



1215  
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
"BERNARDO SEPULVEDA"  
I.M.S.S.

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LA HEPATOPATIA  
CRONICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DR. JESUS ALBERTO JUAREZ NAVARRO

I.M.S.S. MEXICO, D.F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional  
Autónoma de México

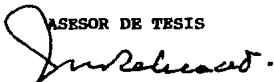


## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

ASESOR DE TESIS  


**DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE**

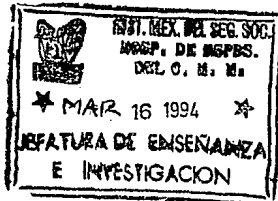
**JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"**

*Wach*

DR. NEILS WACHER RODARTE

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

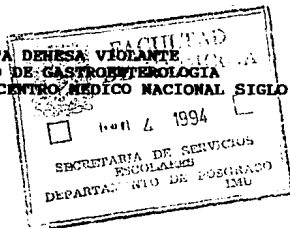
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. MARGARITA DENESA VIOLANTE

JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



## A G R A D E C I M I E N T O S

A MIS PADRES:

POR SU APOYO, COMPRESION, DEDICACION Y AMOR.

A MI ESPOSA MA. AMAPOLA :

POR SU AMOR, APOYO Y COMPRESION EN TIEMPOS DIFICILES.

A MI HIJO JOSUE ALBERTO:

QUIEN ES EL IMPULSO PARA SEGUIR ADELANTE EN LA VIDA.

A MI HERMANO :

POR SU INTERES EN MI DESARROLLO PROFESIONAL.

A MIS TIOS, HUGO Y CONCEPCION BELLO:

POR SU COLABORACION DESINTERESADA ANTE CUALQUIER CIRCUNSTANCIA DURANTE MI DESARROLLO PROFESIONAL.

A LA DRA. MARGARITA DEHESA:

EJEMPLO DE SUPERACION CONSTANTE. SIEMPRE DISPUESTA A BRINDAR AYUDA Y ADEMAS DE EXCELENTE PROFESOR, EN TODO MOMENTO UNA AMIGA.

AL DR J. M. BLASCO:

SIEMPRE DISPUESTO A COLABORAR, ESCUCHAR NUESTROS PROBLEMAS Y  
ORIENTARNOS POR EL MEJOR CAMINO Y ANTE TODO UN GRAN AMIGO

AL DR. V.M. PAZ :

SIEMPRE AMIGO, CON EL AFAN DESINTERESADO EN LA ENSEÑANZA DE LA  
MEDICINA. PERSONA DE GRAN CALIDAD HUMANA Y PROFESIONAL.

# I N D I C E

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	4
EPIDEMIOLOGIA .....	7
CURSO CLINICO .....	11
DIAGNOSTICO .....	12
TRATAMIENTO.....	16
OBJETIVO .....	17
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	17
ANALISIS ESTADISTICO .....	17
MATERIAL Y METODOS .....	17
RESULTADOS .....	19
DISCUSION .....	21
CONCLUSIONES .....	24
BIBLIOGRAFIA .....	25

## HEPATITIS CRONICA VIRAL

### INTRODUCCION:

Existe un espectro de enfermedades inflamatorias hepáticas que van desde hepatitis aguda hasta la hepatitis crónica y, por ultimo, la cirrosis hepática. En la actualidad se han identificado cinco tipos de virus causantes de hepatitis; denominados A,B,C,D y E; de éstos los virus B, C y D causan enfermedad inflamatoria crónica del hígado, manifestada como hepatitis crónica y/o cirrosis hepática. Los virus B y C se han relacionado además con el carcinoma hepatocelular (1,2,3,4).

La hepatitis crónica constituye un problema clínico frecuente; debe distinguirse de otros tipos de enfermedad crónica del hígado por la historia, los datos de laboratorio y la biopsia de hígado. La presentación clínica es variable y no necesariamente se correlaciona con la histopatología hepática. Por definición, cualquier tipo de hepatitis crónica debe mostrar inflamación hepática que continúa sin mejorar durante seis meses por lo menos, acompañada de evidencia clínica y bioquímica de enfermedad hepática (1,2,5,6).

En la actualidad el virus de la hepatitis C, serio problema de salud en el mundo, es la principal causa de enfermedad hepática crónica de etiología viral, manifestada en el 60% al 70% de los



casos como hepatitis crónica en sus diferentes variedades histológicas.

