

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**"PREVALENCIA DE INFECCIÓN CRÓNICA POR
VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO".**

**T E S I S
DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DR. NILMO NOEL CHÁVEZ PÉREZ**

**ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO GUILLERMO MEDINA RODRÍGUEZ**



2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 suroeste Distrito Federal **Unidad de Adscripción:** HECMN Siglo XXI

Autor:

Apellido Paterno: Chávez **Materno:** Pérez **Nombre:** Nilmo Noel
Matrícula: Extranjero **Especialidad:** Reumatología **Fecha Grad:** 28/2/2005

Asesor:

Apellido Paterno: Medina **Materno:** Rodríguez **Nombre:** Francisco Guillermo
Matrícula: 5889502 **Especialidad:** Reumatología **Registro:** 066/2004

Título de la Tesis:

PREVALENCIA DE INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE

Resumen:

Estudio de corte transversal, descriptivo **Objetivo:** Investigar la seroprevalencia de infección por virus de hepatitis C (VHC) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR). **Material y Métodos:** A pacientes consecutivos con AR y LES (todos con criterios de clasificación del American College Rheumatology ACR) que aceptaran participar, se les realizó examen físico y cuestionario dirigido para identificar factores de riesgo, uso de inmunomoduladores, inmunosupresores, esteroides y actividad de la enfermedad. A todos los pacientes se les realizó VIH por técnica de ELISA, HbsAg, VHC por RIBA III, y en los casos positivos para VHC carga viral por Amplicor (VHC-RNA). **Resultados:** Se estudiaron 165 pacientes con AR (promedio 48.2 años, rango 26-62), 112 pacientes con LES (promedio 37.5 años, rango 20-59). Todos tuvieron VIH y HbsAg negativo. Se encontró 8 pacientes con AR (4.84%) y 10 con LES (8.92%) positivos para VHC, con antecedente transfusional en 7 de 8 pacientes con AR y VHC+, comparado con 19 de 157 pacientes con VHC- (100% vs. 12%, $p < 0.001$) y en pacientes con LES 7 de 10 pacientes con VHC + comparado con 19 de 102 pacientes con VHC - (70% vs. 17%, $p < 0.01$). La carga viral fue positiva en 7 de 8 casos con AR y en 7 de 10 casos con LES. **Conclusión:** La prevalencia de infección por VHC en pacientes con AR es de 4.24% y en pacientes con LES es 6.25%. Existe una mayor seroprevalencia en pacientes con AR y LES que en la población general.

Palabras Clave

1) Artritis Reumatoide 2) Lupus Eritematoso Sistémico 3) Hepatitis C
4) Seroprevalencia 5) RIBA III Pags: 25 Ilus:

Para Ser llenado por el Jefe de educación e investigación médica.

Tipo de investigación: CI

Tipo de Diseño: CI1

Tipo de Estudio: TE3b

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nilmo Noel Chavez Perez

FECHA: 27/9/04

FIRMA: [Handwritten Signature]

DR. FRANCISCO GUILLERMO MEDINA RODRIGUEZ
Unidad de investigación de enfermedades autoinmunes
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor de Tesis.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET
Jefe del Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
Jefe de Enseñanza e Investigación, Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI



*A mi esposa Diana, y mis hijos Gabriela
y Javier, por su apoyo, paciencia, comprensión, amor incondicional y
sobretudo por soportar mi ausencia, a ellos
dedico esta tesis*

INDICE

I. ANTECEDENTES	05
I.1 VIRUS DE HEPATITIS	05
I.2 RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C	06
I.3 VIRUS DE HEPATITIS C Y ENFERMEDADES AUTO- INMUNES SISTEMICAS	07
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
III. OBJETIVOS	11
IV. METODOLOGÍA	12
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSIÓN	18
VII. CONCLUSIONES	20
VIII. BIBLIOGRAFÍA	21
IX. ANEXOS	23

