

11228
37A
2Ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

Division de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades

Centro Médico "La Raza"

Instituto Mexicano del Seguro Social

★ ABR. 28 1994
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
MDMR

RELACION ENTRE INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS B y C y CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL.

T E S I S

Que para obtener el Título de Posgrado de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

p r e s e n t a:

DR. RAUL RODRIGUEZ SOLIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



no. 1 de especialidades



IMSS

México, D. F.

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

1994



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 está 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.



DR. ARTURO ROBLES PARAMO
JEFE DE DIVISION DE
EDUCACION E INVESTIGACION
H. E. C. M. R.



DR. RAUL LOPEZ LEDESMA
SUBJEFE DE DIVISION DE
EDUCACION E INVESTIGACION
H. E. C. M. R.

ASESOR
DRA. OLGA VERA LASTRA
MEDICO ADSCRITO
DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA
H. E. C. M. R.

Índice.....	1
Antecedentes Científicos.....	2
Justificación.....	6
Planteamiento del Problema.....	7
Objetivo.....	8
Hipótesis (HI).....	9
Hipótesis (HO).....	10
Criterios de Inclusión.....	11
Criterios de Exclusión.....	12
Criterios de No Inclusión.....	13
Variables Dependientes.....	14
Variables Independientes.....	15
Material y Métodos.....	16
Tipo de Investigación.....	17
Universo de Trabajo.....	18
Características del Grupo Experimental.....	19
Análisis Estadístico.....	20
Captación de Datos.....	21
Cuestionario.....	22
Resultados.....	24
Tablas y Gráficas.....	26
Conclusiones.....	34
Referencias Bibliográficas.....	36

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La Crioglobulinemia Mixta Escencial es un desorden sistemático caracterizado por la aparición de grandes cantidades de complejos inmunes, llamados crioglobulinas y probable subsecuente daño funcional del sistema fagocítico mononuclear (12).

Su etiología es desconocida, siendo su triada de presentación púrpura, artralgias y debilidad, asociandose con frecuencia a daño renal y hepático (7).

La forma secundaria de este síndrome se encuentra en pacientes con procesos linfoproliferativos neoplásicos, infecciosos crónicos y enfermedades de la colágena. Las crioglobulinas son proteínas que se precipitan en frío, siendo la mayoría consistentes de inmunoglobulinas IgG e IgM, ocurriendo dicha precipitación en concentraciones de 0.5-4 mg/ml., en incubación de 0-4° C. Se ha visto que la concentración total no se relaciona con el complejo sintomático, sino mas bien, con las propiedades fisicoquímicas de esas proteínas (1).

La IgM funciona como antigammaglobulina que requiere interacción con la IgG policlonal para que la crioprecipitación se lleve a efecto (2).

Se ha determinado Crioglobulina Mixta Escencial (CME), en 29% de pacientes con confirmación histológica de Enfermedad Hepática Crónica Inflamatoria (Hepatitis Crónica Activa, Hepatitis Crónica Persistente y Cirrosis Hepática), sin correlación entre CME y antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) positivo o enfermedad hepática alcohólica. La crioglobulinemia mixta de IgG heterogenea sin componente monotípico fué mayormente asociada con cirrosis; las crioglobulinas monotípicas se asociaron a pacientes con Hepatitis Crónica Activa. Por su parte las crioglobulinas mixtas con un componente monotípico se asociaron con todos los grados histológicos de daño hepático (4).

