



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

11202⁷

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"
PROGRAMA DE MAESTRIAS Y DOCTORADOS EN CIENCIAS
MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA
PRESENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A :

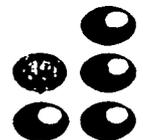
JOSE FRANCISCO TELLEZ ZENTENO

TUTORES: DR. JUAN CALVA-MERCAIXO
DR. BRUNO ESTANOL VIDAL
DR. GUILLERMO GARCÍA RAMOS

MEXICO, D. F.

JUNIO 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INCMNSZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMASAsesor de Tesis

Dr. Juan Calva-Mercado

JUAN CALVASubdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán.Co-asesores

Dr. Bruno Estañol Vial

Bruno EstañolJefe del Laboratorio de Electrofisiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán.

Dr. Guillermo García Ramos

Guillermo García RamosJefe del departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
Zubirán.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.NOMBRE: Luis Federico Uscanga DomínguezLuis Federico Uscanga DomínguezFECHA: 27-6-2003FIRMA: [Firma]TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Página
Resumen.....	4-7
Introducción.....	8-17
Justificación.....	18
Preguntas de investigación.....	18
Hipótesis.....	18
Objetivo.....	19
Metodología.....	19
Diseño del estudio.....	20
Población.....	20
Grupos de estudio.....	21
Criterios de selección.....	21-22
Lugar de realización.....	22
Periodo de tiempo.....	22
Tamaño de la muestra.....	23
Variables.....	25-27
Procedimientos.....	28-32
Análisis estadístico.....	33
Aspectos éticos.....	33
Resultados.....	34-51
Discusión y conclusiones.....	52-58
Bibliografía.....	58-61
Anexos.....	62-71

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

INTRODUCCION. Entre las manifestaciones extrahepáticas en sistema nervioso central ocasionadas por el virus de la hepatitis C, la más frecuente es la neuropatía periférica, la cual se encuentra asociada en la mayoría de los casos a crioglobulinemia mixta. No se ha precisado cual es la prevalencia de neuropatía, ya que existen pocos estudios en este campo. Algunos de los factores que se ha asociado a neuropatía son los siguientes: síndrome crioglobulinémico, títulos elevados de factor reumatoide, edad avanzada, títulos elevados de inmunoglobulina M y niveles bajos de complemento.

OBJETIVOS; a.-Determinar la frecuencia de neuropatía periférica en una población de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (PIVHC), así como en un grupo de pacientes pareados por edad sin infección por el virus de la hepatitis C PSVHC , b) Análisis de factores de riesgo,

Diseño. En una primera etapa para conocer la frecuencia de neuropatía periférica se utilizó un diseño transversal comparativo. En una segunda etapa para conocer los factores de riesgo en los PIVHC se utilizó un diseño de casos y controles.

Lugar: Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Análisis estadístico. 1.-Para la descripción general de las características de los pacientes se utilizará estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables utilizando media, mediana, moda, desviación estándar etc. 2.-Cuando se identifique a los pacientes con y sin neuropatía se realizara un análisis bivariado con las variables que pudieran asociarse a la presencia de neuropatía, estimando la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística de las asociaciones se evaluara mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos que no se pueda realizar se realizara la prueba exacta de Fisher, el nivel de medición se ajustará a 0.05.

Resultados. En lo que respecta a la primera etapa del estudio 31 PIVHC y 31 PSIVHC fueron estudiados. 18 pacientes (58%) del grupo de PIVHC tuvieron neuropatía. Del grupo de PSVHC solo 3 tuvieron neuropatía (13%). Para la segunda parte del estudio donde se analizaron los PIVHC los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

factores de riesgo para neuropatía fueron los siguientes: factor reumatoide (RM:4.1, IC 1.3-47, p:0.04), crioglobulinemia (RM: 5.3, IC 1.6-6, p:0.02), y cirrosis o hepatitis activa (RM:4.5, IC:0.9-20, p:0.10). Las diferencias entre los PIVHC con y sin neuropatía las siguientes: edad (PSVHC: 47.0 ±15.4; PIVHC: 60.2±8.9; p<0.05), tiempo de evolución (PIVHC: 30.0+29.7 (1-96); PSIVHC: 66.9+56.0 (12-240);p<0.02), copias del virus de la hepatitis C (PIVHC: 259,012 (500-1,530,000); PSIVHC: 568,995 (35000-2,355,900); p<0.01); C3 (PIVHC: 109.8+ 36.2(71-190); PSIVHC: 70.1+20.3 (35-119); p:0.001), y C4 (PIVHC: 54.3+9.4 (11-326); PSIVHC:14.5+10.4 (1.6-34); p:0.04).

Resultados y conclusiones. La frecuencia de neuropatía encontrada en nuestro estudio fue alta (58%). Los factores de riesgo identificados en este estudio fueron la presencia de factor reumatoide y de crioglobulinas. Una carga viral alta se asoció con la presencia de neuropatía, esta asociación no había sido reportada. Otros factores fueron identificados como factores de riesgo; edad avanzada, tiempo de evolución prolongado de la enfermedad y la presencia de cirrosis y hepatitis activa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

INTRODUCTION. Among the manifestations in the central nervous system of hepatitis C virus, the most frequent one is peripheral neuropathy, and in the vast majority of cases it is associated with type 2 mixed cryoglobulinemia. It is not precisely known what the real prevalence is, due to the fact that there are very few studies assessing this. Some of the factors associated with the presence of neuropathy are the following: cryoglobulinemic syndrome, elevated titers of rheumatoid factor, advanced age, elevated titers of immunoglobulin M, and low complement values.

OBJECTIVES; a.-Determine the frequency of peripheral neuropathy in a population of patients with hepatitis C- virus infection, as well as in an age-paired group of controls, and analyze their risk factors.

Design. First stage; transversal, second stage controls.

Setting: Neurology Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Statistical analysis. Descriptive statistics were used according to the level of measurement of the variables, using mean, median, mode and standard deviation. For the risk factors-analysis, the odds ratio and its confidence interval (95%) were measured. The statistical significance of the associations was evaluated with the chi-square test, with an adjustment of the measurement level to <0.05 .

Results. 31 patients with hepatitis C infection and 31 patients without hepatitis C infection were studied. 18 patients (58%) from the group of patients infected with the hepatitis C virus had neuropathy. Only 3 (13%) persons from the control group showed neuropathy. Among the risk factors for neuropathy in the patients infected with hepatitis C virus the following were found: rheumatoid factor (OR:4.1, CI 1.3-17, $p:0.04$), cryoglobulinemia (OR: 5.3, CI 1.6-6, $p:0.02$), and cirrhosis with active hepatitis (OR:4.5, CI:0.9-20, $p:0.10$). The differences among the patients with hepatitis C without neuropathy (WON) and with neuropathy (WN) were: age (WON: 47.0 ± 15.4 ; WN: 60.2 ± 8.9 ;

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

$p < 0.05$), time of evolution (WN: 30.0 ± 29.7 (1-96); WON: 66.9 ± 56.0 (12-240); $p < 0.02$), copies of the hepatitis C virus (WN: $259,012$ (500-1,530,000); WON: $568,995$ (35000-2,355,900); $p < 0.01$); C3 (WN: 109.8 ± 36.2 (71-190); WON: 70.1 ± 20.3 (35-119); $p: 0.001$), and C4 (WN: 54.3 ± 9.4 (11-326); WON: 14.5 ± 10.4 (1.6-34); $p: 0.04$).

Results and conclusions. The frequency of neuropathy encountered in our study was high (58%). The risk factors determined in this study were a positive rheumatoid factor and the presence of cryoglobulins. A high viral load was associated with the presence of peripheral neuropathy, and this association has not been reported before. Finally, other factors were advanced age, prolonged time of evolution of the liver disease, and the presence of cirrhosis and active hepatitis.

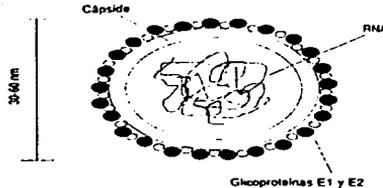
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

Biología molecular del virus de la hepatitis C (VHC). El VHC posee un genoma ARN de tıra única y de sentido positivo. Con una organización semejante a la de los flavivirus, como los virus del dengue, de la fiebre amarilla o de la encefalitis japonesa. La estructura del virus como se muestra en la figura 1, es esférica, con una cápsula lipoproteínica y su diámetro oscila entre 35 y 40 nm. El genoma del virus comprende aproximadamente 9,450 nucleótidos y produce un polipéptido viral alrededor de 3,020 aminoácidos. El polipéptido viral es lisado en proteínas estructurales y no estructurales. Las primeras incluyen Core, E1 y E2/NS1 y las segundas a NS2, NS3, NS4A, NSB, NS5A, NSSB y NSSC.

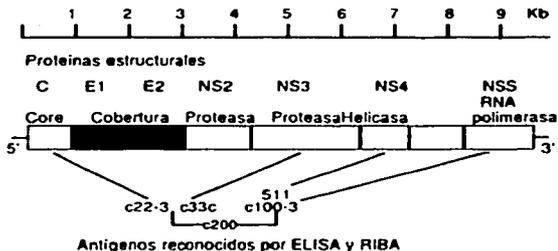
Genotipos y quasiespecies. El VHC se ha clasificado en por lo menos 10 cepas o genotipos diferentes. En México, la mayoría de las infecciones resulta de los genotipos 1a, 1b, 2b, 2a/2c y 3a, siendo el genotipo 1b el responsable de más de la mitad de las infecciones. En individuos afectados el VHC circula como una mezcla heterogénea de genomas íntimamente relacionados que contienen una secuencia maestra, la que está más frecuentemente representada, y una gran variedad de mutantes llamadas quasiespecies. Las mutaciones ocurren principalmente en seis regiones denominadas hipervariables, localizadas en los genes que codifican a la proteínas E1 y E2 (Ver figura 2).

FIGURA 1



TESIS CON
FALLA DE JUREN

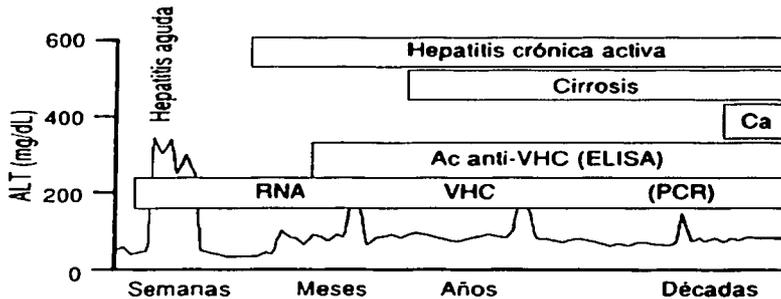
FIGURA 2



Historia natural de infección por el VHC. Una infección por el VHC resulta frecuentemente en inflamación hepatocelular progresiva que evoluciona a los eventos culminantes de cirrosis y cáncer hepatocelular. La secuencia clásicamente incluye hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular. Uno o dos meses después de la infección, los sujetos infectados desarrollarán hepatitis aguda, aunque frecuentemente son asintomáticos. Solo el 15% resolverán la infección y 85% desarrollarán hepatitis crónica. De ellos 80% permanecerán estables por muchos años, mientras que 20% sufrirán cirrosis en las dos décadas siguientes. De estos pacientes cirróticos, 75% morirán como resultado de su enfermedad de hígado, y el resto permanecerán estables y morirán por alguna otra enfermedad. El cáncer hepatocelular aparece en un porcentaje pequeño de sujetos, sobre todo después de dos o tres décadas de infección crónica. El incremento de la tasa de progresión de fibrosis en los pacientes con hepatitis C se ha asociado a: edad mayor de 40 años al momento de la infección, consumo diario de alcohol de 50 g o más y género masculino. (Ver figura 3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 3. Historia natural de la infección por el VHC.