I. ANTECEDENTES.

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es una causa frecuente de hepatitis post transfusional y la causa más común de hepatitis viral crónica¹. La infección persistente por VHC lleva al desarrollo de enfermedades hepáticas crónicas, cirrosis y carcinoma hepatocelular. A pesar que la seroprevalencia en poblaciones en riesgo es alta, hasta en un 50% de casos se desconoce la causa. La infección con VHC ha sido asociada con un espectro extenso de enfermedades extrahepáticas incluyendo crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa y porfiria cutánea tarda². La asociación con tiroiditis ha sido sugerida, así como con síndrome de Sjogren y fibrosis pulmonar idiopática. El VHC es capaz de producir poliartralgias y el contexto de un factor reumatoide positivo, así como otros cuadros parecidos a otras enfermedades reumáticas^{3,4}. La crioglobulinemia de tipo II ha sido asociada a enfermedades del tejido conjuntivo así como a infección por VHC, estas regularmente son mixtas y contiene IgM y IgG, esto conlleva a la formación de inmunocomplejos, crioprecipitación con la consecuente vasculitis o glomerulonefritis⁵. Un aspecto relativamente poco estudiado es la relación del VHC con enfermedades autoinmunes sistémicas definidas. Los estudios en series de pacientes con VHC han identificado en algunos casos la existencia de enfermedades autoinmunes concomitantes⁶.

VIRUS DE HEPATITIS C (VHC)

El VHC es un flavivirus RNA de cadena simple de la familia *Flaviviridae*, ha sido clasificado por lo menos en seis diferentes subtipos. La prevalencia de la infección por VHC varía alrededor del mundo, con la mayor seroprevalencia en Egipto, donde varía desde 6 a 28%, en los Estados Unidos la prevalencia de infección por VHC es de 1.8%⁴. En México se han hecho diferentes estudios, en diferentes poblaciones, reportando una prevalencia de infección por virus de hepatitis

C que varía según la población estudiada, esta prevalencia se sitúa entre 0.2% y 2%^{7,8,9}, y aumenta cuando existen patologías asociadas, como se reporta en Yucatán, México, donde se estudiaron pacientes con cirrosis hepática encontrándose una prevalencia de 32%¹⁰. Los factores mas fuertemente asociados con la infección, en sujetos sanos y pacientes con enfermedades autoinmunes son el uso de drogas intravenosas, transfusiones sanguíneas antes de 1990, pero en algunos casos no se pueden identificar factores de riesgo¹¹. La transmisión es típicamente parenteral o a través de intercambio de fluidos corporales. Los antígenos virales son detectables por reacción de cadena de polimerasa (PCR) a las dos semanas de la exposición, y las transaminasas séricas se elevan a las cuatro a seis semanas después de la exposición. Alrededor de 80 a 90 % de los pacientes infectados con VHC tienen infección crónica definida por la persistencia de VHC-RNA en el suero. Las pruebas diagnosticas para la infección por VHC, se basan en la identificación de anticuerpos anti-VHC en el suero de los pacientes usando inmunoensayo enzimático (EIA) e Inmunoblot Recombinante (RIBA)⁴. La especificidad de EIA de segunda generación es de 80% y la especificidad de RIBA III se ha descrito de hasta 96%, pese a que esta no se afecta por la presencia de crioglobulinas. La técnica más sensible y específica, pero menos accesible en la clínica es la detección de RNA del VHC a través de la técnica de reacción de cadena de polimerasa (PCR). La detección y cuantificación de VHC-RNA ha llegado a ser muy importante como determinante para la elección de medidas terapéuticas. La biopsia hepática es útil para estadificar la enfermedad y descartar otras causas de afección hepática crónica como alcoholismo o hemocromatosis^{12,13}.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR VHC

El conocimiento de la respuesta inmunológica a la infección por VHC ha sido modificada debido a que la infección es diagnosticada concurrentemente o en forma retrospectiva en la mayoría de

los casos reportados. El desarrollo y el patrón de la respuesta de anticuerpo es altamente variable y la seroconversión no previene la infección crónica. La formación de autoanticuerpos se presenta en forma secundaria a la infección por VHC¹⁴. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) en 10 a 30 % de los pacientes, así como la presencia de anticuerpos anti-músculo liso (anti-SMA) en 66 % y factor reumatoide (FR) en 76%¹⁵. El VHC ha sido implicado como causa de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, con una frecuencia de hasta 17% de los pacientes que tienen eventos trombóticos y anticuerpos anticardiolipinas (aCl) positivos, y que están presentes hasta en 22% de los pacientes con infección por VHC¹⁶. La crioglobulinemia de tipo II ha sido asociada a enfermedades del tejido conjuntivo así como a infección por VHC, estas regularmente son mixtas y contienen IgM e IgG, esto conlleva a la formación de inmunocomplejos, crioprecipitación con la consecuente vasculitis o glomerulonefritis. Las lesiones cutáneas son frecuentes e incluyen púrpura palpable, urticaria e incluso úlceras. Entre otras manifestaciones se incluyen artralgias, neuropatía periférica, hepatoesplenomegalia y linfadenopatía³.