Se ha encontrado daño hepático hasta en 70% de los casos, siendo desde una triaditis mínima a Hepatitis Crónica Activa y Cirrosis, siendo a menudo el involucro hepático subclínico. El 60% tuvieron evidencia serológica de infección previa por virus de Hepatitis B (VHB). Hepatomegalia en 25% de los casos, involucro renal en 50%, siendo la Glomerulonefritis Membranoproliferativa la mas frecuente. Se encontró también esplenomegalia en 52%, púrpura 100%, artralgias 75%, asi como fenómeno de Raynaud. La biopsia de piel con hallazgo de vasculitis leucocitoclástica con depósitos inmunes de IgG, IgM y C3 en 50% de los casos, mismos depósitos se encontraron a nivel glomerular. Hubo hipocomplementemia, la cual no se correlacionó con el curso clínico o concentración de crioproteínas. Factor reumatoide se reportó en títulos altos, además, anemia ligera de tipo crónico (7).

En un estudio en pacientes con CME se determinó en 50% de ellos HBsAg o Anti-HBs, incrementandose a 74% cuando se examinaron los crioprecipitados. Muchas de las manifestaciones patológicas atribuibles a VHB parecen ser mediadas por respuesta inmune mas que efecto citopático directo, lo cual es en parte determinado genéticamente. Es posible que el exceso de anticuerpos en la presencia de antigenemia persistente mínima conduce al síndrome de CME. Basado en la asociación de exposición previa a VHB en crioglobulinemia mixta, ha sido hipotetizado que como la Artritis y Poliarteritis, puede ser una de las manifestaciones extrahepáticas de infección por virus de Hepatitis B en individuos predispuestos, a menudo sin involucrohepático severo (5).

Se realizaron biopsias hepáticas en pacientes con CME, las cuales reportaron en 50% de los casos Hepatitis Crónica Activa y en 1/3 de los mismos cirrosis posnecrótica. Se determinó en 2/3 de los casos exposición a VHB (6).

En un estudio controlado de pacientes con CME y Crioglobulinemia mixta secundaria se estudiaron marcadores para VHB en plasma y crioprecipitados. En el primer grupo no hubo marcadores virales en plasma y en el segundo se determinaron en 1/4 de los casos HBsAg o Anti-HBs. En crioprecipitados solo el 4% de los casos con CME se determinó Anti-HBs y en el 18% del grupo control Anti-HBs o HBsAg. Evidencia de daño hepático leve se presentó por igual en ambos grupos, determinandose que el tipo de población estudiada con alta prevalencia para marcadores de VHB puede ser una consecuencia de una causa de enfermedad (8).

Dado que la infección por VHB se ha visto asociada con enfermedad del suero-like, Poliarteritis nodosa, Glomerulonefritis Membranosa y Membranoproliferativa, así como vasculinitis en piel, sitios donde se han determinado complejos inmunes, lo cual puede estar dado por atrapamiento pasivo de dichos complejos a nivel glomerular o debido a formación local de los mismos (9).

Se han establecido depósitos insulares de cuerpos cilíndricos y anulares en suero y crioprecipitados sugestivos de partículas virales en pacientes con CME, así como depósitos de IgG y C3 a nivel glomerular, apoyando la hipótesis de que la Glomerulonefritis es una enfermedad por complejos inmunes (3).

Por otra parte se ha visto que el virus de Hepatitis C (VHC) es el que mayormente causa Hepatitis postransfusional en 85% de los casos. El Ensayo Inmunoblot Recombinante (RIBA) confirma el diagnóstico de infección por VHC hasta en 90% de los casos, persistiendo el RNA en todo el curso de la infección y existiendo un período de seronegatividad de 9-20 semanas posterior a la infección (10).

La Reacción Polimerasa Cadena (RPC) es un indicador sensible y confiable de replicación viral activa (11).

Ferri encontró marcadores para VHB en la mitad de casos de pacientes con CME, además, exposición previa a 1 de 2 virus B o C en 70% de los casos, correlacionándose los Anti-VHC con signos clínicos o histológicos de daño hepático. Por el contrario, los marcadores para VHB no se correlacionaron con datos clínicos de Crioglobulinemia Mixta incluyendo involucro hepático. Los Anti-VHC fueron virtualmente ausentes en pacientes control con otras enfermedades inmunológicas (12).