Respuesta inmune. Las respuestas inmunes tanto celular como humoral del huésped están involucradas en la resistencia al virus y en la inmunopatología asociada a infección. Se desencadenan cuando un antígeno ingresa al cuerpo y encuentra un tipo especializado de células llamadas presentadoras de antígenos. Estas células procesan al antígeno y expresan en su superficie fragmentos de este para que sean reconocidos por linfocitos T cooperadores específicos de antígeno. Las células T cooperadoras se activan y, a su vez promueven la activación de otros tipos de linfocitos, como las células B y los linfocitos T (LTC). Estas células proliferan y realizan sus funciones secretoras específicas; en la mayoría de los casos, estas inactivan o eliminan exitosamente al antígeno. En cada etapa de este proceso, los linfocitos y las células presentadoras de antígenos se comunican entre sí a través de contacto directo o mediante la secreción de citocinas reguladoras (1) (Ver figura 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

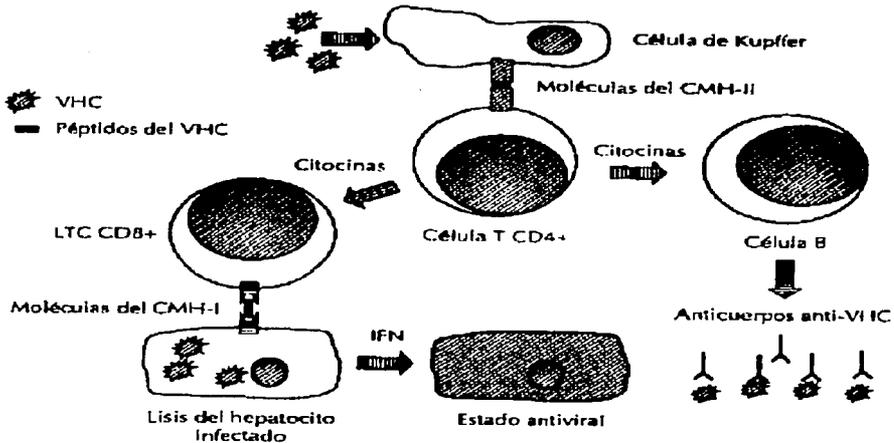


Figura 4. Respuesta inmune al virus de la hepatitis C (VHC). En el hígado, el VHC infecta al hepatocito y es captado por las células de Kupfer. En el hepatocito, el VHC es procesado y los péptidos virales son transportados a la superficie celular y presentados por el CMH clase I a los LTC CDB+. El VHC es también procesado en las células de Kupfer y sus péptidos son presentados por el CMH clase II sobre la superficie celular a las células T CD4+. Estas células liberan citocinas que estimulan a los LTC CDB+ para que lisen a los hepatocitos infectados, y a las células B para que produzcan anticuerpos anti-VHC. El hepatocito infectado libera IFN que genera un estado de resistencia anti-VHC en las células vecinas.

Prevalencia de Infección por virus de la hepatitis C en México. En México la prevalencia de infección por virus de la hepatitis C varía considerablemente; en Durango es de 1.47 % (2), en la ciudad de Monterrey de 0.47% (3), mientras que en la ciudad de México tres estudios han notificado prevalencias de 0.74, 0.77, 0.61% (4,5). Sin embargo hay estudios como el de Florez-castañeda (6),

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

quien estudió una población de 774 estudiantes de nuevo ingreso a la Universidad de Nuevo León, encontrando una prevalencia del 8%, los cuales se encontraban asintomáticos pero todos ellos potencialmente infectantes. Realmente no podemos saber cual es la prevalencia real en población mexicana ya que la mayoría de los pacientes que han sido estudiados son en bancos de sangre y podría no ser la población con mayor representatividad para hablar de una prevalencia real, pero podemos pensar que es un problema mucho más frecuente y que tendrá mayor prevalencia en los próximos años.

Trastornos clínicos e inmunológicos asociados a la infección por el virus de la hepatitis C.

De acuerdo a un revisión de múltiples estudios Subhash (7), analizó las principales asociaciones clínicas observadas en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, además de analizar su respuesta al tratamiento con interferon encontrando las siguientes;

<i>Asociación bien documentada</i>	<i>Uso de interferon</i>
Crioglobulinemia esencial mixta	Recomendado
Porfiria cutánea tarda	Sin datos
Glomerulonefritis membranoproliferativa	Buena respuesta pero alta frecuencia de recaídas

<i>Asociación sugerida</i>	<i>Uso de interferon</i>
Úlceras corneales de Mooren	Recomendado
Tiroiditis autoinmune	Sin datos

<i>Asociación débil</i>	<i>Uso de interferon</i>
Síndrome de Sjögren	Recomendado
Liquen plano	Sin datos
Fibrosis pulmonar idiopática	Sin datos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En lo que se refiere a los trastornos inmunológicos en los últimos años se han descrito algunas asociaciones. Pawlotsky (8) estudió las manifestaciones inmunológicas de 59 pacientes con Infección por el VHC. Las alteraciones más frecuentes fueron la presencia de factor reumatoide en el 71% de los casos, crioglobulinemia 36%, anticuerpos antinucleares (22%), anticuerpos antimusculo liso 22% y la presencia de sialoadenitis linfocítica en el 14% de los casos.

Neuropatía, virus C y crioglobulinemia mixta. Entre las manifestaciones en el sistema nervioso por el virus de la hepatitis C, la más frecuente es la neuropatía periférica, y en la mayoría de los casos se encuentra asociada a crioglobulinemia mixta tipo 2 (9). La crioglobulinemia mixta es una vasculitis sistémica caracterizada por púrpura palpable, artralgias, fatiga, neuropatía periférica, glomerulonefritis y hepatoesplenomegalia. Las crioglobulinas son proteínas que se precipitan en sangre a bajas temperaturas y se han dividido en tres grupos;

Tipo 1.- Generalmente se encuentran en enfermedades linfoproliferativas y se caracteriza por la presencia de inmunoglobulinas monoclonales sin actividad de factor reumatoide,

Tipo 2.-Se caracteriza por la presencia de IgG policlonal e IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide.

Tipo 3.- Se caracteriza por IgG e IgM policlonales.

De manera histórica el término de crioglobulinemia mixta (CM) ha sido usado para describir a los pacientes con el síndrome clínico y con crioglobulinas del tipo II y III, sin enfermedad primaria, sin embargo desde 1990 existen múltiples estudios que documentan que entre el 80 y 90% de los pacientes con CM tiene seropositividad a el virus de la hepatitis C (10). Para explicar la fisiopatología de la crioglobulinemia, se propone que los hepatocitos infectados por el virus de la hepatitis C secreten un complejo de lipoproteínas de baja densidad LBD más el virus de la hepatitis C (LBD-VHC), este complejo estimula a los linfocitos B quienes producen anticuerpos monoclonales con actividad de factor reumatoide dirigidos contra el virus y la lipoproteína (idiotipo cruzado). Estos anticuerpos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

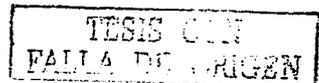
son los causantes de la enfermedad y pueden causar lesiones en diferentes tejidos como piel y riñón (11).

La sospecha diagnóstica de crioglobulinemia se lleva a cabo cuando los pacientes tienen vasculitis en las extremidades inferiores y la presencia de otros signos sistémicos como el síndrome de Reynaud, artritis, neuropatía periférica, síndrome de Sjögren y glomerulonefritis. En un estudio de Abel (12) donde comparó las manifestaciones clínicas de 297 pacientes de diferentes hospitales encontró que la púrpura se presentaba del 88 al 100% de los casos, artralgias del 51 al 90%, debilidad del 67 al 100%, alteración hepática del 62-88%, involucro renal del 8 al 54% y neuropatía periférica en el 30%.

Es importante mencionar que la crioglobulinemia puede presentarse sin ninguna manifestación clínica en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y puede presentarse también en pacientes donde no existe evidencia de daño hepático activo.

Akriviades (13) estudió 81 pacientes con hepatitis crónica buscando la presencia de crioglobulinemia mixta. Encontró que el 46% de los pacientes tenían crioglobulinemia y el 27% de estos pacientes manifestaciones clínicas que incluyeron púrpura palpable, síndrome de Reynaud, artritis, neuropatía periférica, síndrome de Sjögren y glomerulonefritis. Otro estudio con un gran número de pacientes es el de Lunel (14), quien estudió 226 pacientes con enfermedad hepática conocida incluyendo 127 pacientes con infección por el VHC, 40 pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y 59 pacientes con hepatopatías diversas. En este estudio la frecuencia de crioglobulinemia fue de 41.5% en los pacientes con infección por el VHC, 15% de los pacientes con infección por el VHB y en 32% de los pacientes con hepatopatías diversas.

Estudios de prevalencia de neuropatía en población sana. Existen pocos estudios poblacionales estudiando la prevalencia de neuropatía periférica. Los más conocidos son los de Bharucha et al (15) quien estudio una población de 14,010 pacientes mediante la utilización de un cuestionario y una



exploración neurológica, encontrando una prevalencia de 334 casos (2.3%). Otro estudio de prevalencia a gran escala es el realizado por El grupo italiano de estudio de la neuropatía (16), donde estudiaron a dos poblaciones Italianas, la de Varese con 3,072 personas y la de San Giovanni Rotondo de 1,164 pacientes. La prevalencia en la primera población fue de 3.7% y de 3.4% de manera respectiva. Finalmente hay un estudio en población colombiana donde se estudió una población de 998 individuos de una región conocida como el Valle del Cauca encontró una prevalencia de neuropatía periférica de 7.2 por cada 1000 habitantes (17). En población mexicana no contamos con ningún estudio poblacional.

Estudios previos de prevalencia y etiología de neuropatía periférica e infección por el virus de la hepatitis C. Con respecto a la prevalencia de neuropatía en los pacientes con infección por el VHC, no se sabe con precisión cual es la prevalencia real, debido a que existen muy pocos estudios. Ripault (18) estudio de manera prospectiva a 36 pacientes con infección por virus de la hepatitis para determinar la frecuencia de neuropatía. En este estudio 7 (19%) pacientes tuvieron alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa, observándose principalmente un daño de tipo axonal. 3 de estos pacientes que equivale al 43%, presentó parestesias y disestesias. En dos de estos tres casos se realizó biopsia de nervio observándose en un caso disminución de fibras mielinizadas y en otro caso lesiones vasculíticas. En lo que respecta a la presencia de crioglobulinas se demostró su presencia en 6 de los 36 pacientes. Otro estudio es el de Zaltron (19), quien estudió 89 pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y crioglobulinemia. En este estudio se encontró que el 37% de los pacientes presentaba neuropatía por medio de electrofisiología. La presencia de neuropatía en este estudio se asoció a la presencia de síndrome crioglobulinémico, títulos altos de factor reumatoide, edad avanzada, títulos altos de inmunoglobulina M y cifras bajas de complemento. En estos dos estudios mencionados anteriormente podemos analizar algunos aspectos. Por una parte en el segundo estudio la frecuencia de neuropatía es más alta, probablemente porque hubo un sesgo de selección ya

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que se estudiaron solo pacientes infección por el VHC y crioglobulinas presentes siendo esperable una frecuencia elevada de neuropatía a diferencia del primer estudio donde la población era menos seleccionada encontrando pacientes con y sin crioglobulinas y por consiguiente la frecuencia fue menor. En cuanto a la etapa de la infección en los dos estudios no se especifica, lo cual podría ser de relevancia ya que es probable que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad pudieran tener mayor riesgo de manifestaciones extrahepáticas como neuropatía, a diferencia de pacientes con infección en etapas iniciales o pacientes sin elevación de enzimas.