Existen tres clases histológicas principales de hepatitis crónica:

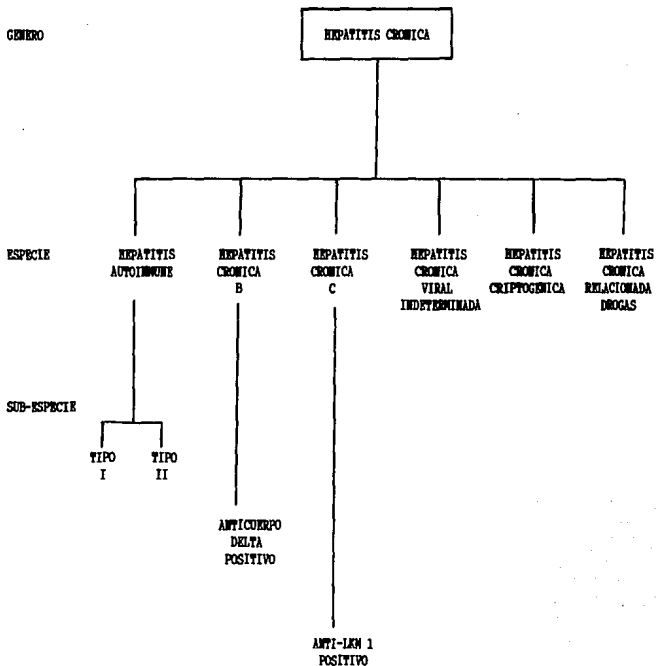
a) Hepatitis crónica persistente.\_ Que se caracteriza por expansión de la zona portal por células mononucleares y cierta fibrosis. La lámina limitante de las células hepáticas entre las zonas portales y las columnas de hepatocitos se mantiene intacta. No se observa necrosis segmentaria periférica de las células hepáticas (2,5).

b) Hepatitis crónica lobulillar.\_ Los rasgos histológicos semejan hepatitis viral aguda. En el cuadro predomina la inflamación y necrosis intralobulillar. No se observa necrosis segmentaria periférica ni necrosis en puentes (2,5).

c) Hepatitis crónica activa.\_ Se reconoce por la presencia de infiltrado inflamatorio, principalmente de linfocitos y plasmocitos, que expande mucho las áreas portales. Este infiltrado inflamatorio se extiende dentro del lobulillo hepático, causando erosión de la lámina limitante y necrosis segmentaria periférica (2,5).

# CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LAS HEPATITIS CRONICAS

FIG: I



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

### HEPATITIS CRONICA POR VIRUS C

En 1989 investigaciones realizadas por un equipo de Chiron Corporation de California, con la colaboración del Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta; logró identificar un tercer tipo de virus, denominado virus de la hepatitis C (VHC). Se sabía que se podía transmitir la hepatitis postransfusional no-A, no-B a los chimpancés; de un chimpancé que presento títulos muy elevados de anticuerpo contra el virus no-A, no-B se obtuvo una muestra de plasma de la que se extrajo el ARN y mediante transcriptasa inversa se preparó una copia de ADN y con el empleo de enzimas de restricción y sondas se elaboraron clonas que expresaban distintas secuencias de nucleótidos. Las clonas se pusieron en contacto con el suero de convaleciente de hepatitis no-A, no-B que se suponía que contenía anticuerpo contra este agente. En esta forma se descubrió una clona que reaccionó con el suero (1,6,7,8). El ADN complementario fue clonado en levadura de cerveza y se desarrolló una prueba serológica que detectaba el anticuerpo contra el epítopo C 100-3 del virus de la hepatitis C (1,6,7,8).

El virus de la hepatitis C tiene una cadena simple de ARN, con propiedades similares a las de los flavivirus o pestivirus, mide de 50 a 60 nm y contiene más de 10,000 nucleótidos. Las partículas virales no se han podido visualizar por medio del microscopio electrónico (2,6,7).

El antígeno viral ( C 100-3 ) purificado es un polipéptido de 363 aminoácidos derivados de la región NS3 y NS4 del genoma de la nucleocápside. El inmunoensayo de la primera generación, basado en el uso de este polipéptido, detecta el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C (VHC) después de un período de ventana de unos tres meses a partir del inicio de la hepatitis aguda; en ocasiones este período es más largo. En la hepatitis aguda los títulos del anticuerpo del VHC son bajos; cualquier paciente con anticuerpo del virus de la hepatitis C se considera que presenta replicación viral y es potencialmente infectante. La infección se demuestra en el 60% al 90% de los casos de hepatitis no-A, no-B postransfusional, en el 50% de los casos de hepatitis no-A, no-B esporádica y en el 0.5% al 1% de los donadores voluntarios de sangre. Sin embargo, con el conocimiento de la configuración estructural del virus se han elaborado diferentes pruebas con mayor sensibilidad: La prueba de "Elisa" de segunda generación, basada en el uso de un polipéptido (C 200) derivado de las regiones NS3 y NS4, o de un pequeño fragmento ( C 33c ) de la región NS3. La prueba de RIBA incluye bandas de 5-1-1, C 100-3, C 22-3 y C 33c. Finalmente la detección

directa del ARN del VHC por hibridación convencional de ácido nucleico; técnicamente difícil, pero detectado por una amplificación de la técnica de reacción en cadena de polimerasa obteniéndose la sensibilidad máxima (1,3,6,7,8).