Ha sido estudiada la prevalencia de Anti-VHC en pacientes con CME con y sin Enfermedad Hepática Inflamatoria Crónica (EHIC), mediante RIBA, siendo determinada la detección en 2/3 de pacientes con EHIC comparado con aquellos que no tenían daño hepático, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los cuadros clínicos e histológicos de Hepatitis Crónica Activa fueron establecidos en casi 2/3 de pacientes con Anti-VHC "+", comparado con solo 5% de pacientes con Anti-VHC "-". Existen también muestras falsas-positivas de áreas geográficas particulares, probablemente a causa de una coincidente alta prevalencia de Flavivirus y Pestivirus (13).

Se realizó por otra parte, un estudio de pacientes con CME y glomerulopatías no crioglobulinémicas con ELISA y RIBA para la detección de Anti-VHC, siendo positivos en el grupo de estudio con una diferencia estadísticamente significativa. El estudio de crioprecipitados con ELISA de primera generación mostró Anti-VHC en 41% de los casos de estudio. Después del tratamiento con dithiothreitol la reactividad se incrementó a 94%, surgiendo que la eliminación de factor reumatoide condujo al desenmascaramiento de Anti-VHC. La técnica de RPC determinó RNA VHC en 80% de los casos estudio en suero.

LA PREVALENCIA DE MARCADORES DE VHB FUE SIMILAR EN AMBOS GRUPOS (14).

En un estudio realizado en pacientes con Glomerulonefritis Membranoproliferativa asociado a infección por VHC, la infección persistente ocurrió en la mitad de los casos. La relación de VHC y CME fué de 70%. El RNA VHC se detectó en casi 90% de los casos. La biopsia renal determinó Glomerulonefritis Membranoproliferativa y depósitos de complejos inmunes. Hubo presencia de crioglobulinas séricas en casi 2/3 de los casos. Todos tuvieron hipocomplementemia y factor reumatoide alto. Tres pacientes tuvieron en orina RNA VHC por RPC. No hubo evidencia de infección activa por VHB, pero si infección pasada en 60%. Los crioprecipitados de los 3 pacientes tuvieron RNA VHC. Se realizó manejo con con alfa-interferón 3 millones U., con lo cual hubo mejoría de la función hepática y renal, desapareciendo las crioglobulinas en 2 de 3 pacientes, aunque, persistió la hipocomplementemia. No se detectó RNA VHC durante largo tiempo. El mejoramiento de la función hepática solo duró algunos meses posterior a la suspensión de dicho tratamiento (15).

JUSTIFICACION

En base a los reportes anteriormente expuestos y dados los resultados contradictorios en algunos de ellos, es por eso que se ha decidido realizar determinación de Crioglobulinas en pacientes con Hepatitis por virus B y C en sujetos mayores de 18 años y en un grupo control caracterizado por sujetos portadores de Lupus Eritematoso Sistémico en los cuales se puede presentar la forma secundaria de crioglobulinemia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe asociación entre pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial e infección por virus de Hepatitis B y C ?.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es determinar si existe asociación y la frecuencia de la misma entre infección por virus de Hepatitis B y C en pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial.

HIPOTESIS (HI)

La Crioglobulinemia Mixta Escencial es un síndrome secundario a una manifestación extrahepática de infección por virus de Hepatitis B y C.

HIPOTESIS (HO)

La infección por virus de Hepatitis B y C se presenta con igual frecuencia en pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial y pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- **Pacientes mayores de 18 años.**
- 2.- **Pacientes de ambos sexos.**
- 3.- **Pacientes con infección por virus de Hepatitis B y C.**
- 4.- **Se incluirán pacientes que hallan contestado un cuestionario establecido por el entrevistador.**
- 5.- **Evidencia clínica o bioquímica de daño hepático.**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Pacientes menores de 18 años.**
- 2.- Pacientes con antecedentes de enfermedades infecciosas crónicas, linfoproliferativas neoplásicas y enfermedades de la colágena.**
- 3.- Abuso de consumo de alcohol.**
- 4.- Ingesta de drogas hepatotóxicas.**

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- 1.- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.**

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1.- **Determinación de Crioglobulinas.**

VARIABLES INDEPENDIENTES

1.- Edad

2.- Sexo.