VIRUS DE HEPATITIS C Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune que presenta una mayor diversidad clínica e inmunológica, ya que puede afectar a cualquier órgano y presentar una gran variedad de manifestaciones, tanto clínicas como inmunológicas. La afección sistémica incluye artritis, nefropatía, alteraciones hematológicas y afección neurológica^{3,11}. Desde un punto de vista epidemiológico se han descrito diferencias en su expresión clínica, según la edad y sexo de los pacientes. En la etiopatogenia de LES se ha propuesto un posible papel etiológico o desencadenante de los virus. Se han descrito manifestaciones clínicas similares a las que se

observan en pacientes con LES en personas con infección por citomegalovirus, virus de Epstein Barr o parvovirus B19. Algunos autores han analizado la prevalencia de infección por el VHC en series de pacientes con LES, los cuales se resumen en la tabla siguiente:

Autor	año	País	n	ELISA	RIBA	PCR
Marchesoni <i>et al.</i> ¹⁷	1995	Italia	71	4(6%)	3(4%)	0
Kowdley <i>et al.</i> ¹⁸	1997	EE.UU.	42	5(12%)	3(7%)	2(5%)
Abu-Shakra <i>et al.</i> ¹⁹	1997	Israel	95	1(1%)	1(1%)	0
Karacok <i>et al.</i> ²⁰	1997	Turquía	38	1(3%)	0	0
Ramos Casals <i>et al.</i> ²¹	2000	España	134	18(13%)	15(13%)	10(8%)

ARTRITIS REUMATOIDE.

Antes del descubrimiento del VHC, la afección articular se había descrito como una manifestación clínica relativamente frecuente en pacientes con infección por virus no A no B, e incluso algunos de estos pacientes cumplían con los criterios de clasificación para artritis reumatoide (AR) definida². Desde 1989 algunos autores han analizado la presencia de infección por VHC en grupos de pacientes con AR. En los pacientes con infección crónica por VHC, afección articular y FR positivo, el diagnóstico diferencial puede ser un hecho bastante frecuente en la práctica clínica, sobretodo en el contexto de un síndrome crioglobulinémico asociado. Así, se ha descrito el inicio de una AR después de una hepatitis aguda post transfusional por VHC. Es importante destacar el importante porcentaje de pacientes con VHC estudiados por afección articular que pueden cumplir los criterios de clasificación para AR. Se ha descrito una serie de 19 pacientes que fue estudiado por afección poliarticular que posteriormente se diagnosticaron como portadores de VHC, de los cuales la mayoría (15 pacientes) cumplían los criterios de clasificación

para AR. A continuación se describen los estudios realizados al momento con relación a la prevalencia de infección por VHC en pacientes con AR.

Autor	Año	País	n	ELISA	RIBA	PCR
Vaz Patto <i>et al.</i> ²²	1996	Portugal	71	7(10%)	0	6(9%)
Rivera <i>et al.</i> ²³	1999	España	303	23(8%)	13(4%)	7(2%)
Maillefert ⁶	2002	Francia	309	2(0.65%)	0	1(0.33%)

Derivado de la asociación de infección por VHC y enfermedades autoinmunes sistémicas como LES y AR, se han encontrado dificultades en el tratamiento de estos pacientes, tanto en la terapia para la infección viral, en la cual se utiliza interferón alfa o bien ribavirina²⁴, así como para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, principalmente cuando se utilizan medicamentos como el metotrexato²⁵, por lo que su investigación en los próximos años dará la pauta para un tratamiento seguro y efectivo.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La primera descripción de la existencia de manifestaciones extrahepáticas asociadas al virus de hepatitis C (VHC) fue realizada por Pascual *et al.* en 1990 en 2 pacientes con crioglobulinemia. Desde entonces son numerosos los estudios que han relacionado la infección por VHC con manifestaciones autoinmunes, tanto clínicas como serológicas. La infección por VHC se ha considerado por algunos autores como agente etiopatológico de algunas de las enfermedades reumáticas como LES y AR.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes del tipo de LES y AR están sometidos constantemente a tratamiento inmunosupresor, así como uso de esteroides lo cual los hace susceptibles a infecciones, sin tomar en cuenta otros factores de exposición como uso de inyecciones, transfusiones y contacto hospitalario.