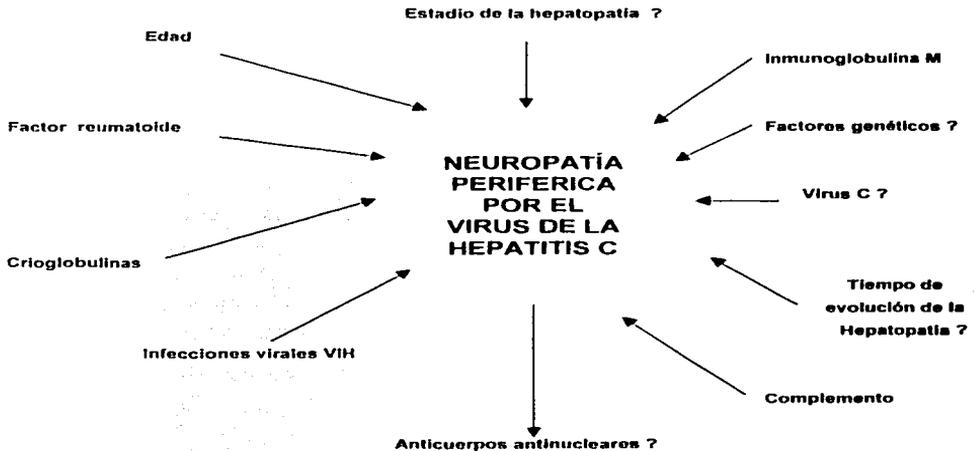
Por otra parte también se han descrito reportes recientes el que los pacientes con infección por virus de la hepatitis C tratados con interferon alfa causa o exacerba la neuropatía periférica con o sin la presencia de crioglobulinemia u otro trastorno (20,21), sin embargo no se sabe con precisión que tan frecuente es este problema ya que no se ha realizado un estudio para determinar la prevalencia de neuropatía en pacientes con infección activa que están siendo tratados con Interferon-alfa, pero podría suponerse que este problema es mucho más frecuente al igual que en los pacientes con crioglobulinemia donde existe un gran número de pacientes asintomáticos pero con alteraciones en la neuroconducción. Recientemente Lidove (22,23) ha descrito algunos grupos de pacientes pequeños donde existe la presencia de neuropatía periférica en pacientes con infección por VHC pero donde persistentemente no hay crioglobulinas en sangre, el factor reumatoide es negativo, generalmente es una neuropatía motora-sensitiva de tipo axonal y en algunos casos donde se ha realizado la biopsia de nervio se observa infiltrado de linfocitos en vasos de pequeño calibre. Lidove sugiere que el virus podría causar el causante de la neuropatía.

Modelo de factores de riesgo asociados a neuropatía periférica en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. De acuerdo a la literatura podemos resumir un posible modelo de factores de riesgo asociados la presencia de neuropatía con algunos factores bien reconocidos como la crioglobulinemia, la presencia de factor reumatoide y la edad y otros grupo de factores que se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

piensa que pudieran tener alguna asociación como el estadio y tiempo de evolución de la hepatopatía, otros marcadores inmunológicos y el propio virus de la hepatitis C.

Figura 5. Modelo de factores de riesgo asociados a neuropatía periférica en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

Entre las manifestaciones extrahepáticas en sistema nervioso central ocasionadas por el virus de la hepatitis C, la más frecuente es la neuropatía periférica, la cual se encuentra asociada en la mayoría de los casos a crioglobulinemia mixta. No se ha precisado cual es la prevalencia de neuropatía, ya que existen pocos estudios en este campo. Algunos de los factores que se ha asociado a neuropatía en pacientes con infección por el VHC son los siguientes: síndrome crioglobulinémico, títulos elevados de factor reumatoide, edad avanzada, títulos elevados de inmunoglobulina M y niveles bajos de complemento. No hay estudios previos que documenten con precisión la magnitud del riesgo de neuropatía conferido por la infección crónica por el VHC, así como qué factores determinan que alguien con esta infección viral desarrolle o no neuropatía.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la magnitud del riesgo de neuropatía atribuible a la infección crónica por el VHC?
2. ¿Cuáles son los determinantes (viroológicos, inmunológicos y tipo de daño hepático) de la neuropatía en los individuos con infección crónica por VHC?
3. ¿Cuáles son las características clínicas y electrofisiológicas de los individuos con neuropatía e infección crónica por VHC

HIPOTESIS

1. En los pacientes con infección por VHC la prevalencia de neuropatía (detectada mediante electrofisiología) es del 30%, en contraste con una prevalencia del 5% en los individuos sin infección por VHC

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Los pacientes con VHC y neuropatía tienen:

Mayor edad

Mayor frecuencia de FR

Mayor frecuencia de crioglobulinemia

Menor titulación de C3 y C4 séricos

Mayor carga viral del VHC en plasma

Mayor frecuencia de daño hepático atribuible al VHC

Mayor tiempo de evolución con la infección por VHC

OBJETIVOS

1. Identificar la prevalencia de neuropatía periférica en pacientes con infección crónica por el VHC
2. Identificar la prevalencia de neuropatía periférica en un grupo de controles pareados por edad con los pacientes con infección por el VHC.
3. Identificar el riesgo de neuropatía atribuible a la infección crónica por el VHC
4. Identificar los determinantes (viroológicos, inmunológicos y tipo de daño hepático) para desarrollar neuropatía periférica en los individuos con infección crónica por VHC
5. Identificar las características clínicas y electrofisiológicas de los individuos con neuropatía e infección crónica por VHC

METODOLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diseño.

Para la primera etapa del estudio en la que el principal objetivo es la identificación de la prevalencia de neuropatía periférica tanto en un grupo de pacientes con infección como en sus controles y por lo tanto la identificación del riesgo adquirido para tener neuropatía por el virus C, el diseño del estudio fue el siguiente:

- a.- De acuerdo a la estructura del diseño: estudio transversal comparativo.
- b.- De acuerdo al propósito clínico de la investigación: Evaluación de la prevalencia de una enfermedad y el establecimiento del riesgo de neuropatía periférica en un grupo de pacientes con infección por el VHC.

En una segunda etapa, una vez identificados los pacientes con neuropatía en el grupo de pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, se identificaron los factores de riesgo asociados a la presencia de neuropatía periférica en pacientes con infección por el VHC, el diseño del estudio fue el siguiente:

- a.- De acuerdo a la estructura del diseño: Casos y controles.
- b.- De acuerdo al propósito clínico de la investigación: Evaluación de la asociación entre factores de riesgo y un desenlace.

Población

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán es un centro de referencia para enfermedades hepáticas. Debido a la alta prevalencia de la infección por VHC, desde hace año y medio existe una clínica de infecciones hepáticas, incluyendo en esta la mayoría de los pacientes con infección por el VHC y por VHB. Se calcula de acuerdo a datos del archivo que en la actualidad el Instituto cuenta con una población de 300 pacientes con esta infección (Datos hasta el 2003).

Para la primera etapa en la que evaluamos la prevalencia de neuropatía periférica en los pacientes con infección por el VHC utilizamos los siguientes grupos de estudio;

Grupo 1) Pacientes con infección por el virus de la hepatitis C

Grupo 2) Pacientes sin infección por el virus de la hepatitis C

Para el grupo 1 se utilizaron los siguientes criterios;

Criterios de inclusión

- a) Pacientes que fueran atendidos en la clínica de infección por el virus de la hepatitis C (esta clínica se da de los martes a los viernes en la consulta externa).
- b) Pacientes con serología positiva para el VHC (ELISA)
- c) Que fueran atendidos de forma rutinaria en el Instituto

Criterios de exclusión

- a) Pacientes que se rehusaron a realizar las velocidades de conducción nerviosa

Criterios de eliminación

TESIS C. N.
FALLA DE ORIGEN

- a) Pacientes que sean invitados a la realización de estudios de neurofisiología y que posteriormente no sea posible realizar el estudio por problemas técnicos (edema, lesiones cutáneas, etc.)

Para el grupo 2 se utilizaron los siguientes criterios;

Criterios de inclusión

- a) Familiar del paciente con infección por virus de la hepatitis C, de preferencia el conyuge o un familiar cercano de una edad parecida \pm 10 años (ejemplo; hermano (a), primo (a), vecino).
- b) Pacientes con serología negativa para VHC (técnica de ELISA)

Criterios de exclusión

- a) Pacientes que se rehusaron a realizar las velocidades de conducción nerviosa

Criterios de eliminación

- a) Pacientes que sean invitados a la realización de estudios de neurofisiología y que posteriormente no sea posible realizar el estudio por problemas técnicos (edema, lesiones cutáneas, etc.)

b) Lugar de realización

Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) Periodo de tiempo

De marzo 2001 a marzo del 2003.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- 1) Para valorar la asociación entre neuropatía periférica y la infección por el VHC se realizaron los siguientes ejercicios estadísticos para calcular el tamaño mínimo requerido a estudiar:

EJERCICIO DE CALCULO DE MUESTRA 1.

GRUPO EXPUESTO; Pacientes con el diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C.

GRUPO NO EXPUESTO; Familiar del paciente con infección por virus de la hepatitis C, de preferencia el conyuge o un familiar cercano de la misma edad como su hermano (a). Con serología negativa para el virus de la hepatitis C (ELISA).

EJERCICIO DE CALCULO DE MUESTRA 1.

Con este propósito mediante la fórmula de proporciones necesitaríamos el siguiente tamaño de muestra;

- a) Proporción esperada en el grupo 1 = 5% (prevalencia de neuropatía en población general)
- b) Proporción esperada en el grupo 2 = 30% (prevalencia de neuropatía en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C)
- c) Nivel de alfa 0.05

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Nivel de beta 0.20

Tamaño de muestra en el grupo 1; 28 pacientes

Tamaño de muestra en el grupo 2; 28 pacientes

Nivel de alfa 0.05

Nivel de beta 0.10

Tamaño de muestra en el grupo 1; 38 pacientes

Tamaño de muestra en el grupo 2; 38 pacientes

EJERCICIO DE CALCULO DE MUESTRA 2.

- a) Proporción esperada en el grupo 1 = 5% (prevalencia de neuropatía en población general)
- b) Proporción esperada en el grupo 2 = 25% (prevalencia de neuropatía en pacientes con infección por el virus de la hepatitis)
- c) Nivel de alfa 0.05

Nivel de beta 0.20

Tamaño de muestra en el grupo 1; 39 pacientes

Tamaño de muestra en el grupo 2; 39 pacientes

Nivel de alfa 0.05

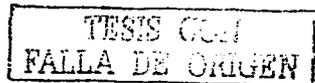
Nivel de beta 0.10

Tamaño de muestra en el grupo 1; 53 pacientes

Tamaño de muestra en el grupo 2; 53 pacientes

EJERCICIO DE CALCULO DE MUESTRA 3.

- d) Proporción esperada en el grupo 1 = 5% (prevalencia de neuropatía en población general)



- e) Proporción esperada en el grupo 2 = 20% (prevalencia de neuropatía en pacientes con infección por el virus de la hepatitis)
- f) Nivel de alfa 0.05
Nivel de beta 0.20
Tamaño de muestra en el grupo 1; 60 pacientes
Tamaño de muestra en el grupo 2; 60 pacientes
Nivel de alfa 0.05
Nivel de beta 0.10
Tamaño de muestra en el grupo 1; 82 pacientes
Tamaño de muestra en el grupo 2; 82 pacientes

VARIABLES

Variables

Neuropatía periférica

Definición; Valores de la velocidad de conducción nerviosa debajo de dos desviaciones estándar de acuerdo al promedio establecido por el laboratorio de electrofisiología del departamento (Ver anexo 1).

Nivel de medición; nominal

Categoría;

Tener neuropatía periférica

No tener neuropatía periférica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Infección por el virus de la hepatitis C

Definición: Prueba positiva realizada mediante la técnica de ELISA.

Nivel de medición; nominal

Categoría;

Prueba positiva

Prueba negativa

Edad

Definición; Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento

Nivel de medición; Numérica (razón)

Unidad de análisis; años

Sexo

Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer

Nivel de medición; nominal

Categoría ; Masculino y femenino

Tiempo de evolución de la infección de la infección por VHC

Definición; Periodo que ha transcurrido desde el diagnóstico serológico hasta el momento del estudio

Unidad de Medición; numérica (discreta)

Unidad de análisis; años, meses y días

Complicaciones de la hepatopatía

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición; condiciones asociadas a la infección por el virus de la hepatitis C que se deben a la cronicidad de la infección

Nivel de medición ; nominal

Categoría; cirrosis, enfermedades inmunológicas, presencia de crioglobulinas, insuficiencia hepática

Enfermedades concomitantes

Definición; Enfermedades que acompañan a la enfermedad de base

Nivel de medición; nominal

Categoría; diabetes, crioglobulinemia mixta, vasculitis, sialoadenitis

Crioglobulinemia mixta

Definición; la crioglobulinemia mixta es una vasculitis sistémica caracterizada por púrpura palpable, artralgias, fatiga, neuropatía periférica, glomerulonefritis y hepatoesplenomegalia. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de IgG policlonal e IGM monoclonal con actividad de factor reumatoide.