## **EPIDEMIOLOGIA:**

El virus de la hepatitis C ( VHC ), serio problema de salud en el mundo, es la principal causa de hepatitis postransfusional y el responsable del 20 al 50% de los casos de hepatitis viral aguda esporádica. Las principales vías de transmisión de este virus son la percutánea, contacto sexual y familiar. Los grupos de alto riesgo para adquirir la infección por virus de la hepatitis C son los receptores de múltiples transfusiones, pacientes hemofílicos, pacientes que están en programas de diálisis o de trasplantes, e individuos adictos a las drogas intravenosas, además de trabajadores de la salud; en algunos casos también se ha considerado el contacto sexual o familiar con portadores del virus (9).

### **TRANSMISION PARENTERAL**

#### **HEPATITIS ASOCIADA A TRANSFUSION DE SANGRE Y/O SUS DERIVADOS:**

La frecuencia de hepatitis en receptores de transfusiones es de 3 a 4%, y más de 90% de estos casos son atribuibles al virus de la hepatitis C. La incidencia de la hepatitis no-A, no-B en pacientes hemofílicos transfundidos depende de la edad, duración de exposición, el tipo de terapia de reemplazo y la fuente del plasma donado (9, 10, 11); De 20 a 60% de estos pacientes tienen elevación de aminotransferasas sin evidencia

de infección por virus de la hepatitis B, y se confirma el anticuerpo contra VHC en 50 a 90% de los casos (11,12).

#### **USO DE DROGAS INTRAVENOSAS:**

La hepatitis aguda o crónica no-A, no-B en adictos a drogas intravenosas es ampliamente reconocida desde 1950. En esta población, la mitad de los casos de hepatitis aguda es secundaria a la infección con el VHC. De ellos, el 75% llega a tener positividad al anticuerpo del virus C y cambios histopatológicos compatibles con hepatitis crónica (9,13,14).

#### **HEMODIALISIS Y TRASPLANTE RENAL:**

El virus de la hepatitis C es causa del 70% de los casos de hepatitis aguda en pacientes que son hemodializados en forma crónica ( 9 ), y juega un importante papel en el desarrollo de hepatitis crónica en las unidades de diálisis. La prevalencia del anticuerpo del VHC en este grupo de pacientes es de 10 a 20%, aunque sólo se encuentra elevación de aminotransferasas en el 15% de los casos ( 9,15 ).

Los pacientes receptores de órganos son también un grupo de alto riesgo para adquirir la hepatitis no-A, no-B. Se informa una incidencia de hepatitis aguda por VHC de 6.5%, con progresión del 70% de los casos a la enfermedad hepática crónica ( 9,15,16 ).

#### **EXPOSICION NOSOCOMIAL Y OCUPACIONAL:**

La hepatitis no-A, no-B está bien documentada en trabajadores de la salud, después de punciones accidentales con agujas contaminadas o aún sin exposición percutánea, con una incidencia menor a 5% .

En informes recientes la hospitalización fue el único factor de riesgo identificable de los casos de hepatitis no-A, no-B esporádica. La frecuencia de este tipo de hepatitis en pacientes después de procedimientos quirúrgicos, sin transfusión es del 2% ( 9,17 ).

#### **TRANSMISION NO PARENTERAL**

##### **TRANSMISION PERINATAL:**

En estudios realizados antes de las pruebas para determinar el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C, se observó que la transmisión de hepatitis no-A, no-B ocurre en infantes nacidos de madres que habían tenido hepatitis aguda no-A, no-B durante el tercer trimestre del embarazo (9,18). Posteriormente la información disponible ha sido limitada y algunos estudios en recién nacidos de madres con anticuerpo para el virus C positivo, en diferentes regiones del mundo, no han demostrado infección por este agente. Sin embargo se ha observado que 50% de los recién nacidos de madres con anticuerpo para el virus de la inmunodeficiencia humana y anticuerpo contra el virus de la



hepatitis C positivos tienen seroconversión entre los 6 y 12 meses de edad ( 9,19 ) con un curso más rápido de la enfermedad hepática ( 9,19 ).