La infección por VHC se ha relacionado a factores clínicos, etiopatogénicos y autoinmunes de las enfermedades reumáticas, sin embargo hasta la fecha existen pocos estudios realizados en poblaciones grandes de pacientes que establezcan una prevalencia real. En México no se cuenta con datos de prevalencia de esta infección en pacientes con LES y AR.

La importancia que tiene la determinación de la prevalencia de infección por VHC en pacientes con enfermedades reumáticas es conocer la relevancia de esta enfermedad en los pacientes que se atienden diariamente y conocer las características clínicas, bioquímicas y serológicas de los mismos. Por otro lado, la asociación con infección por VHC se traduce a problemas al momento de iniciar el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, debido a que el tratamiento inmunosupresor utilizado en estos pacientes puede activar la infección por VHC y a su vez la infección condicionar cambios en la expresión clínica de los pacientes, así como la respuesta al tratamiento.

El establecer la prevalencia de infección por VHC en población mexicana portadora de LES y AR permitirá el inicio del conocimiento en este campo que hasta el momento ha sido poco explorado y es un problema real en el tratamiento cotidiano de estos pacientes.

Para establecer la prevalencia de la infección por VHC, es necesario realizar pruebas de escrutinio como RIBA III y prueba confirmatoria mediante la detección de VHC-RNA para así establecer falsos positivos y una prevalencia real, dichas pruebas están disponibles en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes de CMN "Siglo XXI", lo que hace posible realizar este estudio.

Derivado de los hallazgos de este estudio se podrá realizar nuevos estudios enfocados a establecer la correlación clínica de los pacientes con infección por VHC, así como plantear nuevas hipótesis respecto a etiopatogénesis de algunas de las enfermedades reumáticas.

III. OBJETIVOS.

GENERAL:

Determinar la prevalencia de infección por VHC en pacientes con diagnóstico de
Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide

ESPECIFICOS:

- Comparar la prevalencia de infección por VHC en pacientes con LES y AR y la población general reportada.

- Establecer los factores de riesgo para infección por VHC en pacientes con LES y

AR

IV. METODOLOGIA.

1. Tipo de estudio: Transversal, descriptivo

2. Universo: Pacientes con diagnóstico de LES y AR que son atendidos en la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

3. Tamaño de la muestra: Para establecer el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para poblaciones finitas, $n = NZc^2S^2/d^2(N-1) + Zc^2d^2$

donde: n= tamaño de la muestra

N= Tamaño de la población en estudio

Zc2= Valor de z critica 1.96 correspondiente al nivel de error de 5%

S2= Varianza de la variable en estudio d2= Intervalo de confianza deseado

Cálculo para pacientes con LES 110 pacientes, y para pacientes con artritis reumatoide 162.

4. Tipo de muestreo: Muestreo no probabilístico

5. Criterios de selección

5.1 Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LES con criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1982)³⁰
- Pacientes con diagnóstico de AR con criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1987)²⁹
- Consentimiento por escrito para participar en el estudio

5.2 Criterios de Exclusión:

- Pacientes que rehúsen participar en el estudio.

6. Determinación de variables

Variable Independiente: Lupus Eritematoso Sistémico/ Artritis Reumatoide

Variable Dependiente: Infección por Virus de Hepatitis C.

7. Definición operacional de Variables:

Edad: tipo de variable cuantitativa, continua, la cual se expresó en años cumplidos.

Sexo: tipo de variable nominal, fue medida como masculino y femenino

RIBA-III: tipo de variable nominal, fue medida como positivo y negativo

HCV-RNA: tipo de variable cuantitativa, discontinua la cual se expresa en numero de copias (carga viral).