Nivel de medición; nominal

Categoría; tener o no tener crioglobulinemia

Factor reumatoide

Definición: Son moléculas de inmunoglobulina M (IgM) dirigidos contra ciertas regiones de inmunoglobulinas IgG.

Nivel de medición: nominal

Categoría: Tener o no tener factor reumatoide.

Uso de medicamentos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Definición: Se trata de los medicamentos que el paciente toma de forma rutinaria párale tratamiento de su enfermedad de base.

Nivel de medición: nominal

Categoría: Tomar o no tomar medicamentos.

PROCEDIMIENTOS

A) Estrategia para la obtención de la muestra y recolección de datos

a) Para la recolección de la muestra de pacientes con infección por el VHC se recurrió a la consulta de hepatitis infecciosa. Mediante un muestreo aleatorio un día anterior a la consulta se seleccionaba a los potenciales participantes de acuerdo a su número de expediente. El día que asistían los pacientes se les invitaba a participar en el estudio así como a su familiar, explicándoles los motivos y la utilidad del estudio además de que se les daba a firmar una carta de consentimiento informado.

b) Una vez que el paciente aceptaba tanto en los pacientes con infección por el VHC como en los controles el primer paso fue la aplicación del cuestionario de Dick para neuropatía así como una exploración neurológica por un medico neurólogo. Estas dos evaluaciones se mantuvieron a ciegas con los estudios de neurofisiología. En esta primera entrevista se solicitaron los estudios de laboratorio necesarios para el estudio y se solicitó una determinación de carga viral a cada paciente. En el caso de los controles se realizó una determinación del virus de la hepatitis C (PCR). En todos los casos fue negativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) En una tercera etapa se realizaron los estudios de velocidad de conducción nerviosa que comprendieron (aproximadamente 2 horas de estudio por paciente):

Velocidad de conducción nerviosa

I) Nervios sensitivos

- a) mediano
- b) cubital
- c) peroneo superficial
- d) radial

II) Nervios motores

- a) mediano
- b) cubital
- c) radial
- d) peroneo
- e) tibial

III) Onda F de cada uno de los músculos

IV) En los casos que se requiera se realizará el protocolo para túnel del carpo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

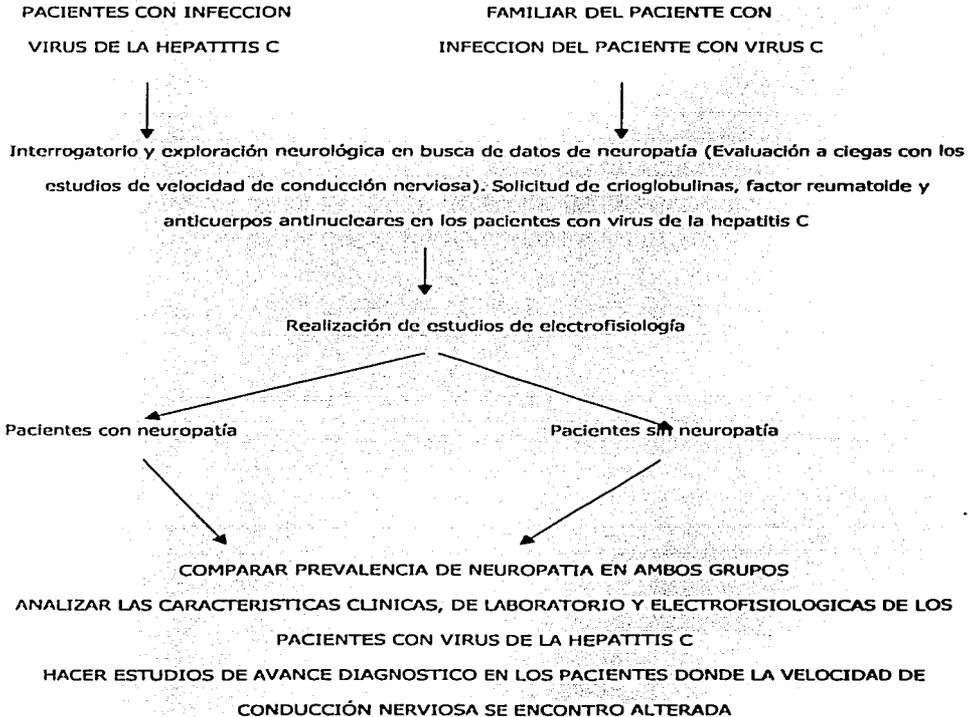
d) Una vez que se obtuvieron los resultados de velocidad de conducción nerviosa, estos fueron analizados por un neurofisiólogo experto en el área (neurofisiólogo-siempre el mismo) y se clasificaron de acuerdo a la definición de la variable. Describiendo si había o no el trastorno, si había daño desmielinizante y axonal y si había daño sensitivo o motor.

e) También se revisó el expediente del paciente para obtener la información previa de la infección por el virus de la hepatitis C y los antecedentes del paciente.

f) Se citó a la consulta de neurología a todos los pacientes, en el caso de ser normal el estudio se habló con el paciente y se consignó en el expediente, pero en los casos donde la VCN fue anormal se evaluará el caso y dependiendo de cada caso se decidió hasta donde se avanzó el estudio de neuropatía periférica. En el protocolo habitual se valora si existen enfermedades o uso de medicamentos previos que sean claramente la causa de la neuropatía. Si no existe este antecedente se procede a realizar una batería inicial que comprende; B12, folatos, BH, QS, electroforesis de proteínas, perfil inmunológico y metales pesados (en caso de antecedente). En los casos donde sea necesario se realizó biopsia de nervio y grasa periumbilical. Así mismo en casos donde persista la duda diagnóstica se solicitaron estudios más avanzados como la determinación de anticuerpos GM1, MAG o anti-Hu.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO

1.-Para la descripción general de las características de los pacientes se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables utilizando media, mediana, moda, desviación estándar etc.

2.- Para compara la frecuencia de neuropatía entre los casos y los controles se utilizará la prueba de chi cuadrada ya que el estudio electrofisiológico se definió como variable dicotómica.

3.-Para el análisis de correlación entre las diferentes variables se utilizaron las siguientes pruebas;

Variable continua vs variable continua

Correlación de Pearson o Spearman

Variable dicotómica vs variable dicotómica

Coefficiente Phi

Variable dicotómica vs variable continua u ordinal

Coefficiente Eta

4.-Para valorar el grado de asociaciones de cada una de las variables independientes con la dependiente se utilizó una regresión logística, estimando la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística de las asociaciones se evaluó mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos que no se pueda realizar se realizara la prueba exacta de Fisher, el nivel de significancia se ajusto a 0.05.

ASPECTOS ETICOS

El estudio implicó aspectos éticos importantes ya que es posible identificar pacientes con neuropatía que previamente no se habían diagnosticado y que probablemente se encuentren sin tratamiento. Como sabemos la presencia de neuropatía puede ocasionar problemas importantes de incapacidad física y en algunos casos puede ocasionar sintomatología muy importante sobre todo dolor. Por lo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

anterior se le avisará al paciente si presenta la alteración y se le citará a la consulta de neurología para que puede ser evaluado y seguido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Descripción general de los sujetos. Se estudiaron 31 PIVHC y 31 PSVHC. En la tabla 1 podemos algunas de las características sociodemográficas, enfermedades asociadas importantes y presencia de de neuropatía en los grupos estudiados.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis (PIVHC) C y sin infección (PSIVHC)

	PIVHC (n=31)	PSIVHC (n=31)	p
Edad	50.2±13.0	52.0±13.8	0.65
Talla	1.60±0.08	1.62±0.09	0.32
Peso	64.4±10.7	67.6±13.7	0.38
Hombres	5(16%)	15(48%)	0.006
Diabetes	2(6%)	2(6%)	0.69
Historia de alcoholismo	1(3%)	5(16%)	0.08
Presencia de neuropatía	18(58%)	3(10%)	0.0005

En el grupo de los pacientes sin infección por el virus de la hepatitis C, 2 de los casos de neuropatía se encontraban asociados a diabetes mellitus y en el otro caso se realizó el estudio de diagnóstico pero no se encontró ninguna causa. En la tabla 2 podemos observar diferentes características de los pacientes con PIVHC, incluyendo la presencia de neuropatía, forma de contagio, medicamentos, entre otras.

TESIS CON
FALLA DE REGISTRO

Tabla 2. Pacientes con infección por el virus de la hepatitis C

	Con neuropatía (n=18)	Sin neuropatía (n=13)
Presencia de neuropatía		
Neuropatía	18 (58%)	13 (42%)
Forma de contagio		
Transfusión	15(83%)	9(69%)
No conocido	2(11%)	4(31%)
Venopunción	1(6%)	0(0%)
Enfermedades y tratamientos		
Diabetes	2(11%)	0(0%)
Uso de interferon	1(5%)	1(8%)
Alcoholismo	4(22%)	1(6%)
Uso de medicamentos	16(89%)	8(46%)
Manifestaciones autoinmunes asociadas al virus		
Vasculitis	2(11%)	0(0%)

Marcadores inmunológicos. En el grupo de pacientes con neuropatía periférica e infección por el virus de la hepatitis C (n=18) 12 pacientes tuvieron crioglobulinas positivas (67%) y 6 pacientes tuvieron crioglobulinas negativas (33%). En los pacientes sin neuropatía (n=13) 11 pacientes tuvieron crioglobulinas negativas (85%) y 2 pacientes crioglobulinas positivas (15%). (Ver Figura 1 y 2)

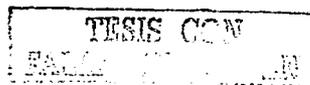


Figura 1. CRIOGLOBULINAS
Pacientes del grupo con neuropatía (pacientes con virus C) n=18
 Positivas = 12
 Negativas = 6

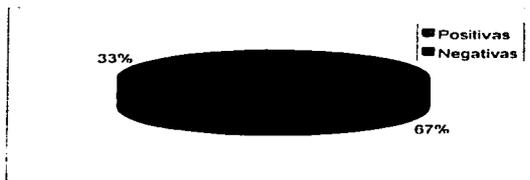
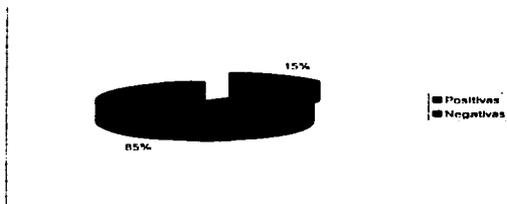


Figura 2. CRIOGLOBULINAS
Pacientes del grupo sin neuropatía (pacientes con virus C) n= 13
 Positivas = 2
 Negativas = 11



En el grupo de los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, 11 pacientes tuvieron factor reumatoide positivo (61%) y 7 pacientes tuvieron factor reumatoide negativo (39%). En los pacientes controles el factor reumatoide fue positivo en 2 casos (15%) y negativo en 10 pacientes (85%).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 3. FACTOR REUMATOIDE
 Pacientes del grupo con neuropatía (pacientes con virus C) n=18
 Positivas = 11
 Negativas = 7

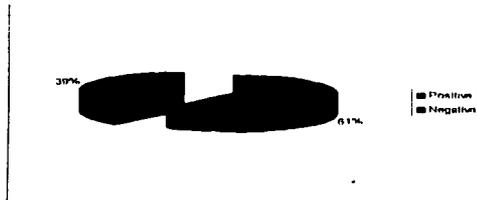
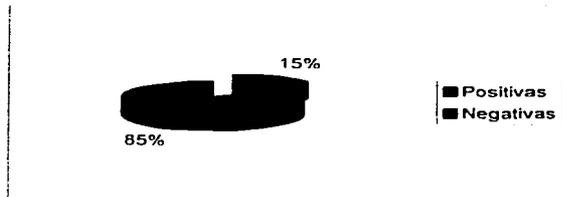


Figura 4. FACTOR REUMATOIDE
 Pacientes del grupo sin neuropatía (pacientes con virus C) n=13
 Positivas = 2
 Negativas = 11



Estadio de la hepatopatía. En el grupo de pacientes sin neuropatía 9 pacientes (69%) tenían infección sin actividad enzimática, 3 pacientes tenían cirrosis (23%) y 1 paciente (8%) tenía cirrosis. En el grupo de pacientes con neuropatía 6 pacientes (33%) tenían infección sin actividad enzimática, 6 pacientes tenían hepatitis activa (33%) y 6 pacientes tenían cirrosis (33%) (figura 5 y 6).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 5. ESTADO DE LA HEPATOPATIA (SIN NEUROPATIA) n=13

Sin actividad enzimática = 9 (69%)

Hepatitis activa = 1 (8%)

Cirrosis = 3 (23%)



Figura 6. ESTADO DE LA HEPATOPATIA (CON NEUROPATIA) n=18

Sin actividad enzimática = 6

Hepatitis activa = 6

Cirrosis = 6



En la tabla 3 podemos ver resumida la representación de los marcadores inmunológicos y del estado de la hepatopatía.

