4 ± 8.9		0.958
IMC ^	24.5 (24.1 - 30.6)		21.5 (19.5 - 21.6)		< 0.01
Glucosa serica (mg/dl)	99 (71- 106)		88 (68- 99)		0.072

~ media y desviación estándar

^ mediana con rango intercuartil

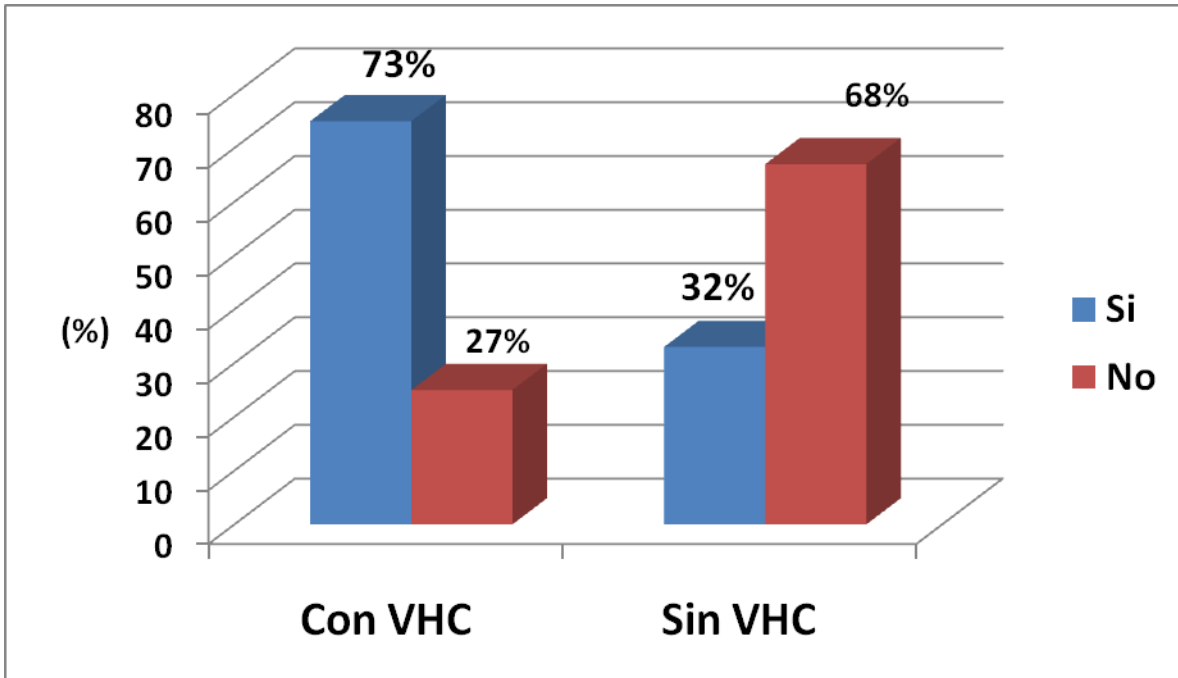
**Tabla 3.** Grupo control sin hepatitis C crónica (grupo B) que tuvieron resistencia a la insulina comparado con aquéllos que no la tuvieron.

	GRUPO A	(%)	GRUPO B	(%)	<i>P</i>
No. De pacientes con resistencia a la insulina	36	(73)	23	(32)	0.001
Sexo	Masculino	14	11		0.736
	Femenino	13	12		
Edad (años)~	46.7 ± 8.7		46.3 ± 8.9		0.81
IMC ^	24.7 (22.5 - 28.8)		27.5 (24.1 - 30.6)		0.046*
Glucosa serica (mg/dl)	109 (78- 118)		99 (71- 106)		0.023*

~ media y desviación estándar

^ mediana con rango intercuartil

**Tabla 4.** Comparación entre ambos grupos (A y B) que tuvieron resistencia a la insulina



**Figura 1.** Muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron resistencia a la insulina comparado con aquéllos que no la presentaron en ambos grupos de estudio