Factores de Riesgo: nominal, la cual se clasificó como la presencia de transfusión sanguínea, promiscuidad sexual, uso de drogas intravenosas, positividad para VIH y virus de hepatitis B, homosexualidad.

8. Procedimientos: Se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos que asisten a consulta externa, según los criterios de inclusión y exclusión descritos previamente. A los pacientes que aceptaron participar se les tomó una muestra sanguínea de 15 cc los cuales se distribuyeron en dos tubos, uno con heparina y otro sin anticoagulante. Dichas muestras fueron procesadas en el laboratorio de enfermedades inmunológicas. A estas muestras se les realizó prueba de anticuerpos anti-VHC por el método de RIBA III y a los sueros que resultaron positivos se les realizó carga viral por Amplicor™.

9. Procesamiento de datos : Se utilizó el software SPSS Ver. 10.0, Windows Me, Excel.

10. Análisis estadístico: Para las comparaciones entre las poblaciones positivas para VHC se utilizó prueba *t* de Student, en el resto se utilizó estadística descriptiva.

11. Consideraciones éticas:

Previo a la inclusión al estudio de los pacientes, se les explicó a cada uno de ellos la naturaleza del estudio, así como la importancia que este tiene en el estudio y tratamiento de la enfermedad. También se les indicó que no existe ningún riesgo en la toma de la muestra y desde ningún otro punto de vista por no tratarse de un estudio experimental. Posteriormente se les solicitó autorización por escrito para incluirlos en la muestra de estudio. (anexo II)

12. Recursos para el estudio

Recursos Humanos: Disponibilidad de personal: Médicos (los autores), personal de estadística, asistentes médicos, pacientes con diagnóstico de LES y AR, de la consulta externa de Reumatología, técnicos de laboratorio de inmunología.

Recursos Materiales: Impresora, programa Excel y Microsoft Word XP y SPSS ver 10.0, Kit para Purificación de DNA genómico, Kit para determinación de carga viral, micropipetas, Centrífuga.

Recursos Financieros: No se requiere de ninguna partida especial por contarse con los recursos en la Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes.

V. RESULTADOS

Se estudiaron 165 pacientes con AR, 161 mujeres (98%), con un promedio de edad de 48.2 años, rango de 26 a 62 años, y 112 pacientes con LES, 100% de mujeres, con un promedio de edad de 36.5 años y un rango de edad de 20-59. Todos los pacientes contaban con análisis de VIH y virus de hepatitis B negativos.

Con la técnica de RIBA III para la detección de infección por virus de hepatitis C se encontró, en los pacientes con AR 8 (4.84%) positivos, y en los pacientes con LES 10 (8.92%). Después de realizar la prueba confirmatoria con PCR para hepatitis C se encontró 5(4.54%) pacientes positivos en AR y 7 (8.23%) en el grupo de LES. Tabla 1.

Tabla 1

Prevalencia de infección por virus de hepatitis C en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

Pacientes	n	Positivos RIBA III	Positivos PCR	Prevalencia
Artritis reumatoide	165	8	7	4.24%
Lupus eritematoso sistémico	112	10	7	6.25%

El factor de riesgo que está asociado a positividad para VHC fue el antecedente de transfusión sanguínea (tabla 2), los 6 (100%) pacientes con positividad para VHC y AR tenían antecedente de transfusión sanguínea, así como 7 (70%) de 10 pacientes positivos para VHC y LES.

Al comparar la proporción de pacientes con VHC positivo y transfusión sanguínea con los pacientes negativos con antecedentes de transfusión sanguínea se obtuvo diferencia estadísticamente significativa para AR (87.5% Vs 12%, $p<0.001$) y para LES (70% Vs 17%, $p<0.01$). Tabla 3.

Tabla 2

Factores de riesgo para infección por virus de hepatitis C en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

Antecedentes de riesgo	Artritis reumatoide	Lupus eritematoso sistémico
Transfusión	7/8 (100%)	7/10 (70%)
Uso de Drogas IV	0	0
Sexual	0	0

Tabla 3

Transfusión sanguínea como factor de riesgo de hepatitis C en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

Padecimiento	Transf. sanguínea VHC +	Transf. sanguínea VHC -	p
Artritis reumatoide	7/8 (87.5%)	19/157 (12%)	< 0.001
Lupus eritematoso sistémico	7/10 (70%)	19/102 (17%)	<0.01

La prevalencia de infección de virus de hepatitis C en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico fue de 4.24 % y 6.25% respectivamente, y para la población general en diversos estudios es de en el rango de 0.2 a 2% .