#### **TRANSMISION SEXUAL Y FAMILIAR:**

La transmisión sexual de la hepatitis no-A, no-B probablemente ocurre, aunque los mecanismos de transmisión no están bien definidos. Estudios epidemiológicos han demostrado el anticuerpo del VHC en el 14% de las personas con historia de exposición sexual y familiar, así como en el 16% y 5% de los individuos heterosexuales y homosexuales, respectivamente (9).

#### **HEPATITIS ESPORADICA:**

Existe un grupo de pacientes con hepatitis, denominada esporádica, donde no se conoce la procedencia de la infección, y esto ocurre en 40-50% de estos casos con hepatitis no-A, no-B (9).

En resumen, aunque la forma de transmisión percutánea es responsable de más de dos tercios de los casos de hepatitis crónica no-A, no-B, los restantes casos son transmitidos por mecanismos no percutáneos, en sus diferentes variedades (9).

## CURSO CLINICO DE LA HEPATITIS C

La infección aguda con virus de la hepatitis C es clínicamente silenciosa en aproximadamente 95% de los individuos contaminados, y sólo el 5% de los pacientes manifiesta la infección aguda con ictericia (7,20). El riesgo de insuficiencia hepática fulminante con hepatitis C aguda es mínimo (7). El 60 - 70% de los pacientes expuestos al VHC, y que inicialmente son afectados por hepatitis aguda con o sin ictericia, progresan a la enfermedad hepática crónica, del tipo de la hepatitis crónica, con niveles fluctuantes de aminotransferasas por décadas (7,20,21). El 20% de los pacientes con hepatitis crónica progresa a la cirrosis hepática dentro de los 5 años de seguimiento a partir del diagnóstico (7). Se ha documentado que la progresión de la enfermedad es más rápida en pacientes con hipogamaglobulinemia, hemofilia, síndrome de inmunodeficiencia humana e inmunosupresión asociada con trasplante de órganos ( 7,21 ).

Recientemente se ha sugerido que el carcinoma hepatocelular (HCC) puede ser una consecuencia tardía de la infección crónica por el virus de la hepatitis C, dada la alta prevalencia del anticuerpo del virus en pacientes con este tipo de neoplasia ( 7,20,21 ). El intervalo medio que transcurre entre una transfusión (s) y la hepatitis crónica sintomática, cirrosis hepática sintomática y carcinoma hepatocelular se ha observado que es de 10, 21 y 29 años, respectivamente ( 7,20 ).

## DIAGNOSTICO:

La hepatitis crónica por virus C es asintomática en 95% de los casos, sin embargo, de 55 a 75% de los pacientes con este tipo de hepatitis asociada a transfusión o hepatitis esporádica, tienen niveles elevados de aminotransferasas en forma fluctuante después de 6 meses y cambios histológicos de hepatitis crónica ( 7,22,23 ). Existen diferentes pruebas serológicas con sensibilidad y especificidad variable para detectar el anticuerpo del virus C, lo que en correlación con los hallazgos histológicos nos llevan al diagnóstico definitivo de hepatitis crónica por virus C en sus diferentes variedades. El virus C de la hepatitis circulante en el suero se encuentra en concentraciones entre  $10^2$ - $10^7$  partículas por mililitro, por lo que no es posible la detección del antígeno con los métodos convencionales. La detección del anticuerpo del virus de la hepatitis C es fundamental para establecer el diagnóstico etiológico. En la actualidad existen la prueba de ELISA de 1ª y 2ª generación para su detección, así como las pruebas de RIBA, reacción en cadena de polimerasa y detección del VHC por técnicas de inmunohistoquímica (7,22,23).

**PRUEBA DE ELISA DE PRIMERA GENERACION:** Se basa en la detección del antígeno viral C 100-3 que es un polipéptido de 363 aminoácidos de la región no estructural NS4 del genoma del virus de la hepatitis C. El anticuerpo del VHC es detectado entre las 4 y 24 semanas después del inicio de los síntomas, permaneciendo detectable en forma indefinida en pacientes que desarrollan hepatitis crónica. No obstante, no es posible diferenciar el anticuerpo IgM del IgG. La sensibilidad de esta prueba en diferentes estudios controlados es de 17 a 26%. Las falsas positivas suelen ocurrir en pacientes con hipergamaglobulinemia (7), hepatitis crónica activa autoinmune tipo I ( 7,22,23 ), cirrosis biliar primaria ( 7,22 ), artritis reumatoide ( 7 ), malaria ( 7 ), entre otras. En la enfermedad crónica, en el 10 a 20% de los pacientes infectados con el virus, la prueba no es positiva ( 7,23 ).