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

Tabla 3. Pacientes con infección por el virus de la hepatitis C

	Con neuropatía (n=18)	Sin neuropatía (n=13)
Marcadores inmunológicos		
Crioglobulinas	12 (67%)	2 (17%)
Factor reumatoide	11 (61%)	2 (17%)
Anticuerpos antinucleares	2 (11%)	0 (0%)
Estadio de la hepatopatía		
Sin actividad enzimática	6(33%)	9(69%)
Hepatitis activa	6(33%)	1(8%)
Cirrosis	6(33%)	3(23%)

En la siguiente tabla se anotan las características de laboratorio de los PIVHC, divididos de acuerdo a la presencia de neuropatía periférica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (CON NEUROPATÍA Y SIN NEUROPATÍA)

	Sin neuropatía (n=13)	Con neuropatía (n=18)	
TGO	78 (19-367)	60 (13-145)	0.09
TGP	75 (26-257)	69 (16-161)	0.7
Albumina	3.6 (2.5-4.4)	3.3 (2.5-4.4)	0.1
Fosfatasa alcalina	109.4 (61-209)	120.3 (56-272)	0.5
Bilirrubina total	1.1 (.6-2.9)	1.3 (.5-3.7)	0.9
Bilirrubina directa	.3 (0-1.0)	.4 (.1-3.1)	0.5
Bilirrubina indirecta	.8 (.5-1.9)	.8 (.4-2.4)	0.9
Proteínas totales	6.4 (2-7.5)	7.0 (5.6-9.3)	0.8
Globulinas	3.5 (2.9-5.0)	3.7 (2.4-5.4)	0.6
Plaquetas	210 (61-442)	157 (55-392)	0.1
Leucocitos	5.9 (3.7-9.2)	5.6 (3.2-13.6)	0.4
Hemoglobina	14.5 (10-16.5)	14.0 (10.5-16.1)	0.3
Glucosa sérica	93.6 (74-112)	100.6 (76-140)	0.2

Los valores están expresados en medianas e intervalos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la tabla 4 podemos la detección de datos de neuropatía mediante diferentes métodos tanto en los pacientes con infección como en los pacientes sin infección.

Tabla 4. Detección de neuropatía por diversos métodos en pacientes con infección por el virus de la hepatitis (PIVHC) C y sin infección (PSIVHC)

	PIVHC (n=31)	PSIVHC (n=31)	p
Cuestionario positivo (Dick)	23(74%)	7(23%)	0.006
Exploración positiva	9(29%)	2(7%)	0.69
Deteclada por neurofisiología	18(51%)	3(10%)	0.08

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

En la siguiente tabla podemos ver los principales patrones de neurofisiología de los pacientes estudiados.

Tabla 6. Tipo de daño de la neuropatía en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis (PIVHC) C y sin infección (PSIVHC)

	PIVHC (n=18)	PSIVHC (n=3)	p
Axonal y desmielinizante	18(100%)	2(67%)	0.01
Desmielinizante	0(0%)	1(33%)	

Tabla 7. Tipo de daño de la neuropatía en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis (PIVHC) C y sin infección (PSIVHC)

	PIVHC (n=18)	PSIVHC (n=3)	p
Sensitivo	1(6%)	1(33%)	0.1
Mixto (sensitivo-motor)	17(94%)	2(67%)	

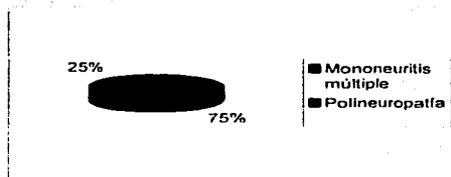
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Tipo de daño de la neuropatía en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis (PIVHC) C y sin infección (PSIVHC)

	PIVHC (n=18)	PSIVHC (n=3)	p
Mononeuritis múltiple	11(61%)	2(67%)	0.8
Polineuropatía	7(39%)	1(33%)	

En la siguientes gráficas podemos ver el patrón de neuropatía de los pacientes con crioglobulinas y en los pacientes sin crioglobulinas en donde el virus pudiera tener alguna implicación directa.

Figura 7. PATRON DE NEUROPATIA
 PACIENTES CON CRIOGLOBULINAS n = 12
 Mononeuritis múltiple = 9
 Polineuropatía = 3



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

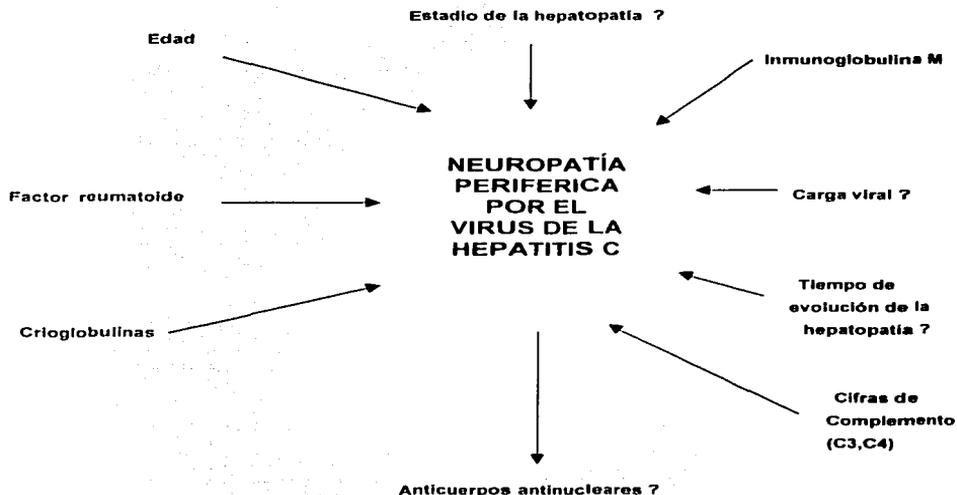
Figura 8. PATRON DE NEUROPATIA
PACIENTES SIN CRIOGLOBULINAS n = 6
Mononeuritis múltiple = 2
Polineuropatia = 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO

En los siguientes análisis por etapas haremos trataremos de crear asociaciones entre las diferentes variables que componen nuestro modelo.



Realizamos una serie de correlaciones entre todas las variables para ver su interrelación en un posible modelo de neuropatía periférica en estos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 9. Matriz de correlación de las diferentes variables estudiadas para predecir la presencia de neuropatía periférica en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

	C3	C4	CR	FR	CV	Edad	EH	TE
C3	1	*.61	***-.476	***-.490	-.15	*-.53	*-.443	*-.38
		P 0.001	p .012	.009	p .44	p 0.004	p 0.021	p 0.045
C4		1	*-.364	*-.401	*-.21	*-.34	*-.177	*-.14
			p 0.067	p 0.42	p .29	p 0.08	p .38	p .48
CR			1	-.53	***.42	***.52	***.50	***.501
				p 0.004	p 0.021	p 0.04	p 0.05	p 0.005
FR				1	***0.05	***.49	***.33	***.137
					p 0.76	p 0.007	p 0.075	p 0.47
CV					1	*.35	*.076	*.18
						p 0.06	p 0.69	p 0.32
Edad						1	*.46	*.30
							p 0.009	p 0.09
EH							1	*.49
								p 0.005
TE								1

CR=crioglobulinas, FR= factor reumatoide, CV=carga viral, EH=estadio de la hepatopatía, TE=tiempo de evolución de la hepatopatía

Medidas de correlación utilizadas

- * Spearman (dos variables continuas)
- ** Phi (variable dicotómica vs dicotómica)
- *** Eta (variable dicotómica vs continua)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la siguiente tabla podemos ver un análisis univariado utilizando razón de momios para valorar la presencia de factores de riesgo para neuropatía

Tabla 10. Factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía

	RM	IC	P
Positividad del virus de la hepatitis C	12.9	2.8-67.7	0.00005
No tener positividad para el virus de la hepatitis C	1.0		
Modo de contagio (transfusión)	2.22	0.3-16.9	0.35
Otras formas (desconocido, inyección)	1.0		
Diabetes	1.8	1.3-2.5	0.21
Sin diabetes	1.0		
Alcoholismo positivo	3.4	0.2-92.5	0.27
Alcoholismo negativo	1.0		
Vasculitis asociada a la hepatopatía	1.8	1.3-2.5	0.21
Sin vasculitis	1.0		
Uso de medicamentos	5.0	0.6-48.8	0.07
Sin uso de medicamentos	1.0		
Factor reumatoide positivo	4.1	1.3-17	0.04
Factor reumatoide negativo	1.0		
Crioglobulinemia positiva	5.3	1.6-6	0.02
Crioglobulinemia negativa	1.0		
Anticuerpos antinucleares positivos	1.8	1.3-2.5	0.21
Anticuerpos antinucleares negativos	1.0		
Cirrosis + hepatitis activa HAE*	4.5	0.9-20	0.10
Hepatitis sin actividad enzimática	1.0		
Edad >40 años	9.43	1.4-14.6	0.00004
Edad <40 años	1.0		
Carga viral (más de 200,000 copias)	4.16	0.7-260	0.06
Carga viral (menor de 200,000 copias)	1.0		
C3 (< 70 unidades)	2.63	1.5-45.3	0.001
C3 (>70 unidades)	1.0		
C4 (<20 unidades)	3.03	0.5-18.2	0.14
C4 (>20 unidades)	1.0		

HA=Hepatitis con actividad enzimática

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la siguiente tabla podemos ver un análisis de las variables numéricas para observar diferencias entre las variables continuas entre los pacientes con y sin neuropatía.

Tabla 11. CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (CON NEUROPATÍA Y SIN NEUROPATÍA)

	Sin neuropatía (n=13)	Con neuropatía (n=18)	
EDAD	47.0+15.4	60.2+8.9	0.05
TIEMPO DE EVOLUCION (meses)	30.0+29.7 (1-96)	66.9+56.0 (12-240)	0.02
Copias del virus de la hepatitis	259,012 (500-1,520,000)	568,995 (35000-2,355,900)	0.01
Glucosa sérica	93.6+9.7 (74-112)	100.6+19.7 (76-140)	0.2
C3	109.8+36.2 (71-190)	70.1+20.3 (35-119)	0.001
C4	54.3+9.4 (11-326)	14.5+10.4 (1.6-34)	0.04

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

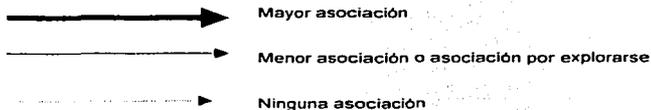
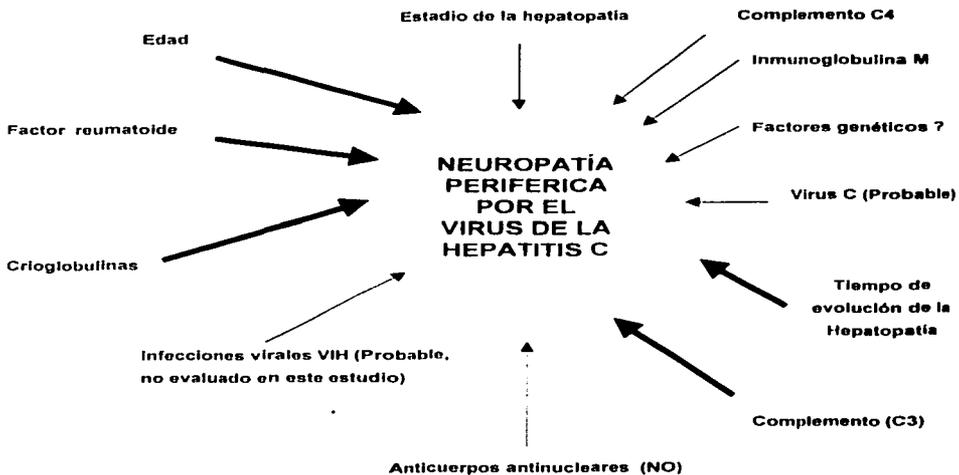
Mediante un modelo de función discriminante hemos calculado el porcentaje de probabilidad de agrupar a los pacientes para tener neuropatía periférica con algunas combinaciones de variables.