Con relación a los niveles de enzimas hepáticas, hubo diferencia significativa entre los pacientes con VHC positivos y negativos, con AR (VHC+ 75% vs VHC- 22%, $p < 0.01$) y con LES (VHC+ 70% vs VHC- 11%, $p < 0.01$). La observación anterior sugiere aumento en la incidencia de morbilidad hepática en los pacientes con LES ó AR asociado a infección crónica por VHC. Tabla 4.

Tabla 4

Niveles de enzimas hepáticas en pacientes positivos y negativos para infección por VHC

Padecimiento	Enzimas hepáticas VHC +	Enzimas hepáticas VHC -	p
Artritis reumatoide	6/8 (75%)	34/157 (22%)	< 0.01
Lupus eritematoso sistémico	7/10 (70%)	12/110 (11%)	<0.01

VI. DISCUSIÓN

En varios estudios se ha determinado que la prevalencia de infección por virus de VHC es mayor en pacientes con LES y AR que en la población general^{17,18,19,22,23}, incluso se ha postulado que esta infección podría ser un disparador de la enfermedad sin que hasta la fecha se pueda confirmar esta hipótesis. En nuestra población encontramos una prevalencia de infección por VHC en pacientes con LES de 6.25% y en pacientes con AR 4.24%, lo cual es superior a la prevalencia reportada en diferentes centros de México.^{7,8,9}

Más importante que la prevalencia de la infección es el reconocimiento de 2 grupos diferentes en nuestra población de pacientes con enfermedades reumáticas, el primero dado por los pacientes que tienen un resultado de RIBA III positivo, pero negativo al momento de realizar la prueba confirmatoria con PCR. Este grupo de pacientes es el que estuvo en contacto con el virus y que en la actualidad no tiene actividad de replicación viral, o bien este resultado positivo puede estar dado por la presencia de autoanticuerpos y en menor grado por la edad del paciente, en el presente estudio, este grupo de pacientes estaba conformado por 1 paciente en el caso de AR y 3 pacientes en el caso de LES. Por otro lado el segundo grupo identificado en esta población es en el que coexiste la infección y replicación viral activa y enfermedad autoinmune. Es importante la identificación de ambos grupos debido a los condicionantes que esto representa en el tratamiento a largo plazo y las consideraciones en cuanto a pronóstico de los pacientes.

En el presente estudio, se encontró una elevación estadísticamente significativa de las enzimas hepáticas cuando se comparó el grupo con enfermedad autoinmune y VHC positivo y el grupo de enfermedad autoinmune y VHC negativo (tabla 4), lo que sugiere que la morbilidad hepática es mayor en el primer grupo, sin embargo como se trata de un estudio de corte trasversal

es necesario hacer el seguimiento de los pacientes a fin de establecer este dato. No hubo diferencia en cuanto a los factores de riesgo reportados para adquirir la infección en esta cohorte de pacientes.

Debido a la relevancia que tiene la coexistencia de estas dos condiciones, es necesario la realización de nuevos proyectos de investigación con el fin de identificar las características clínicas y serológicas de este grupo de pacientes así como establecer los principios del tratamiento, morbimortalidad asociada y el curso natural de la enfermedad.