3.- Infección por virus de Hepatitis B y C.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Instituto Mexicano del Seguro Social, dentro del H.E.C.M.R., en el Departamento de Medicina Interna. Se seleccionaron 24 sujetos mayores de 18 años, de ambos sexos por medio de Historia Clínica y la concentración de datos se realizó mediante cuestionario.

Se incluyeron aquellos sujetos que cumplieron criterios de inclusión. Se distribuyeron en 2 grupos:

- 1.- Grupo A : Doce sujetos portadores de infección por virus de Hepatitis B y C.
- 2.- Grupo B : Doce sujetos portadores de LES.

En los 2 grupos se realizaron determinaciones de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, crioglobulinas séricas, panel viral, niveles séricos de complemento C3 y C4, anticuerpos antinucleares, Factor Reumatoide.

Se determinaron crioglobulinas en ayuno, con una temperatura entre 0-4° C, las cuales se almacenaron durante una semana y posteriormente se centrifugaron para su determinación cualitativa.

TIPO DE INVESTIGACION

Es un estudio clínico, comparativo, observacional prospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron en el estudio 24 sujetos mayores de 18 años, que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 12 serán portadores de infección por virus de Hepatitis B y C. Los otros 12 sujetos serán portadores de Lupus Eritematoso Sistémico.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

- 1.- Grupo "A" :** Está integrado por 12 sujetos mayores de 18 años, de ambos sexos, portadores de infección por virus de Hepatitis B y C.
- 2.- Grupo "B" :** Lo formarán 12 sujetos mayores de 18 años, ambos sexos y portadores de Lupus Eritematoso Sistémico.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará análisis estadístico mediante la prueba chi-cuadrada de la información que se obtenga.

CAPTACION DE DATOS:

La captación de la información se realizará mediante Historia Clínica, Cuestionario, Archivo del Hospital.

CUESTIONARIO

- 1.- Síntomas generales:**
- 2.- Artralgias:**
- 3.- Artritis:**
- 4.- Rigidez articular matutina:**
- 5.- Dolores óseos:**
- 6.- Mialgias:**
- 7.- Fuerza muscular:**
- 8.- Caída del cabello:**
- 9.- Fotosensibilidad:**
- 10.- Ulceras orales:**
- 11.- Fenómeno de Raynaud:**
- 12.- Pérdida de peso:**
- 13.- Fiebre:**
- 14.- Linfadenopatía:**
- 15.- Vasculitis:**
- 16.- Ictericia:**

RESULTADOS

De acuerdo con los resultados que se presentan en la tabla I, de los 12 pacientes que conforman el grupo de estudio, el 75% correspondieron a pacientes con Anti-VHC y el 25% restante a pacientes con Hepatitis por virus B. El sexo femenino fué el predominante en un 58% , siendo la edad promedio de 41 años. El 88% presentaron púrpura, correspondiendo el 55% al grupo de pacientes con Anti-VHC, artralgias se presentaron en el 66%, debilidad en el 77%, el involucre hepático consistente de hepatomegalia se presentó en el 33%. La alteración renal consistente de proteinuria la cual en promedio no llegó a ser mayor de 3.5 gr/lt. se presentó en 5 de los 12 pacientes. Las crioglobulinas se presentaron en el 66% de los casos correspondiendo el 58% a los pacientes con Anti-VHC, y el 8.0% a los pacientes con infección por virus de Hepatitis B, $\chi^2=4$. (p 0.05=3.84). Hubo hipocomplementemia en todos los casos y la presencia de Factor Reumatoide se presentó en el 41%.