Tabla 12. Modelo de función discriminante con diversas agrupaciones de variables

Variables incluidas	Porcentaje de clasificación
Crioglobulinas, factor reumatoide, edad, tiempo de evolución y niveles de C3	81.5 %
C3, edad y tiempo de evolución	81.5 %
Crioglobulinas, factor reumatoide y edad	80 %
Crioglobulinas, tiempo de evolución y edad	80 %
Crioglobulinas, factor reumatoide y C3	77.8 %
Crioglobulinas y C3	77.8 %
C3 y factor reumatoide	77.8 %
Crioglobulinas y tiempo de evolución	76.7 %
Crioglobulinas, factor reumatoide	76.7 %
Tiempo de evolución, edad y factor reumatoide	76.7 %
Tiempo de evolución y edad	74.2 %
Niveles de C3	74.1 %
Crioglobulinas y edad	73.3 %
Crioglobulinas	73.3 %
Edad	71.0 %
Factor reumatoide	70.0 %
Tiempo de evolución	64.5 %

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MODELO FINAL



TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

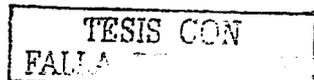
Análisis general y de la prevalencia de neuropatía

En la última década la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) he emergido de ser una enfermedad oscura a ser un problema de salud pública en el ámbito mundial. La infección por el VHC es la principal causa de hepatopatía crónica en todo el mundo y se estima que 3% de la población mundial esta infectada crónicamente por el VHC. En países desarrollados se encuentra entre 1 y 2% de la población. En Europa y África se ha reportado una prevalencia mayor y en Egipto se estima que 15% de la población general es seropositiva (23).

Se han descrito múltiples manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por VHC, entre las cuales destacan la crioglobulinemia mixta, la glomerulonefritis, la porfiria cutánea tarda, la purpura trombocitopénica idiopática, la sialoadenitis y el liquen plano. La mayor parte de estas manifestaciones son mediadas inmunológicamente; algunas se deben al depósito de complejos Inmunes, particularmente en la piel y el riñón (glomerulonefritis); y otras se deben al depósito tisular de linfocitos T específicos (24,25)

Entre las manifestaciones en el sistema nervioso por el virus de la hepatitis C, la más frecuente es la neuropatía periférica, y en la mayoría de los casos se encuentra asociada a crioglobulinemia mixta (10). En diversos estudios se ha reportado una alta frecuencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en pacientes con crioglobulinemia mixta, alcanzando frecuencias que van del 43 al 84% (26) La frecuencia de neuropatía periférica en pacientes con crioglobulinemia mixta tambien es muy variable y va desde el 8.3% al 50% (27).

Aunque es bien conocida la asociación de neuropatía y crioglobulinemia, hay pocos estudios que estudien la frecuencia de neuropatía en poblaciones de paciente con infección por VHC, sobre todo en los paciente que tiene estas proteínas negativas ya que se ha hipotetizado que el virus podría ser el



causante de la neuropatía. Con respecto a la prevalencia de neuropatía en los pacientes con infección por el VHC, no se sabe con precisión cual es la prevalencia real, debido a que existen muy pocos estudios. Nuestro estudio es de los primeros en evaluar una población de paciente con virus de la hepatitis C de forma abierta para determinar la prevalencia de neuropatía periférica. Encontramos una prevalencia alta (58%) en nuestro estudio, sin embargo este tipo de prevalencias se han reportado en otros estudio como ha sido mencionado. Previo a este estudio, solo existe un estudio reportado en la literatura donde se ha estudiado la prevalencia de neuropatía en pacientes con infección por el VHC realizado por Ripault (15). En este estudio se evaluó de forma prospectiva a 36 pacientes con infección por virus de la hepatitis para determinar la frecuencia de neuropatía. En este estudio 7 (19%) pacientes tuvieron alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa, observándose principalmente un daño de tipo axonal. 3 de estos pacientes que equivale al 43%, presentó parestesias y disestesias. En dos de estos tres casos se realizó biopsia de nervio observándose en un caso disminución de fibras mielinizadas y en otro caso lesiones vasculíticas. En lo que respecta a la presencia de crioglobulinas se demostró su presencia en 6 de los 36 pacientes (17%). Al igual que nuestro estudio Ripault estudio de forma abierta pacientes con infección por el VHC, sin embargo, a diferencia de nuestro estudio la frecuencia de crioglobulinas fue más baja, lo que pudo haber influido en la prevalencia de neuropatía. En nuestro estudio la frecuencia de crioglobulinas fue del 45%, la cual es parecida a la que ha sido reportada en otros estudios de pacientes con infección por el VHC. Podría ser discutido una prevalencia tan alta de neuropatía periférica, pero cuando revisamos otros modelos de neuropatía periférica autoinmune como es el lupus eritematoso sistémico podemos observar que las prevalencias son muy altas. Por ejemplo, el estudio de Campello et al (28) donde se estudiaron a 32 pacientes con lupus eritematoso sistémico la prevalencia de neuropatía periférica fue del 50% (28). Nuestro modelos de pacientes con neuropatía por virus C es un modelo que sugiere fuertemente un modelo autoinmune por lo tanto no es exagerado encontrar prevalencias tan altas.

TESIS CONT
FALLA

A diferencia del anterior estudio y de otros, en nuestro estudio tuvimos un grupo control de pacientes pareados por edad. Aunque nuestro grupo tiene algunos sesgos ya que algunos de los controles fueron familiares cercanos y pudiera haber alguna predisposición genética para el desarrollo de neuropatía, nuestro grupo fue seleccionado por factibilidad. Aunque existe este sesgo, una ventaja de haber seleccionado este grupo es que los pacientes son de la misma edad y tiene exposición a factores de riesgo parecidos por lo tanto creemos que es un buen grupo control. Además a todos ellos les fue realizada serología para el virus de la hepatitis C, siendo negativa en todos lo que quita un factor de posible confusión en el grupo sin infección. Por otra parte si vemos en la tabla 1 y 2, las características generales de ambos grupos fueron similares, sobre todo algunas de ellas son importantes como la talla ya que esta puede cambiar los valores de la velocidades de conducción nerviosa y ser un confusor. Por otra parte el género fue diferente en ambos grupos ya que como comentamos los controles fueron las esposas o esposos de los pacientes. En lo que respecta a la presencia de diabetes y alcoholismo estas variables fueron iguales y destaca que el uso de medicamentos fue mayor en los pacientes con neuropatía.

En lo que respecta a los estudios neurofisiológicos encontramos ciertos patrones en la neurofisiología muy orientadores. En los PIVHC el patrón más frecuente fue la mononeuritis múltiple, predominando un daño mixto (axonal y desmielinizante, así como sensitivo y motor) en la mayoría de los pacientes. Este dato es importante ya que la mayoría de los enfermedades autoinmunes que cursan con neuropatía tiene como patrón predominante la monoenuiritis múltiple (29,30). Por otra parte en los controles donde se detecto neuropatía el patrón más frecuente fue la polineuropatía. Lo cual resulta lógico ya que se detectó neuropatía en dos pacientes diabéticos donde clásicamente se describe este patrón (31).

Análisis de factores de riesgo

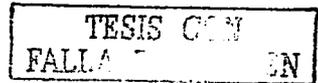
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En la búsqueda de asociaciones a la neuropatía hemos desarrollado algunas correlaciones y algunos modelos multivariados. En lo que respecta a las correlaciones, podemos notar como todas las variables independientes (Tabla 9) tiene correlación entre ellas mismas. Existe una relación estrecha entre variables como las cifras de complemento, positividad del factor reumatoide, presencia de crioglobulinas, así como la edad y el tiempo de evolución de la hepatopatía.

Por otra parte en el análisis univariado (tabla 10) podemos observar que existen algunas variables independientes que pueden ser factores de riesgo para neuropatía de las cuales podemos destacar cifras bajas de complemento, positividad de crioglobulinas y factor reumatoide, edad avanzada así como mayor tiempo de evolución de la hepatopatía.

En un potencial modelo de neuropatía en estos pacientes es claro que a mayor edad y a mayor tiempo de evolución de la hepatopatía existe mayor posibilidad de tener crioglobulinas, factor reumatoide y cifras bajas de complemento por lo tanto mayor posibilidad de tener neuropatía. Cabe destacar que la carga viral no muestra asociaciones en el análisis de correlaciones siendo posible que esta variable no tenga que ver con neuropatía al menos en nuestro estudio.

Así mismo desarrollamos un modelo de función discriminante donde hicimos varios ejercicios con diversas variables para ver que grupo de variables es el que podría clasificar a los pacientes en mejor forma. Podemos observar que si incluimos a las 5 variables que utilizamos en el modelo de regresión logística la posibilidad de buena clasificación es del 81.5%, sin embargo la agrupación de cifras bajas de complemento, edad y tiempo de evolución permite clasificar también en el 81.5%. El resto de las agrupaciones tuvieron menor poder clasificatorio. De acuerdo a los análisis anteriores observamos que algunas de nuestra variables son buenas predictoras de quien tendrá el diagnóstico de neuropatía, por lo tanto es posible predecir en la práctica clínica que pacientes podrían ser candidatos a la realización de velocidades de conducción nerviosa.

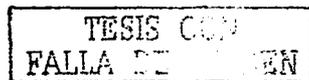


Análisis de acuerdo a lo reportado en la literatura

Dentro de los factores asociados la presencia de neuropatía, en nuestro estudio hemos encontrado algunas asociaciones interesantes. En lo que respecta a las características clínicas del paciente y de la enfermedad de base, nuestro estudio muestra como los pacientes del grupo con infección por el VHC y que tenían neuropatía, tenían mayor edad y mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Solo la edad avanzada había sido reportada previamente como un factor de riesgo en estos pacientes y en población general. (16, 18, 19). Estas dos variables nos hablan de que la probabilidad de tener hepatitis es mayor cuando el paciente evoluciona hacia las etapas avanzadas de la enfermedad. Dentro de los marcadores inmunológicos nuestro estudio muestra como la positividad a crioglobulinas, factor reumatoide y cifras bajas de complemento son factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía periférica. Previamente Zaltron (19), estudió 89 pacientes con infección por el virus de la hepatitis C y crioglobulinemia. En este estudio se encontró que el 37% de los pacientes presentaba neuropatía. La presencia de neuropatía en este estudio se asoció a la presencia de síndrome crioglobulinémico, títulos altos de factor reumatoide, edad avanzada, títulos altos de inmunoglobulina M y cifras bajas de complemento.

En nuestro estudio hemos analizado algunos factores tradicionales como diabetes y alcoholismo que clásicamente causan neuropatía periférica, sin embargo no hubo diferencias entre los pacientes con infección por VHC, así como entre los pacientes con infección por el VHC y sin infección.

Por primera vez en la literatura se realizaron determinaciones de carga viral en todos los pacientes con infección por el VHC y se trataron de asociar con neuropatía periférica. Como podemos observar la carga viral fue mas alta en los pacientes que tuvieron neuropatía. Recientemente Paoletti (32) y Lidove (22, 23) han descrito algunos pacientes con neuropatía e infección por el virus de la hepatitis C y que no tiene ninguna factor de riesgo tradicional sugiriendo que una causa probable el daño directo



del virus. En futuros estudios se tendría que explorar el papel de la carga viral como un posible marcador de neuropatía ya que podría estar hablando de actividad del virus y de un potencial riesgo para adquirir la neuropatía sobre todo en pacientes donde la presencia de alguna marcador deneuropatía como las crioglobulinas u otro no estuviera presente abriendo la posibilidad de que el virus pudiera ser el causante de la neuropatía de forma directa o mediante mecanismos inmunológicos alternos.