**PRUEBA DE ELISA DE SEGUNDA GENERACION:** Se basa en la detección del anticuerpo para las fracciones C 200 de la región NS3 y NS4 o de un pequeño fragmento c33c de la región NS3. Esta prueba detecta la presencia del anticuerpo a las 4 semanas después de la inoculación, con una especificidad y sensibilidad de 82% ( 7,22,23 ).

**Tabla I: Desventajas de la prueba de Elisa de 1ª generación:**

---

- Fase de ventana prolongada antes de la seroconversión.
  - No identifica todos los pacientes con Ac-VHC (baja sensibilidad).
  - No diferencia pacientes infecciosos de los no infecciosos
  - Reacciones falsas positivas frecuentes.
- 

Scand J Gastroenterol 1992;27:337-3452

**Tabla II: Ventajas de la prueba de Elisa de 2ª generación.**

---

- Reduce la fase de ventana de seroconversión.
  - Mayor sensibilidad en el diagnóstico de infección por VHC
  - Mejor medio para diferenciar los donadores sanguíneos infectantes de los no infectantes.
  - Disminuye el número de falsas positivas.
- 

Scand J Gastroenterol 1992;27:337-342

**PRUEBA DE RIBA:** Es el método confirmatorio más utilizado. Se basa en la detección de bandas de 5-1-1, c100-3, c22-3 y c33c ( 7,22,23 ); tiene especificidad y sensibilidad mayores de 95%, que la convierten en una prueba de gran valor en la exclusión de falsas positivas.

**DETECCION DEL ARN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C :** Su detección directa por hibridación convencional de ácido nucleico es técnicamente difícil, pero el ARN-VHC puede ser detectado por técnicas de amplificación como la reacción en cadena de polimerasa ( PCR ). El ARN del virus de la hepatitis C es detectado en el suero una a dos semanas después de la transfusión(s), encontrándose presente en forma transitoria en la hepatitis aguda resuelta e indefinidamente cuando la evolución es crónica. El ARN-VHC detectado por PCR es mejor predictor del estado infeccioso que en sí la determinación del anticuerpo contra el virus; este método también se utiliza para el diagnóstico de transmisión vertical del VHC a los descendientes de madres infectadas. Finalmente la prueba de ARN del virus de la hepatitis C permite la posibilidad de monitorear la respuesta al tratamiento antiviral (7,22,23 ).

**DETECCION DEL ANTICUERPO DEL VIRUS C EN LOS TEJIDOS:** Se ha informado la visualización de partículas virales en tejidos de pacientes con hepatitis no-A, no-B ( 7 ), usando técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales y policlonales a proteínas del VHC. La presencia del antígeno viral específico en el citoplasma es un hallazgo muy temprano en el curso de la infección con VHC, sin embargo, estos resultados requieren aún verificación.

## TRATAMIENTO:

Hasta hace una década, las perspectivas terapéuticas eran prácticamente nulas. Actualmente existe una gama de fármacos que han sido ensayados con resultados diversos. Se ha considerado que los pacientes candidatos a recibir tratamiento son aquellos con hepatitis crónica y con replicación activa. La finalidad de cualquier terapia antiviral en la infección crónica por virus de la hepatitis C es disminuir y/o eliminar la inflamación hepática, fibrosis y evitar su evolución a la cirrosis hepática, así como disminuir y/o eliminar el periodo infeccioso, además de prevenir el ulterior desarrollo de carcinoma hepatocelular ( 24,26 ).

El medicamento que ha sido mejor estudiado, a pesar de sus efectos colaterales, es el interferón en sus diferentes tipos, alfa, beta y gama. Los interferones alfa y beta son los más frecuentemente utilizados. En un meta-análisis reciente de pruebas clínicas controladas de tratamiento con interferón, la frecuencia de normalización de la alanino-aminotransferasa en pacientes tratados fue aproximadamente de 50% ( 24,26 ), así como también la mejoría histológica. Desafortunadamente estos resultados se ven afectados al suspender el interferón, y se observan recaídas que suelen requerir nuevos tratamientos. Sin embargo, a pesar de los porcentajes de éxito relativamente bajos, es por el momento la mejor alternativa terapéutica ( 24,26 ).

La ribavirina es una buena alternativa de tratamiento; su porcentaje de éxito es similar al obtenido con el interferón,

con la ventaja de que tiene menos efectos colaterales, aunque el porcentaje de recaídas sea semejante ( 25 ).