En la Gráfica 1 se observa que 9 pacientes presentaron Anti-VHC, y que la presencia de crioglobulinas fué mayor en ese mismo grupo de pacientes.

Con lo que respecta a los resultados mostrados en la tabla II, respecto a los hallazgos bioquímicos e histológicos en el grupo de estudio podemos decir que hubo presencia de daño hepático leve manifestado por elevación de las transaminasas sin llegar a ser al doble, así como de la Fosfatasa alcalina, hubo ligera hiperbilirubinemia. La biopsia hepática se estableció en el 33% de los casos, correspondiendo la mitad de los casos a pacientes con Cirrosis Hepática y el otro 50% a pacientes con Hepatitis Crónica Activa. De estas biopsias realizadas 2 correspondieron a pacientes con Anti-VHC, siendo una con Cirrosis Hepática y otra con Hepatitis Crónica Activa. También se encontró ligera disminución del HTO siendo de 35% en promedio.

En la tabla III se observa la ocurrencia de marcadores virales y crioglobulinas en los 12 pacientes estudio y en el grupo de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que constituyó el grupo control. El 100% del grupo de estudio tuvieron marcadores virales, correspondiendo el 75% a Anticuerpos del virus de Hepatitis C, y presentándose solo en el 8.3% de los pacientes control y correspondiendo a una paciente con Anti-VHC, $\chi^2=6.4$ (p 0.05>3.84). Por otra parte se determinaron las crioglobulinas, el 58% se presentó en el grupo problema, en comparación con el 41% en el grupo control, $\chi^2=1.0$ (p 0.05>3.84).

La Gráfica 2 nos indica la mayor frecuencia de marcadores virales y crioglobulinas en el grupo de pacientes estudio en comparación con el grupo control.

En la tabla IV observamos los resultados en 4 pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial, siendo la edad promedio de 48 años, predominando el sexo femenino en el 75%,

la triada de presentación ocurrió en el 100% consistiendo de artralgias, debilidad y púrpura, el daño renal se presentó en el 25% y el involucro hepático en el 100%, los Anti-VHC se hallaron en el 100% de los casos, hipocomplementemia 100%, Factor Reumatoide positivo en todos los casos.

La tabla V nos muestra la ocurrencia de marcadores virales y crioglobulinas en pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial (CME) y pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En los resultados el 33% del grupo problema presentó cuadro de CME, correspondiendo el 75% al sexo femenino, con una edad promedio de 48 años, presentandose en el 100% Anti-VHC. En el grupo control la edad promedio fué de 26 años, siendo el mas frecuente el sexo femenino en el 91%, teniendo el 25% Anti-VHC y crioglobulinas en el 41%. Cuando se comparó la presencia de Anti-VHC entre ambos grupos, siendo $\chi^2 = 1.8$ ($p > 0.05 = 3.84$), no hubo diferencia estadística significativa. De igual forma, cuando se comparó la presencia de crioglobulinas entre ambos grupos, $\chi^2 = 1.0$ ($p > 0.05 > 3.84$), no demostrandose diferencia estadística significativa.

En la Gráfica 3 se observa la similitud que se presenta en cuanto a la presencia de crioglobulinas entre ambos grupos de estudio y la diferencia en cuanto a la presencia de Anti-VHC existente.

Tabla I.

Hallazgos demográficos, Clínicos y Serológicos en los 12 pacientes con Infección por Virus B y C.

	Hepatitis C	Hepatitis B
No. Pacientes	9	3
Edad, años (media)	47	36
No. Hombres/Mujeres	3/6	2/1
Púrpura	5	1
Debilidad	8	2
Artralgias	6	0
Fenómeno Raynaud	2	0
Síndrome Sjögren	1	0
Involucro renal	4	1
Involucro hepático	3	1
Esplenomegalia	5	0
Ictericia	2	0
Crioglobulinas	7	1
C3, (normal 32-172)	21-113	65-90
C4, (normal 11-51)	>12-54	19-27
Anticuerpos Antinucleares	0	0
Factor Reumatoide	5	0

Fuente: Cuestionario realizado en Departamento Medicina Interna, H. E. C. M. R.