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA				
VARIABLE	OR	IC95%		P
EDAD	1.01	0.98	1.04	0.424
IMC	1.22	1.13	1.31	< 0.01*
CARGA VIRAL	1.00	1.00	1.00	0.059
GLUCOSA	1.00	1.00	1.00	0.426

**Tabla 5.** Análisis multivariado ajustado a cada una de las variables de estudio. Se observa que el IMC es la única variable que tuvo significancia estadística  $p < 0.01$

## 10.DISCUSIÓN

La hepatitis C crónica es un problema de salud mundial. Se sabe que la progresión de la hepatitis C crónica a una patología clínicamente significativa es lenta, requiriéndose por lo menos una década para que progrese a cirrosis y carcinoma hepatocelular. En México, la prevalencia de hepatitis C crónica es del 0.7%, lo cual varía dependiendo de cada región geográfica del país. Alrededor del 25% de estos pacientes morirá de insuficiencia hepática crónica o requerirá trasplante hepático.

En esta ocasión, llevamos a cabo un estudio transversal, comparativo y retrolectivo cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica sin experiencia al tratamiento, encontrando que el 73% de estos pacientes tuvieron resistencia a la insulina comparado con el 32% de las muestras control que no tenían la enfermedad y que también tuvieron resistencia a la insulina.

Este resultado contrasta con los encontrados por Lecube y cols., en un estudio donde se reportó la prevalencia de las alteraciones de la glucosa en pacientes con hepatitis C crónica, encontrando que el 4.9-33% de estos pacientes presentaban resistencia a la insulina.

En nuestro estudio, también encontramos que el índice de masa corporal es el factor más importante asociado al desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica, ya que los pacientes con sobrepeso, tanto del grupo de hepatitis C crónica como de aquéllos que no tenían la enfermedad, presentaron mayormente resistencia a la insulina.

Estos datos son diferentes a los encontrados por Shaheen M y cols., en un estudio donde se analizó la relación que tenían los factores demográficos, marcadores de inflamación y el

síndrome metabólico para el desarrollo de resistencia a la insulina y DM2 en pacientes con hepatitis C crónica, encontrando que el sexo y la raza eran los factores más importantes para el desarrollo de dicha alteración metabólica. En nuestro estudio, ni el sexo, edad ni glucosa sérica fueron factores que influyeron para el desarrollo de resistencia a la insulina en estos pacientes.

Uno de los puntos a favor de nuestro estudio, es que es el primero que se realiza en nuestra población de pacientes con hepatitis C crónica, por lo que nos es de gran utilidad para conocer la frecuencia de resistencia a la insulina en esta población y así poder tomar medidas pertinentes en cuanto a dieta, ejercicio y todos los demás factores para disminuir la resistencia a la insulina en estos pacientes, ya que la presencia de ésta, se ha asociado a falla al tratamiento antiviral y a la ausencia de respuesta viral sostenida.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, la principal es que se trata de un estudio transversal, por lo que no se pudieron buscar otros factores asociados al desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica ni realizar alguna intervención para modificar dichos factores y evitar así, la presencia de la misma.

## **10.CONCLUSIONES**

La frecuencia de resistencia a la insulina en nuestra población de pacientes con hepatitis C crónica es del 73%.

El factor más importante asociado al desarrollo de resistencia a la insulina es el índice de masa corporal, ya que los pacientes con sobrepeso tuvieron mayor riesgo de desarrollar dicha alteración metabólica.