**OBJETIVO:**

Estudiar las alteraciones histológicas y vías de transmisión de la hepatopatía crónica por virus C y comparar los resultados con hepatopatías crónicas autoinmunes o de etiología no determinada.

**DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Retrospectivo, observacional, transversal y comparativo.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** El análisis estadístico para los resultados en cuanto a los hallazgos histológicos y factores de riesgo para la transmisión del virus de la hepatitis C, fue realizado por medio de la  $\chi^2$ .

**MATERIAL Y METODOS:**

Se estudiaron retrospectivamente 77 pacientes portadores de hepatopatía crónica ( 55 mujeres y 22 hombres) que se encontraban en control en la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ninguno de estos pacientes tenía antecedentes de alcoholismo. Se consideró enfermedad hepática crónica cuando había evidencia clínica, bioquímica e



histológica de enfermedad hepática por más de 6 meses. Aparte todos los pacientes contaban con historia clínica completa, pruebas de funcionamiento hepático, marcadores serológicos del virus de la hepatitis B ( AgsHB, AgCHB y AgeHB con sus respectivos anticuerpos), así como determinación de anticuerpo del virus de la hepatitis C por la prueba de ELISA de 2ª generación y con prueba confirmatoria de RIBA; además se investigó la presencia de anticuerpos antimúsculo liso y antinucleares. Todos los pacientes tenían biopsia hepática que mostrara al menos 3 ó más espacios porta por campo, las cuales fueron revisadas por dos patólogos en forma ciega y de manera independiente.

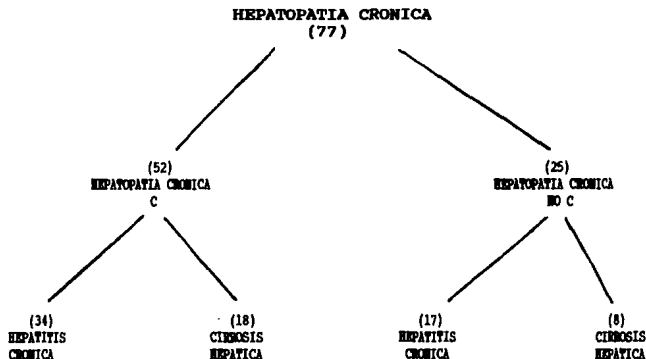
Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia del anticuerpo para el virus C:

Grupo I: 52 pacientes (36 mujeres y 16 hombres) con anticuerpo del virus C positivo. De ellos, 34 portadores de hepatitis crónica y 18 de cirrosis hepática.

Grupo II: 25 casos (19 mujeres y 6 hombres) con anticuerpo para el virus C negativo: 17 con hepatitis crónica y 8 con cirrosis hepática.

En ambos grupos se determinaron posibles factores de riesgo, tales como transfusión, drogadicción, pacientes en programa de hemodiálisis o de trasplante de órganos, exposición sexual o familiar entre otros. Las principales alteraciones histológicas analizadas fueron la presencia de nódulos linfoides (NL), colangitis crónica (CC), esteatosis (E) y destrucción de conductos biliares.

FIG. II



**RESULTADOS:**

**FACTORES DE RIESGO:** En el grupo de hepatopatía crónica por virus C, el antecedente más frecuentemente documentado fue la transfusión de sangre y/o sus derivados en 88.4% de los casos, y sólo se documentó en un paciente (1.9%), el antecedente de contacto familiar. En 9.7% de los casos restantes, ningún factor de riesgo pudo ser identificado. ( Tabla III ).

En los pacientes portadores de hepatopatía crónica autoinmune y de otra etiología, el antecedente de transfusión se documentó

en 9 casos (36%) y el resto de los pacientes no tuvo ningún factor de riesgo identificable. ( Tabla III ).

Tabla III.

Factores de riesgo	Hepatopatía crónica C n=52		Hepatopatía crónica No C n=25	
	n	%	n	%
TRANSFUSION	46	88.4	9	36
CONTACTO FAMILIAR	1	1.9	0	0
NO IDENTIFICABLE	5	9.7	16	64

**HALLAZGOS HISTOLOGICOS:** La asociación de colangitis crónica (CC), nódulos linfoides (NL) y esteatosis (E) fue el único hallazgo histológico con significancia estadística, y se encontró en 18 pacientes portadores de hepatopatía crónica por virus C contra dos del grupo control ( Tabla IV ). En ninguno de los casos se demostró disminución en el número de conductos biliares ( menos de 50% de los espacios porta con conductos interlobulillares).