GRAFICA I. Frecuencia de marcadores virales y Crioglobulinemia en pacientes del grupo de estudio.

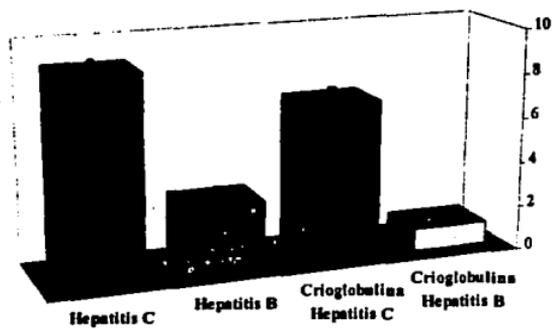


Tabla II.

Hallazgos Bioquímicos e Histológicos en 12 pacientes con Infección por Virus de Hepatitis B (VHB) y Virus de Hepatitis C (VHC).

PACIENTES NO.	HTO %	TGO %	TGP %	FA %	BT %	VHV %	VHC %	BIOPSIA HEPÁTICA
12	35	62	72	165	1.6	25	75	33

Fuente: Cuestionario y Expediente Clínico. Departamento Medicina Interna, H. E. C. M. R.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Tabla III.

Ocurrencia de Marcadores Virales y Crioglobulinas de 12 pacientes
Estudio y con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

	Grupo Estudio A		Grupo LES B	
	No. Pacientes	%	No. Pacientes	%
HBsAg	1	8.3	0	0
Anti-HBs	2	16.6	0	0
Anti-VHC	9	75	1	8.3
Crioglobulinas	7	58	5	41

Fuente: Cuestionario, Expediente Clínico, Departamento Medicina Interna, H.E.C.M.R.

GRAFICA 2. Frecuencia de Marcadores Virales y Crioglobulinas Entre Pacientes Estudio (A) y Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (B).

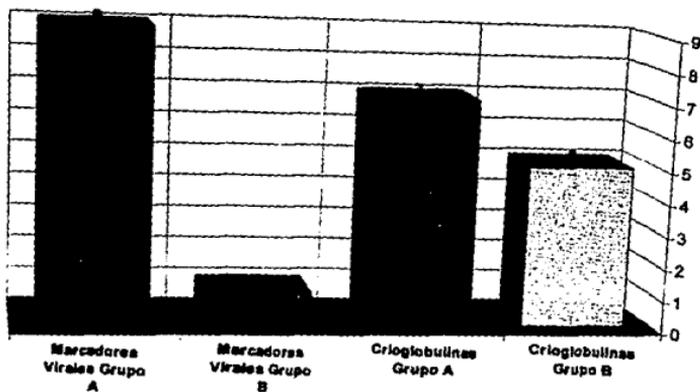


Tabla IV.

Hallazgos Demográficos, Clínicos y de Laboratorio de 4 Pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial (CME).

Hallazgos	Pacientes No.	%
Edad Promedio	48	100
Sexo M/F	1/3	75
Artralgias	4	100
Púrpura	4	100
Debilidad	4	100
Involucro Hepático	4	100
Involucro Renal	1	25
Fenómeno Raynaud	1	25
Síndrome Sjögren	1	25
HTO	4	25
Anti-VHC	4	100
C3 (32-172)	21-100	50
C4 (11-51)	12-25	50
Factor Reumatoide	4	100
Anticuerpos Antinucleares	0	0

Fuente: Cuestionario, Expediente Clínico, Departamento Medicina Interna, H. E. C. M. R.