VII. CONCLUSIONES

- La prevalencia de infección por virus de hepatitis C es de 4.24% en pacientes con artritis reumatoide y 6.25% en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
- Existe mayor seroprevalencia en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico que en la población general.
- Debido a la presencia de autoanticuerpos, los pacientes con lupus eritematoso sistémico y en menor grado con artritis reumatoide pueden presentar falsos positivos, para la detección de VHC aun con la prueba RIBA III, por lo que deberá realizarse prueba de confirmación en estos pacientes.
- El uso de transfusión de hemoderivados, en pacientes con LES y AR es un factor de riesgo para la infección por VHC.
- El presente estudio sugiere un incremento en la frecuencia de morbilidad hepática, en enfermedades autoinmunes como LES y AR, cuando esta se asocia a infección por virus de hepatitis C.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M, Prevalencia y significado clínico de la infección por el virus de hepatitis C en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)* 2001;116:701-9
2. Mc Murria R, Elbourne K, Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:689-701
3. Ramos-Casals M, Font J, Garcia M *et al.* Hepatitis C infection mimicking Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:2801-2806
4. Lauer G, Walker B. Hepatitis C virus infección. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52
5. Meyers C, Leonard B, Catherine O, *et al.* Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-657
6. Maillefert J, Muller G, Falgarone G, *et al.* Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:635-637
7. Sánchez GF, Terrés SAM, Frecuencia de anticuerpos anti-VHC. *Anales Médicos* 1991;3:94
8. Méndez-Sánchez N, Baptista-González H, Sánchez-Gómez RH. Prevalencia de Hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México, *Salud Publica Mex* 1999;41:475-478
9. Ayala-Gaytán JJ, Guerra-Ávalos FJ, Mora-Brondo P, Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B, C y virus de la inmunodeficiencia humana en donadores de sangre voluntarios en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62(4):250-253
10. Gongora-Biachi R, Castro C, González P, Frecuencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C en pacientes con cirrosis hepática en Yucatan, México, *Salud Publica Mex* 2003;45:346-350
11. Perlemuter G, Cacoub P, Abdalah S, *et al.* Hepatitis C virus infection in Systemic Lupus Erythematosus: a case control study. *J Rheumatol* 2003;30:1473-8
12. Florence C, Starkebaum G, Boyko E, *et al.* Prevalence of Rheumatoid Arthritis and hepatitis C in those age 60 and older in US population based study. *J Rheumatol* 2003;30:455-8
13. Wilson L, Widman D, Dikman S, *et al.* Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis & Rheum* 2002;32(3):163-73
14. Shuhei N, Kuroki T, Ueda T, *et al.* Detection of hepatitis C virus infection in the absence of viral RNA in patients with autoimmune hepatitis. *Annals Int Med* 1992;116:21-25
15. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E *et al.* Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12
16. Siegel L. *et al.* Rheumatic manifestation of hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:149-54
17. Marchesoni P, Batafarano N, Podico M, *et al.* Hepatitis C virus antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Rheum* 1995;13:267
18. Kowdley K, Subler DE, Scheffel J, *et al.* Hepatitis C virus antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:437-39
19. Abu-Shakra M, Elsana S, Margalith M, *et al.* Hepatitis B and C viruses serology in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* 1997;6:543-544

20. Karakoc Y, Dilek K, Gullulu M, *et al.*. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997;56:570-71
21. Ramos-Casals M, Font J, Garcia M, *et al.* Hepatitis virus infection mimicking Systemic Lupus Erythematosus. Study of hepatitis C virus infection in a series of 134 spanish patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000;43:339-40
22. Vaz Patta J, Peixe P, Parente M, *et al.* Treating patients with Rheumatoid Arthritis and hepatitis C: a major problem. *Arthritis Rheum* 1996;39(Supl)147
23. Rivera J, De Diego A, Garcia A, *et al.* Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999;26:420-424
24. Wirt S, Lang T, Gehring S, *et al.* Recombinant alfa-interferon plus Ribavirin therapy in children and adolescent with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-84
25. Kujawska A, Clements M, Wise C, *et al.* Hepatitis C and Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2003;49(6):843-45
26. Chandresij MO, Gayet S. Infliximab in the treatment of refractory vasculitis secondary to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia. *Rheumatology* 2004;43(4):532-34
27. Owonayo A, Christophe D, Challine D, *et al.* Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9
28. Ramos-Casals M, Trejo O, Garcia M, *et al.* Triple association between hepatitis C virus infection, systemic autoimmune disease and B cell Lymphoma. *J Rheumatol* 2004;31:495-99
29. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA *et al.* The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;31:315-324.
30. Tan EM, Cohen AS, Fries JF *et al.* The 1982 revised criteria for the classification of Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-77.