**Tabla IV**

	Grupo I	Grupo II
CC + NL + E	18 (34.6%) p 0.01	2 ( 8%)
CC + NL	6 (11.5%) NS	2 ( 8%)
CC + E	4 ( 7.6%) NS	0 ( 0%)
NL + E	2 ( 3.8%) NS	1 ( 4%)
CC	8 (15.3%) NS	4 (16%)
NL	3 ( 5.7%) NS	0 ( 0%)
E	3 ( 5.7%) NS	4 (16%)
SIN CC + NL + E	8 (15.3%) NS	12 (48%)

**DISCUSION:**

Aunque las características histológicas y la prevalencia de las mismas en los dos grupos estudiados fueron significativamente diferentes, nosotros no encontramos ningún signo histopatológico patognomónico para establecer el diagnóstico de hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C. No obstante, ciertos cambios histológicos pueden ser altamente sugestivos para el diagnóstico.

En dos revisiones realizadas por Gerber y cols se analizaron las características histopatológicas de la hepatitis crónica

por virus C, y se informó que los hallazgos histológicos más comunes en esta enfermedad son la lesión de conductos biliares, esteatosis y nódulos linfoides ( 28,30 ); así mismo Schaffner y cols, en un análisis comparativo de la histopatología hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C y hepatitis crónica autoinmune, informan que estos tres parámetros (esteatosis, colangitis crónica y nódulos linfoides) aunados a la ductopenia, fueron los hallazgos más frecuentes. Sin embargo se ha encontrado menor grado de necrosis hepatocelular en casos de hepatopatía por virus C comparada con la hepatitis crónica autoinmune ( 29 ).

En nuestra serie no se observó destrucción de los conductos biliares en ningún caso. La colangitis crónica, nódulos linfoides y esteatosis fueron los hallazgos más frecuentes, sin embargo sólo la asociación de los tres tuvo significancia estadística.

Considerando los diferentes informes en la literatura mundial y nuestros resultados es evidente que el diagnóstico etiológico de lesión hepática crónica por virus C, no puede establecerse exclusivamente por las características histopatológicas. Sin embargo, existen ciertas alteraciones histológicas que combinadas son altamente sugestivas de hepatopatía crónica por virus C. El diagnóstico en la actualidad es establecido por las alteraciones histopatológicas en asociación con los marcadores serológicos para confirmar la etiología de la enfermedad.

Tabla V

**CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LA HEPATITIS CRONICA  
POR VIRUS C EN DOS SERIES**

---

	<b>GERBER</b>	<b>HE CMN XXI</b>
	<b>n=29</b>	<b>n=34</b>
<b>LESION DE CONDUCTOS</b>	<b>76%</b>	<b>73%</b>
<b>NODULOS LINFOIDES</b>	<b>45%</b>	<b>53%</b>
<b>ESTEATOSIS</b>	<b>31%</b>	<b>50%</b>

---

**CONCLUSIONES:**

1) LA ASOCIACION DE COLANGITIS CRONICA CON NODULOS LINFOIDES Y ESTEATOSIS HEPATICA LEVE, DEBE SUGERIR LA POSIBILIDAD DE LESION POR VIRUS.

2) LA COLANGITIS CRONICA, SIN FOLICULOS LINFOIDES NI ESTEATOSIS, PUEDE OBSERVARSE RARAMENTE EN LA HEPATOPATIA CRONICA AUTOINMUNE.

3) EL HALLAZGO DE ESTEATOSIS Y NODULOS LINFOIDES EN AUSENCIA DE COLANGITIS CRONICA, CARECE DE VALOR DIAGNOSTICO.

4) LA PRINCIPAL FORMA DE CONTAGIO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL GRUPO ESTUDIADO ES LA TRANSFUSION DE SANGRE Y/O SUS DERIVADOS.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.\_ Purcell R: The Discovery of the Hepatitis Viruses. Gastroenterology 1993; 104: 955-963.
- 2.\_ Sheila S: Diseases of the liver and biliary system. 1989. p 263-287.
- 3.\_ Githick G: Hepatitis 1990. Scand J Gastroenterol 1990; 25 ( Suppl ): 955-963.
- 4.\_ Sherlock, Dusheiko: Hepatitis C virus updated. Gut 1991; 32: 965-967.
- 5.\_ Ludwig J: The Nomenclature of Chronic Active Hepatitis: An orbituary. Gastroenterology 1993; 105: 274-278.
- 6.\_ Dienstag JL: Non-A, Non-B Hepatitis. Gastroenterology 1990; 99: 1177-1180.
- 7.\_ Hepatitis C: Virology, Epidemiology, Clinical Course, and Treatment. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 337-342.
- 8.\_ Bradley D, Krawczynski K, et al: Non-A, Non-B Hepatitis: Toward the Discovery of Hepatitis C and E viruses. Seminars in Liver Disease 1991; 11: 128-146.
- 9.\_ Genesca J, Esteban J, et al: Blood-Borne Non-A, Non-B hepatitis: Hepatitis C Seminars in Liver Disease 1991; 11: 147-164.
- 10.\_ Hruby MA, Scharf V: Transfusión-related short-incubation hepatitis in hemophilia patients. Jama 1978; 240: 1355-1357.
- 11.\_ Kim HC, Saidi P: Prevalence of type B and non-A, non-B hepatitis in hemophilia: relationship to chronic liver disease. Gastroenterology 1980; 79: 1159-1164.