En conclusión el presente estudio es uno de los primeros en estudiar paciente con infección por el VHC con y sin crioglobulinemia para determinar la frecuencia de neuropatía periférica. Hemos reproducido algunas observaciones y lo mas valioso de nuestro trabajo es la posible creación de un modelo de neuropatía en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C donde están interviniendo múltiples factores y en el cual podemos predecir que pacientes son los que tiene mayor riesgo de tener neuropatía periférica y poder diagnosticarlos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Alvarado-esquivel C, Leroux-Rooels G. Inmunología de la hepatitis C. Rev Invest Clín 1990;51:315-22.
- 2.-Guerrero-Romero JF, Castañeda A, Rodríguez-Morán. Prevalence and risk factors associated to hepatitis "C" in blood donors in Durango, México. Salud Publica Mex 1996;38:94-100
- 3.-Ayala JJ; Guerra J, Mora P, Casillas A. Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana en donadores voluntarios del Noroeste de México. Rev Gastroenterol Mex 1997;62:250-3
- 4.-Hernández-Pérez RE, Frías -Salcedo JA, Del Angel-Guevara O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Militar. Salud Publica Mex 1994;36:538-40.
- 5.-Soto-Merino CA, Simon Rodríguez J, Pulido-Priego MA, Hernández Perez A, García hernández IC, Del Río-Chiriboga CA. Prevalencia de marcadores para hepatitis A, B y C en un hospital de México. Salud Publica Mex 1994;36:257-262.
- 6.-Flores-Castañeda MS, García Mendez BL, Tijerina-Menchaca R. Seropositividad de la infección porHCV y HBV, en estudiantes universitarios del estado de Nuevo León, México. Rev Gastroenterol Mex 1996;61:327-31
- 7.-Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. Ann Intern Med 1995;123:615-20.
- 8.-Pawlotsky JM, Rodout Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Yahia MB, André C. Extrahepatic immunologic manifestations in Chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. Ann Intern Med 1995;122:169-173.
- 9.-Nadir A, Smith JW, Matter B, Mask D, Gilcher R, Van Thiel DH. Type 2 cryoglobulinemia and hepatitis C virus; its recognition and treatment. J Okla State Med Assoc 1994;87:449-53.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10.-Agnello V, Romain P. Mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;;122:169-173.
- 11.-Agnello V. Hepatitis C virus and type II cryoglobulinemia; An immunological Perspective. *Reumatol Clin North* 1996;26:1375-9.
- 12.-Abel G, Zhang QX, Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1993;36:612-8.
- 13.-Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:612-8.
- 14.-Lunel F, Musset L, Cacoub O, Frangeul L, Cresta Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-300.
- 15.-Bharucha NE, Bharucha AE, Bharucha EP. Prevalence of peripheral neuropathy in the Parsi community of Bombay. *Neurology* 1991;41:1315-17.
- 16.-The Italian General Practitioner Study Group. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly. *Neurology* 1995;45:1832-1836.
- 17.-Takeuchi Y, Guvera GJ. Prevalencia de enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. *Colombia Médica* 1999;30:74-81.
- 18.-Ripault MP, Borderie C, Dumas P, Vallat JM, Goujon JM, Brecheteau P, Silvain C. Peripheral neuropathies and chronic hepatitis C; a frequent association ?. *Gastroenterol Clin* 1998;22:889-90.
- 19.-Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzanini M, Mani M et al. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:391-5.

TESIS C
FALLA DE CALIDAD

- 20.-Lidove O, Cacoub P, Hausfater P, Wexhler B, Frances C, Leger JM, Piette JC. Cryoglobulinemia and hepatitis C, worsening of peripheral neuropathy after Interferon alpha treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:403-406.
- 21.-Téllez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Nuñez M, Estafiol B, García Ramos G. Neuroptía periférica durante un segundo ciclo de tratamiento con dosis altas de interferon alfa en una paciente con hepatitis C y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2002;35:644-6.
- 22.-Lidove O, Maisonobe T, Servan J, Thibault V, Legar JM, Piette JC, Cacoub P. Peripheral neuropathy and hepatitis C virus infection: more than cryoglobulinemia. *Rev Med Interne* 2001;22:939-47.
- 23.-Sayed NM, Gomatos PJ, Rodier, Wierzba TF, Darwish A, Khashaba S, et al. Seroprevalence suyer of Egyptian tourism workers for hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus and treponema pallidum infections; Associations of hepatitis C virus infection with specific regions of Egypt. *A J Trop Med Hyg* 1996;55:179-84.
- 24.-Roy KM, Bagg J. Hepatitis c virus and oral disease: a critical review. *Oral diseases* 1999;5:270-77
- 25.-Gordon SC. Extra hepatic manifestations of hepatitis c. *Dig Dis* 1996;14:157-68
- 26.-Disdier P, Harlé JR, Weiller PJ. Cryoglobulinemia and hepatitis C infection. *Lancet* 1991;338:151-2.
- 27.-Cream JJ, Hern JEC, Hugues RAC, et al. Mixed or immunocomplex cryoglobulinemia and neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:82-87.
- 28.- Campello I, Almarcegui C, Velilla J, Hortells JL, Oliveros A. Peripheral neuropathy in systemoc lupus erythematosus. *Rev neurol* 2001;33:27-30.
- 29.-Mitsui T, Kira J, Miyata K, Hosokawa S, Goto I. A case of malignant rheumatoid arthritis with corticosteroid-reactive subacute myelopathy and multiple peripheral neuropathy] *Rinsho Shinkeigaku*. 1992;32:884-6.

TESIS COM
FALLA DE SAIGEN

- 30.-Lazillo B, Pappone N, Crisci C, di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Jul;41(7):1196-202.
- 31.-Idriss-Kanoun S, Kanoun F, Hsairi H, Machgoul M, Bahri M, Ben Khalifa F. Prevalence of degenerative complications of diabetes in an outpatient population. *Tunis Med.* 2002 Jul;80:380-6
- 32.-Paoletti V, Donnarumma L, De Matteis A, Mammarella A, Labbadia G, Musca G. Peripheral neuropathy without cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus infection. *Panminerva Med* 2000;42:175-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS**a) CRONOGRAMA**

Desarrollo de protocolo e instrumento de medición; enero, febrero y marzo del 2001.

Desarrollo y fase de campo; abril del 2001 a abril del 2002.

Captura y análisis de datos; abril a junio del 2002.

Preparación para presentación en reuniones científicas, preparación de tesis y preparación para publicación; junio a diciembre del 2002.

b) FACTIBILIDAD

El desarrollo del protocolo es factible ya que existe una gran cantidad de pacientes con infección por virus de la hepatitis C en la consulta externa de gastroenterología. El servicio de neurología del Instituto cuenta con la capacidad para realizar los estudios y se contará con el material humano y tecnológico para realizar los estudios de velocidad de conducción nerviosa.

ANEXOS**c) Valores normales de conducción nerviosa****TABLA 1. NERVIOS MOTORES**

NERVIO	LATENCIA	VCN	AMPLITUD
Mediano	3.7 ± 0.3 m/s (3.2-4.2 m/s)	50-67.3 m/s	5-25 mV
Cubital	3.2 ± 0.5 m/s (3.1-3.7 m/s)	53-73 m/s	5-26 mV
Radial	2.6 ± 0.4 m/s	51-75 m/s	7.2-15 mV

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

	(2.5-3.2 m/s)		
Musculocutáneo	4.5 ± 0.6 (3.3-5.7 m/s)	-----	-----
Supraescapular	3.7 ± 0.3 m/s (3.2-4.2 m/s)	-----	3.2-6.3 mV
Axilar	3.9 ± 0.5 m/s (2.8-5.0 m/s)	-----	-----
Peroneo	4.5 ± 0.8 (3.7-5.3 m/s)	41.6-64.6 m/s	1.5-5.3 mV
Tibial	3.9 ± 0.5 ms (3.4-5.2 m/s)	46.2-61.6 m/s	5.2-20 mV

TABLA 2. NERVIOS SENSITIVOS

NERVIO	LATENCIA	VCN	AMPLITUD
Mediano	3.2 ± 0.2 m/s (3.0-3.5 m/s)	41-64.9 m/s	10-90 mV
Cubital	3.2 ± 0.25 m/s (2.8-3.6 m/s)	43-60 m/s	15-50 mV
Radial	3.1 ± 0.4 m/s	41-60 m/s	10-25 mV
Peroneo superficial	3.4 ± 0.4 (2.7-4.7 m/s)	38-63 m/s	4-40 uV
Sural	3.5 ± 0.25 m/s (3.0-4.0 m/s)	37-41 m/s	5-15 uV

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

d) HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Datos generales

Nombre _____

Registro _____

Edad _____

Género _____

Antecedentes

Historia familiar de neuropatía _____

Historia de alcoholismo Si _____ No _____

Especificar cantidad y tiempo Copas al día _____ Años _____

Historia de tabaquismo Si _____ No _____

Especificar cantidad y tiempo Cigarrillos al día _____ Años _____

Exposición a tóxicos Si _____ No _____

Especificar cual _____

Enfermedades previas

Diabetes Si _____ No _____

Tiempo de evolución _____

Amiloidosis Si _____ No _____

Tiempo de evolución _____

Cancer Si _____ No _____

Especificar que tipo _____

Otras enfermedades _____

Medicamentos utilizados _____

Uso de interferon Si _____ No _____

Datos de la hepatopatía

Fecha de positividad de la determinación del virus _____

Tiempo de evolución _____

Forma de contagio

Transfusión Si _____ No _____

Materno-fetal Si _____ No _____

Venopunción Si _____ No _____

Contacto sexual Si _____ No _____

No conocido Si _____ No _____

Otra _____

Estadio en la evolución de la hepatopatía

Sin actividad enzimática (AE) Si _____ No _____

Hepatitis activa Si _____ No _____

Cirrosis Si _____ No _____

Hepatocarcinoma Si _____ No _____

Otra _____

Biopsia hepática Si _____ No _____

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

Resultado

Laboratorios más recientes

TGO _____ U/L TGP _____ U/L Albumina _____ g/dl
 FA _____ U/L DHL _____ U/L GGTP _____ U/L
 BT _____ mg/dl BD _____ mg/dl B1 _____ mg/dl
 PT _____ mg/dl Globu _____ mg/dl
 TP _____ seg Control TTP _____ seg Control
 Plaquetas _____ mm³ Leucocitos _____ mm³ Hb _____ g/dl
 Copias del virus de la hepatitis C _____ copias/ml
 Genotipo _____
 B12 _____ Folatos _____ Glucosa _____

Estudios inmunológicos

Factor reumatoide Positiva _____ Negativa _____ Cifra _____
 Anti RNP Positiva _____ Negativa _____ Cifra _____
 Anticuerpos antinucleares Positiva _____ Negativa _____ Cifra _____
 Anti SM Positiva _____ Negativa _____ Cifra _____
 Crioglobulinas Positiva _____ Negativa _____ Cantidad _____
 C3 _____ C4 _____
 Otros _____

DESCRIPCION DEL PADECIMIENTO EN CASO DE NEUROPATIA

		días
TIEMPO DE EVOLUCION		
SINTOMAS MOTORES	Si _____	No _____
DEBILIDAD PROXIMAL	Si _____	No _____
DEBILIDAD DISTAL	Si _____	No _____
DEBILIDAD PROXIMAL Y DISTAL	Si _____	No _____
SINTOMAS SENSITIVOS	Si _____	No _____
CALAMBRES	Si _____	No _____
PERDIDA DE LA SENSIBILIDAD EN ALGUNAS ZONAS	Si _____	No _____
DOLOR TIPO QUEMADURA EN LOS PIES	Si _____	No _____
NO DISTINGUE FRIO Y CALOR	Si _____	No _____
PARESTESIAS Y DISESTESIAS	Si _____	No _____
QUEMADURAS O LESIONES SIN DARSE CUENTA	Si _____	No _____
AFECCION DE PROPIOCEPCION Y VIBRACION	Si _____	No _____
NEUROPATIA DOLOROSA	Si _____	No _____
SINTOMAS SIMETRICOS	Si _____	No _____
SINTOMAS ASIMETRICOS	Si _____	No _____
SINTOMAS AUTONOMICOS	Si _____	No _____
PATRON POR CLINICA	Si _____	No _____
POLINEUROPATIA MULTIPLE	Si _____	No _____
MONONEURITIS MULTIPLE	Si _____	No _____
MONONEUROPATIA SIMPLE	Si _____	No _____
PLEXOPATIA	Si _____	No _____
OTRAS MANIFESTACIONES	Si _____	No _____