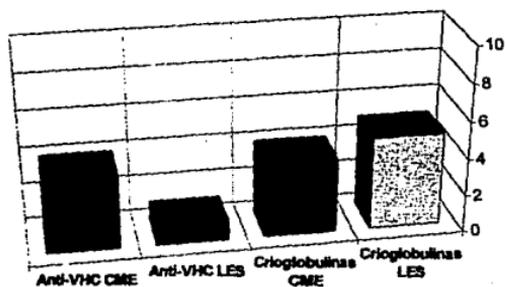
Tabla V.

Ocurrencia de Marcadores Virales y Crioglobulinas en Pacientes con Crioglobulinemia Mista Escencial (CME) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

	Enfermedad CME	LES
No. Pacientes	4	12
Edad Media	48	26
Sexo M/F	1/3	1/11
Anti-VHC	4	1
HBsAg	0	0
Anti-HBs	0	0
Crioglobulinas	4	5

Fuente: Cuestionario y Expediente Clínico, Departamento Medicina Interna, H. E. C. M. R.

GRAFICA 3. Frecuencia de Anti-VHC y Crioglobulinemia Entre Pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial (CME) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).



CONCLUSIONES

Del presente estudio podemos concluir con respecto a la presencia de marcadores virales que en 3/4 de los casos correspondieron a Anti-VHC en el grupo de estudio. Cuando se compararon las crioglobulinas en pacientes con Hepatitis B y C, estas se presentaron con una frecuencia de 87% en el segundo grupo, con una diferencia estadísticamente significativa. Lo cual concuerda con reportes recientes en donde no se encuentra relación entre infección por virus B y Crioglobulinemia Mixta Escencial (CME), a diferencia de lo que sucede con infección por Hepatitis C en la cual la relación con CME es elevada.

Por otra parte, los hallazgos en cuanto a daño bioquímico e histológico en el grupo problema, demuestran que el daño hepático fué ligero en promedio en todos los pacientes. La biopsia hepática establecida en 1/3 de los casos evidenció Hepatitis Crónica Activa y Cirrosis Hepática, sin una frecuencia predominante en ambos grupos de pacientes, tanto por virus B como por virus C.

Cuando se comparó la frecuencia de marcadores virales tanto en el grupo problema como en el grupo control se presentó una diferencia estadísticamente significativa en favor del primer grupo. Por el contrario, no hubo una diferencia de significancia estadística cuando se comparó la frecuencia de crioglobulinas en ambos grupos de estudio.

Del grupo de estudio 4 pacientes completaron criterios para padecer el Síndrome de CME, como fueron la presencia de triada clásica en todos los casos, siendo el sexo femenino el mas frecuente, perteneciendo a la quinta década de la vida. El involucro renal ocurrió en 1/4 de los casos y el hepático en todos los casos, de igual forma hubo hipocomplementemia y presencia del Factor Reumatoide positivo en todos los casos. De llamar la atención fué la presencia de Anti-VHC en todos los casos, lo cual indica una relación estrecha entre CME y Anti-VHC. En ningún caso hubo presencia de marcadores para Hepatitis B.

Cuando se analizó la ocurrencia de marcadores virales y crioglobulinas en pacientes con CME y LES, podemos comentar que a pesar de que los Anti-VHC se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de estudio, no hubo una diferencia estadísticamente significativa, tampoco existió esa diferencia cuando se compararon las crioglobulinas entre ambos grupos. Por tal situación, podemos decir que no existió una relación de infección por virus de Hepatitis B y C en pacientes con Crioglobulinemia Mixta Escencial cuando fueron comparados con un grupo control.

Del presente estudio podemos decir que los resultados pudieron ser influidos por el tamaño de la muestra. Dado que en primer lugar, el grupo de pacientes estudio no fué homogéneo con respecto al tipo de Hepatitis que padecían, ya que hubo una desproporción de los mismos, siendo el grupo de pacientes con Hepatitis B la minoría de los casos, por lo que no podemos descartar que pueda existir asociación entre estos pacientes y el Síndrome de CME.