- 12.\_ Hilgartner MW, Giardina P: Liver disfunction in patients with hemophilia. Scand J Haematol 1978; 30 ( suppl ): 16-26.
- 13.\_ Havens WP: Viral Hepatitis: Multiple attacks in a narcotic addict. Ann intern Med 1956; 44: 199-203.
- 14.\_ The correlation of HCV prevalence with current blood virus risk group definitions: Proceedings of the first international symposium hepatitis C virus. Rome, September 1989, pp 29-41.
- 15.\_ LaQuaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstang JL, et al: The impact of hepatitis on renal transplantation. Transplantation 1981; 32: 504-507.
- 16.\_ Ware AJ, Luby JP, et al: Etiology of liver disease in renal-transplant patients. Ann Intern Med 1979; 91: 364-371.
- 17.\_ Tateda A, Kikuchi K, et al: Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: Clinical and Serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen. J Infect Dis 1979; 139: 511-518.
- 18.\_ Tong MJ, Thursby M, et al: Studies on maternal infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981; 80: 999-1004.
- 19.\_ Giovannini M, Tagger A, et al: maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: A possible interaction. Lancet 1990; 1: 1116.
- 20.\_ Czaja A, Herschel A, et al: the Nature and prognosis of severe Cryptogenic Chronic Active Hepatitis. Gastroenterology 1993; 104: 1755-1761.

- 21.\_ Dienstag J, Alter H: Non-A, Non-B Hepatitis: Evolving epidemiologic and clinical perspective. Semin Liv Dis 1986; 6: 67-81.
- 22.\_ Jay H, Hoofnagle, et al: Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Seminars Liver Disease 1991; 11: 73-83.
- 23.\_ Schmilovitz-Weiss H, Thompson N, et al: Viral markers in the treatment of hepatitis B and C. Gut 1993; Supplement: s26-s35.
- 24.\_ Schiff ER: Treatment algorithms for hepatitis B and C. Gut 1993; Supplement: S148-S149.
- 25.\_ Shinichi K, Kentaro Y, et al: A pilot study of Ribavirin and Interferon Beta for the treatment of Chronic Hepatitis C. Gastroenterology 1993; 105: 507-512.
- 26.\_ William N, Dienstag JL: Prevention y Therapy of Viral Hepatitis. Seminars in Liver disease 1991; 11: 165-174.
- 27.\_ Gerber MA, Krzysztow K, et al: Histopathology of Community Acquired Chronic Hepatitis C. Modern Pathology 1992; 5: 483-486.
- 28.\_ Desmet V: Morphology of Non-A, Non-B Hepatitis. Hepatology 1984; 14: 11-15.
- 29.\_ Schaffner F, et al: The Histological Features of Chronic Hepatitis C and Autoimmune Chronic hepatitis: A comparative Analysis. Hepatology 1992; 15: 572-577.
- 30.\_ Gerber MA, Danque P, et al: HLA-DR Expression in Bile Duct Damage in Hepatitis C. Modern Pathology 1993; 6: 327-331.

- 31.\_ Bisceglie A, et al: Diagnostic Problems in Clinical Hepatology. Seminars in Liver Disease 1991; 11: 175-181.
- 32.\_ Martin P, et al: Liver Transplantation for Viral Hepatitis: Current Status. Am J Gastroenterol 1992; 87: 409-417.
- 33.\_ Czaja AJ: Chronic Active Hepatitis: The challenge for a new nomenclature. Ann Intern Med 1993; 119: 510-517.
- 34.\_ Zhang WH, Liu CB, et al: Hepatitis C virus causing non-A, non-B hepatitis in plasmapheresis center. Lancet 1990; 1: 353.
- 35.\_ Prohaska W: Treatment of chronic hepatitis C with inosine pranobex. Lancet 1991; 338: 390-391.