El sexo, edad, niveles de glucosa sérica y la carga viral fueron factores que no se asociaron al desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis C crónica.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Shepard W, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:558–67.
2. Serrano M, Villarreal R, Galicia R, et al. Detection of antibodies present in blood donors in Mexico. *Rev Panam Salud Pública* 2009; 26(4):355-359.
3. Vázquez F, Valiente B, Marín R, et al. Safety of the blood supply in Mexico from 1999 to 2003. *Rev Invest Clin* 2006; 58(2):101-108.
4. Calderón GM, González-Velázquez F, González-Bonilla CR, Novelo-Garza B, Terrazas JJ, Martínez-Rodríguez ML, Cortés-Márquez SR, Blanco-Flores JP, Rodríguez-Rodríguez A, Del Campo MA, Cortés-Gómez R, Mejía-Bocanegra MG. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human immunodeficiency virus in multiply transfused recipients in Mexico. *Transfusion*. 2009 Oct;49(10):2200-2207
5. Bostan N, Mahmood T. An overview about hepatitis C: a devastating virus *Crit. Rev Microbiol* 2010; 36(2):91-133.
6. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma: epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009; 27(2):80-92.
7. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13(17):2436-41.
8. Rustgi VK. The epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States. *J Gastroenterol* 2007; 42(7):513-21.
9. Bartenschlager R. Hepatitis C virus molecular clones: from cDNA to infectious virus particles in cell culture. *Review Curr Opin Microbiol* 2006; 9(4):416-22.
10. Argentini C, Genovese D, Dettori S, et al. VHC genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol* 2009; 4:359-73.
11. Dehesa M, Bosques F, Kershenubich D. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Mexican patients. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 74 (4): 344-48.
12. Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1537-47.

13. Milner KL, Chisholm D, George J. The many faces of hepatitis C: liver disease and type 2 diabetes. *Hepatology* 2009; 50(3):668-70.
14. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Int* 2009; 29 (Suppl 2):13-25.
15. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, et al. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994; 21(6):1135-1139.
16. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, S et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133(8):592-9.
17. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 2001; 23(2):302-12.
18. Shaheen M, Echeverry D, Garcia-Oblad M, Montoya MI, Teklehaimanot S, Akhtar AJ. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 75:320–326.
19. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Esteban JI, Jardí R, García L, Simó R. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2669-75.
20. Shan Y, Lambrecht RW, Bonkovsky HL. Association of hepatitis C virus infection with serum iron status: analysis of data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 15;40(6):834-41
21. Bernsmeier C, Heim MH. Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss Med Wkly*. 2009 Nov 28;139(47-48):678-84. Review.  
PubMed PMID: 20047129.
22. Mangia A, Schiavone G, Leéis G, et al. HCV and diabetes mellitus: evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2363-7.

23. Rouabhia S, Malek R, Bounecer H. Association of hepatitis C virus infection and diabetes. *World J Gastroenterol* 2009;15(40):5114-5.
24. Parolin MB, Zaina FE, Araujo MV, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Brazilian liver transplant candidates: negative association with HCV status. *Transplant* 2004; 36: 2774-5.
25. Machado MV, Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009; 8 (Suppl 1):S67-75.
26. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004;126(3):840-8.
27. Hung CH, Lee CM, Chen CH, et al. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis. *Liver Int* 2009; 29(7):1086-93.



## 13. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

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

AFILIACION \_\_\_\_\_

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

FECHA DE DX VHC \_\_\_\_\_

GENOTIPO \_\_\_\_\_

Datos epidemiológicos:

Transfusión previa \_\_\_\_\_

Tatuajes \_\_\_\_\_

Perforaciones \_\_\_\_\_

No. De parejas sexuales \_\_\_\_\_

Uso de protección \_\_\_\_\_

ETAPA DE LA ENFERMEDAD: CIRROSIS SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

OTRAS COMORBILIDADES: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO Y DURACION DEL MISMO

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

RESULTADOS DE PARACLINICOS BASALES

CARGA VIRAL: \_\_\_\_\_

AST \_\_\_\_\_ ALT \_\_\_\_\_ GLUCOSA \_\_\_\_\_ NIVELES DE INSULINA \_\_\_\_\_