Por otra parte, no todos los pacientes estudiados presentaron crioglobulinas séricas y no todos los pacientes de estudio completaron criterios para padecer de CME, con lo cual el tamaño de la muestra se hizo mas reducido, con una menor confiabilidad en el análisis estadístico.

Por estos motivos considero necesario un estudio en donde el grupo de pacientes con CME se encuentre bien definido, con un tamaño de muestra adecuado, siendo el estudio controlado y del cual se realizen tanto determinaciones séricas como de crioprecipitados de marcadores virales los cuales deben ser confirmados mediante técnicas de RIBA la cual tiene una gran sensibilidad y confirmadas por Reacción Cadena Polimerasa la cual es un indicador confiable de replicación viral la CME es secundaria a infección por virus de Hepatitis B y/o C.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Meltzer M, Franklin E. Cryoglobulinemia-A Study of Twenty Nine Patients. *Am J Med* 1966; 40:828-36.
- 2.- Meltzer M, Franklin E., Elias K., McCluskey R, Cooper N., Cryoglobulinemia-A Clinical and Laboratory Study. *Am J Med* 1966; 40:837-56.
- 3.- Cordonnier D., Martin H., Gros Lambert P., Micouin C., Mixed IgG-IgM Cryoglobulinemia with Glomerulonephritis. *Am J Med* 1975; 59:867-72.
- 4.- Jori G., D'onofrio F., Tirelli A., Gonnella F., Gentile S., Incidence and Immunochemical Features of Serum Cryoglobulin in Chronic Liver Disease. *Gut* 1977; 18:245-49.
- 5.- Levo Y., Gorevic P., Kassab H., Zucker-Franklin D., Frnakin C., Association Between Hepatitis B Virus and Essential Mixed Cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1977; 296:1501-4.
- 6.- Levo Y., Gorevic P., Kassab H., Tobias H., Franklin E., Liver Involvement in the Syndrome of Mixed Cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1977; 87:287-92.
- 7.- Gorevic P., Kassab H., Levo Y., Kohn R., et al. Mixed Cryoglobulinemia: Clinical Aspects and Long-Term Follow-Up of 40 Patients. *Am J Med* 1980; 69:287-308.
- 8.- Popp J., Diestang J., Wands J., Kurt B., Essential Mixed Cryoglobulinemia Without Evidence for Hepatitis B Virus Infection. *Ann Intern Med* 1980; 92:379-383.
- 9.- Johnson R., Couser W., Hepatitis B Infection and Renal Disease: Clinical, Immunopathogenetic and Therapeutic Considerations. *Kidney Intern* 1989; 37:663-76.
- 10.- Alter H., Descartes Before the Horse: I Clone, Therefore I Am: The Hepatitis C Virus in Current Perspective. *Ann Intern Med* 1991; 15:644-9.
- 11.- Farci P., Alter H., Wong D., et al. Along-Term Study of Hepatitis C Virus Replication in Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325:98-104.
- 12.- Ferri C., Greco F., Longombardo G., Palla P., et al. Antibodies to Hepatitis C Virus in Patients with Mixed Cryoglobulinemia. *Art Rheum* 1991; 34(12):1606-10.
- 13.- Dammaco F., Sansonno D. Antibodies to Hepatitis C Virus in Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Clin Exp Immunol* 1992; 87:352-6.

- 14.- Misiani R., Bellavita P., Fenili D., et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:573-7.
- 15.- Johnson R., Gretch D., Yamabe H., et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 1993; 328:465-70.
- 16.- Mendenhall W., Reinmuth J., Estadística para Administración y Economía. 1978. Grupo Editorial Iberoamérica.
- 17.- Portilla E., Estadística, Primer Curso, 1a. ed. 1980. Nueva Editorial Interamericana.