TESIS CON
FALLA DE CREEN

CUESTIONARIO DE DICK

1. ¿ Tiene usted debilidad muscular ? (Si) (No)
 Si el paciente dice si conteste de a-u
 a. Su debilidad es en extremidades inferiores (Si) (No)
 b. Su debilidad es extremidades superiores (Si) (No)
 u. Si su debilidad tiene otra presentación (Si) (No)
 Si dice si, describir con mayor precisión _____
-
- 2.-Contestar las preguntas de a-y
 a. En ocasiones estoy lleno de energía (Si) (No)
 b. Me siento cansado la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 y. Son incapaz de levantarme cuando estoy en cunillas sin el uso de mis manos (Si) (No)
- 3.-¿ Tiene usted calambres? (Si) (No)
 Si contesta si complete de la a-m
 a. Los calambres se presentan en extremidades superiores e inferiores (Si) (No)
 b. Los calambres solo se producen en extremidades inferiores (Si) (No)
 m. Los calambres han ido aumentado de intensidad desde su inicio (Si) (No)
4. ¿ Tiene usted conservada su sensibilidad (siente las cosas cuando las toca) ? (Si) (No)
 Si contesta que no complete de la a-s
 a. Sus alteraciones de la sensibilidad son en extremidades superiores e inferiores (Si) (No)
 b. Sus alteraciones estan confinadas a extremidades inferiores (Si) (No)
 s. Ha tenido quemaduras en sus extremidades sin darse cuenta (Si) (No)
 Si dice si, describir con mayor precisión _____
5. ¿ Presenta usted marcha inestable cuando camina ? (Si) (No)
 Si contesta que si, complete de la a-m
 a. La inestabilidad de la marcha solo le dura algunos minutos (Si) (No)
 b. La inestabilidad se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 m. Su inestabilidad tiene otra presentación (Si) (No)
 Si la tiene, podría describirla _____
6. ¿ Tiene usted sensación de piquetes o adormecimiento en los pies cuando usted esta dormido ? (Si) (No)
 Si responde si, complete de a-p
 a. El adormecimiento en los pies viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. El adormecimiento se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 p. Tiene áreas donde no tenga sensibilidad en algunas partes de su cuerpo (Si) (No)
7. ¿ Tiene usted sensación de piquetes o adormecimiento en las manos cuando usted esta dormido ? (Si) (No)
 Si responde si, complete de a-o
 a. El adormecimiento en los pies viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. El adormecimiento se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 o. Sus alteraciones sensitivas tiene otra presentación (Si) (No)
 Si la tienen, podría describirla _____
8. ¿ Tiene usted zonas donde no tiene nada de sensibilidad en los pies ? (Si) (No)
 Si dice si, completar de la a-p

- a. El adormecimiento en los pies viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. El adormecimiento se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 p. Tiene áreas donde no tenga sensibilidad en algunas partes de su cuerpo (Si) (No)
9. ¿ Tiene usted zonas donde no tiene nada de sensibilidad en las manos ? (Si) (No)
 Si dice si, complete de la a-p
 a. El adormecimiento en los pies viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. El adormecimiento se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 p. Tiene áreas donde no tenga sensibilidad en algunas partes de su cuerpo (Si) (No)
- 10.-¿ Presenta usted sensación de quemadura en las manos ? (Si) (No)
 Si dice si, complete de a-n
 a. La sensación de quemadura viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. La sensación de quemadura se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 n. Sus alteraciones sensitivas tiene otra presentación (Si) (No)
 Si la tienen, podría describirla
11. ¿ Presenta usted sensación de quemadura en los pies ? (Si) (No)
 Si dice si, complete de a-n
 a. La sensación de quemadura viene ocasionalmente por algunos minutos (Si) (No)
 b. La sensación de quemadura se presenta la mayor parte del tiempo (Si) (No)
 n. Sus alteraciones sensitivas tiene otra presentación (Si) (No)
 Si la tienen, podría describirla
12. ¿ Tiene usted dificultad para para reconocer objetos cuando los toca con las manos ? (Si) (No)
 Si dice si, complete de a-m
 a. Esta dificultad se presenta en ambas manos (Si) (No)
 b. Esta dificultad se presenta en una mano (Si) (No)
 c. Esta dificultad tiene otra presentación (Si) (No)
13. ¿ Tiene dificultad para sentir sus pies cuando camina ? (Si) (No)
 Si dice si, complete de a-k
 a. Esta dificultad es la misma desde hace 3 meses (Si) (No)
 b. Esta dificultad ha mejorado en los últimos 3 meses (Si) (No)
 c. Esta dificultad tiene otra presentación (Si) (No)
- 14.-¿ Es capaz de diferenciar frio y calor con sus pies cuando esta en el baño? (Si) (No)
 a. Esta dificultad es de las mismas características que hace 3 meses (Si) (No)
 b. Esta dificultad ha mejorado en los últimos 3 meses (Si) (No)
 c. Esta dificultad tiene otra presentación (Si) (No)
15. ¿ Es capaz de diferenciar frio y calor con sus manos cuando esta en el baño? (Si) (No)
 Si dice si contestar de la a-k
 a. Esta dificultad es de las mismas características que hace 3 meses (Si) (No)
 b. Esta dificultad ha mejorado en los últimos 3 meses (Si) (No)
 k. Esta dificultad tiene otra presentación (Si) (No)
16. - ¿ Usted sufre de cualquiera de las siguientes manifestaciones en sus manos ?
 Contestar para cada sintoma
 a. Dolor con el uso (Si) (No)
 b. Dolor punzante (Si) (No)
 z. Falta de sensibilidad (Si) (No)
- 17.-¿ Usted sufre de cualquiera de las siguientes manifestaciones en sus pies ?
 Contestar para cada sintoma

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- | | | |
|--------------------------|------|------|
| a. Dolor cuando camina | (SI) | (No) |
| b. Dolor punzante | (SI) | (No) |
| z. Falta de sensibilidad | (SI) | (No) |

18. ¿ Usted sufre de cualquiera de las siguientes manifestaciones en su pecho ?

Contestar para cada síntoma

- | | | |
|--------------------------|------|------|
| a. Dolor con el uso | (SI) | (No) |
| b. Dolor punzante | (SI) | (No) |
| z. Falta de sensibilidad | (SI) | (No) |

19. ¿ Usted sufre de cualquiera de las siguientes manifestaciones en su cara, boca o garganta ?

Contestar para cada síntoma

- | | | |
|--------------------------|------|------|
| a. Dolor con el uso | (SI) | (No) |
| b. Dolor punzante | (SI) | (No) |
| z. Falta de sensibilidad | (SI) | (No) |

21. ¿ Ha presentado algún desmayo en el último año ?

Si dice si completar de la a-i

- | | | |
|-------------------------------------|------|------|
| a. Usualmente cuando estoy parado | (SI) | (No) |
| b. Cuando estoy sentado | (SI) | (No) |
| i. Se desmaya mas de una vez al año | (SI) | (No) |

22. ¿ Usted tiene visión doble ?

Si dice si completar de la a-f

- | | | |
|---|------|------|
| a. Solo cuando estoy parado | (SI) | (No) |
| b. Solo se presenta durante uno o dos segundos de manera momentanea | (SI) | (No) |
| f. Se presenta después de dolor de cabeza | (SI) | (No) |

23. ¿ Regularmente usted tiene vómito que no sea causado por alguna infección u otra enfermedad ?

Si dice si complete de la a-c

- | | | |
|---|------|------|
| a. Esto ocurre después de cada comida | (SI) | (No) |
| b. Le ocurre ocasionalmente (1 vez a la semana) | (SI) | (No) |
| c. Esto ocurre frecuentemente (1 vez al día) | (SI) | (No) |

24. ¿ Tiene usted diarrea nocturna ?

Si dice si, completa de a-c

- | | | |
|--|------|------|
| a. Esto le ocurre ocasionalmente (1 vez a la semana) | (SI) | (No) |
| b. Esto le ocurre frecuentemente (1 vez al día) | (SI) | (No) |

25. ¿ En ocasiones tiene pérdida del control de sus movimientos intestinales (no diarrea), sino incontinencia fecal ?

Si dice si, complete de a-c

- | | | |
|--|------|------|
| a. No tiene usted control | (SI) | (No) |
| b. Tiene incontinencia en algunas ocasiones | (SI) | (No) |
| c. Tiene incontinencia cuando tiene urgencia | (SI) | (No) |

26. ¿ Tiene pérdida de la función de la vejiga ?

Si dice si complete de a-c

- | | | |
|--|------|------|
| a. No puedo orinar, por lo que necesito cateterización | (SI) | (No) |
| b. Tengo incontinencia pero no necesito cateterización | (SI) | (No) |
| c. Para mujeres, ocurre solamente cuando tiene tos, cuando hace un esfuerzo o cuando estornuda | (SI) | (No) |

27. Para hombres; ¿ tiene erección ?

(SI) (No)

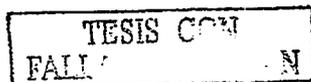
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

28. Para hombres; ¿ tiene eyaculación ? (SI) (No)
29. ¿ Siente que la temperatura de su cuerpo es elevada por falta de sudor ? (SI) (No)
30. ¿ Le sudan sus manos ? (SI) (No)
31. ¿ Le sudan sus pies ? (SI) (No)
32. ¿ Tiene algún otro síntoma que quiera referir ? (SI) (No)
Especificar _____
33. ¿ Usted fuma ? (SI) (No)
Si fuma, complete de a-b
- a. Fuma más de un paquete al día (SI) (No)
- b. Fuma menos de un paquete al día (SI) (No)
34. ¿ Usted toma alcohol ? (SI) (No)

Si dice si completar las siguientes preguntas

- a. Cerveza, No. onzas a la semana _____
- b. Vino, onzas a la semana _____
- c. Alcohol, ¿ Cual ? _____
onzas a la semana _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SÍNTOMAS _____



EXPLORACION FISICA

FUNCIONES MENTALES:

PARES CRANEALES:

I:

II:

Agudeza visual

Fondo de ojo

Campos visuales

III, IV, VI:

Movimientos oculares

V

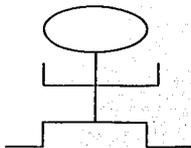
VII

VIII

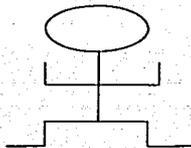
IX, X

XI

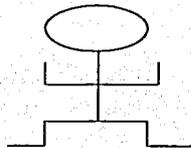
XII



FUERZA



SENSIBILIDAD



ROTS

CEREBELO:

SIGNOS MENINGEOS:

NEUROVASCULAR:

COMENTARIOS

TESIS CON
FALLA DE ...

ESTA TESIS NO SE ...
DE LA BIBLIOTECA

COMENTARIO CLINICO EN LA CONSULTA DE SEGUIMIENTO

No tuvo neuropatía _____
 Si no tuvo neuropatía no constestar el resto del cuestionario.

Si tuvo neuropatía, describir;

Tipo	SI _____	No _____
Axonal	SI _____	No _____
Desmielinizante	SI _____	No _____
Mixto	SI _____	No _____
Bloqueos de la conducción	SI _____	No _____

Exámenes de laboratorio extras que fueron pedidos para el estudio de neuropatía y que fueron positivos: _____

Resultado de la biopsia (Si se realizó) _____

Se asoció el virus C a la neuropatía SI _____ No _____
 Si no se asocio al virus, cual fue la causa: _____

EVOLUCION

REMISION	SI _____	No _____
MEJORIA	SI _____	No _____
SIN CAMBIOS	SI _____	No _____
EMPEORAMIENTO	SI _____	No _____
OTRA EVOLUCION	SI _____	No _____

TRATAMIENTO

NO REQUIRIO	SI _____	No _____
SI REQUIRIO	SI _____	No _____

Especificar cual: _____

TESIS C. I.
 FALLA DE ORIGEN