IX. ANEXOS

Anexo 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PREVALENCIA DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTRITIS REUMATOIDE

Datos Generales

Nombre: _____
Cedula _____ Edad: _____ Sexo: _____
Ocupación: _____ Escolaridad: _____
Estado Civil: _____ Teléfono: _____

Antecedentes y Factores de Riesgo

Tabaquismo Sí _____ No _____
Numero de cigarros al día: _____
¿Ingiere bebidas alcohólicas? Sí _____ No _____
Frecuencia: _____
Inicio de vida sexual: _____
Numero de Parejas: _____
Heterosexuales: _____
Homosexuales: _____
Uso de protección: _____
Transfusiones Sanguíneas: Sí: _____ No: _____ Fecha: _____
Accidentes laborales: Sí: _____ No: _____
Indique cual: _____
Uso de drogas intravenosas: Sí: _____ No: _____
Tipo: _____
Tatuajes: _____
Exposición a Tóxicos: Sí: _____ No: _____
Tipo: _____
Antecedentes médicos de importancia: _____
Enfermedad de base: _____
Tiempo de evolución de la enfermedad de base: _____
Otras enfermedades asociadas: _____

Artritis Reumatoide

Tiempo de evolución: _____
Rigidez matinal: si _____ no _____
Tiempo de duración: _____
Articulaciones afectadas: _____
Nódulos subcutáneos: Sí _____ No _____
Localización: _____
Manifestaciones extrarticulares: _____
Historia de Ictericia: _____

Lupus Eritematoso Sistémico:

Eritema malar: Sí _____ No: _____
Rash Discoide: Si _____ No: _____

Serositis: Si _____ No: _____

Localización: _____

Manifestaciones mucocutáneas

Caída del cabello: Si _____ No: _____

Ulceras Mucosas Si _____ No: _____

Fotosensibilidad: Si _____ No: _____

Artritis: Si _____ No: _____

Afección Renal Si _____ No: _____

Tipo de Glomerulonefritis

Afección Neurológica Si _____ No: _____

Tipo de Afección: _____

Afección Hematológica Si _____ No: _____

Tipo de Afección Si _____ No: _____

Medicamentos Utilizados actualmente complicaciones

Metotrexate:	_____
Sulfazalacina	_____
Azatioprina	_____
Cloroquina	_____
Ciclosporina	_____
Ciclofosfamida	_____
D-Penicilamina	_____
Oro	_____
Infliximab	_____
Leflunomida	_____
Mofetil Micofenolato	_____
Prednisona	_____

Perfil Serológico

Anticuerpos Antinucleares: _____	Anti-dsDNA: _____
Anti-Ro: _____	Anti-LA: _____
Anti-Sm: _____	Anti VHC: _____
Factor Reumatoide: _____	C3: _____
C4: _____	PCR: _____
Anticardiolipinas: IgG: _____	IgM: _____
VIH: _____	Crioglobulinas: _____
PPD: _____	VHB: _____

Perfil Bioquímico

TGO: _____	TGP: _____
GGT: _____	Fosfatasa Alcalina: _____
B. Total: _____	B. Directa: _____
Proteínas Totales: _____	Albumina: _____

Rx de tórax: _____

Resultado de RIBA III: _____

PCR para Hepatitis C: _____

SLEDAI _____ DAS 28 _____

Anexo 2

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Hospital de Especialidades, Departamento de Reumatología

Carta de Consentimiento Informado.

Prevalencia de infección crónica por virus de Hepatitis C en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide.

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "Prevalencia de infección por Virus de Hepatitis C en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Artritis Reumatoide", que se realiza en esta institución, cuyo objetivo consiste en establecer la prevalencia de infección por virus de Hepatitis C. Estoy conciente que los procedimientos y pruebas para lograr el objetivo mencionado consiste en extracción de muestra sanguínea, en cantidad aproximada de 15 ml, y responder a un cuestionario que se me proporcionara al momento de aceptar participar en el estudio. Dado la naturaleza del estudio, los riesgos que tendré son mínimos, y estos pueden estar limitados a problemas técnicos en la extracción de la muestra. Entiendo que del presente estudio se derivará el beneficio de conocer si tengo la infección por este virus, ya que debido al tratamiento inmunosupresor que utilizo, es de suma importancia tener esta información para tomar las medidas necesarias.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo deseé. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre: _____ Firma: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Nombre y firma del investigador: _____

Fecha y lugar: _____

Nombre y firma del testigo: _____
