



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HEPATITIS C Y SU ASOCIACIÓN
CON LÍQUEN PLANO ORAL.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MÓNICA MARTÍNEZ FLORES

TUTOR: C.D. REBECA ACITORES ROMERO

ASESORES: C.D. VÍCTOR DE LA ROSA NIETO
C.D. FERNANDO TENORIO ROCHA

MÉXICO, D.F.

2008



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.

Con todo mi amor dedico esta obra:

- ❖ *A Dios por darme todo lo que tengo, lo que soy y seré por este triunfo más a lo largo de mi vida.*

- ❖ *A mis padres y hermanas por brindarme todo el apoyo, amor, confianza, dedicación y aliento continuo para culminar este proyecto.*

- ❖ *A Jesús Almaguer Soto con el cual comparto grandes momentos esenciales en mi educación universitaria.*

- ❖ *A todos los profesores que me ayudaron en mi formación académica y hacer posible el término de esta tesis.*

Índice

Introducción.....	5
Hígado.....	7
1.1 Anatomía.....	7
1.2 Embriología.....	18
1.3 Fisiología.....	20
Virus de la Hepatitis C (VHC).....	28
2 Inflamación.....	28
2.1 Definición de hepatitis.....	30
2.2 Clasificación.....	31
2.3 Características del genoma.....	32
2.4 Hepatitis vírica C aguda.....	39
2.5 Hepatitis vírica C crónica.....	40
2.6 Patogenia del virus de la hepatitis C.....	44
Epidemiología, prevalencia y vía de transmisión del VHC.....	47
3.1 Epidemiología.....	47
3.2 Prevalencia según los diferentes tipos de serotipos.....	49
3.3 Vías de transmisión.....	55
3.3.1 Parenterales.....	55
3.3.2 No parenterales.....	58
3.3.3 Otras.....	60
Manifestaciones Extrahepáticas.....	61
4.1 Manifestaciones extrahepáticas.....	61
4.2 Liquen Plano.....	64
4.2.1 Líquen plano Erosivo	64

4.2.2	Líquen plano Reticular.....	66
4.2.3	Líquen plano en placa.....	67
4.2.4	Histopatología.....	68
4.2.5	Diagnóstico.....	72
4.2.6	Diagnóstico diferencial.....	73
4.2.7	Pronóstico.....	73
4.2.8	Tratamiento.....	73
4.3	Asociación de Liquen plano y hepatitis C.....	74
	Diagnóstico de hepatitis C.....	80
5.1	Diagnóstico.....	80
5.2	Pruebas para determinar la Función hepática.....	81
5.3	Pruebas serológicas.....	86
5.4	Biopsia hepática.....	94
	Tratamientos farmacológicos de la Hepatitis C.....	97
6.1	Tratamiento.....	97
6.2	Interferón.....	99
6.3	Interferón pegilado	102
6.4	Rivavirina	105
	Conclusiones.....	107
	Bibliografía.....	108

Introducción

El siguiente trabajo busca servir de apoyo al cirujano dentista para poder identificar a través del líquen plano oral una lesión hepática oculta, lo que es importante por la variedad de funciones del hígado en relación con el área estomatológica.

Se recopilaron artículos que nos permiten obtener información veraz, actual y de gran utilidad acerca de la asociación del líquen plano y el virus de la hepatitis C. Mencionando sus características clínicas, su diagnóstico, pronóstico y tratamiento actual de cada una de estas enfermedades, así como la interacción que existe, proporcionando información acerca de las diferentes posibles formas en las que el virus de la hepatitis C puede interactuar para poder originar el líquen plano.

El propósito de este trabajo es tratar la relación entre el líquen plano originada por el virus de la hepatitis C, determinando la prevalencia en diferentes variables como son: edad, sexo, genotipo, subtipo y tipo de tratamiento.

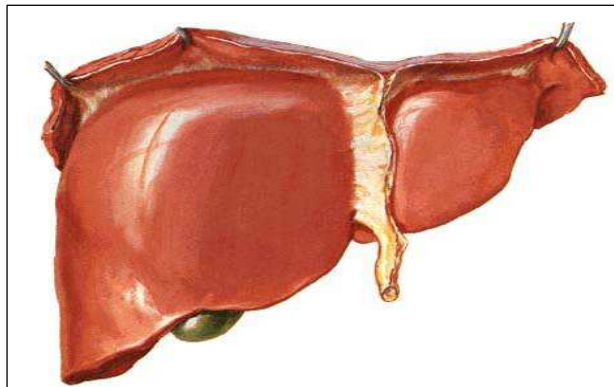
Es de vital importancia para el cirujano dentista tener conocimiento de enfermedades tan comunes en el mundo como es la hepatitis C. La alta prevalencia, su difícil y confuso diagnóstico, casi nula sintomatología y el costo poco accesible del tratamiento, hacen que esta enfermedad apunte hacia la cronicidad, esto depende en gran medida del diagnóstico oportuno que el odontólogo pueda brindar en el consultorio dental.

La infección del virus de la hepatitis C representa una enfermedad de verdadero peligro para el cirujano dentista, pues según las estadísticas es 5 veces más prevalente que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El líquen plano oral es una manifestación mucocutánea que puede ser identificada por el cirujano dentista y con ello poder remitir al paciente a realizarse pruebas de función hepática para poder descartar lesiones hepáticas, las cuales pueden repercutir en el tratamiento odontológico.

CAPÍTULO 1

1.1 Hígado

Es una glándula de secreción mixta; en el que se elabora la bilis y glucosa, Es el órgano de mayores dimensiones en el cuerpo. Desempeña funciones vitales y únicas^{1, 3,4.}



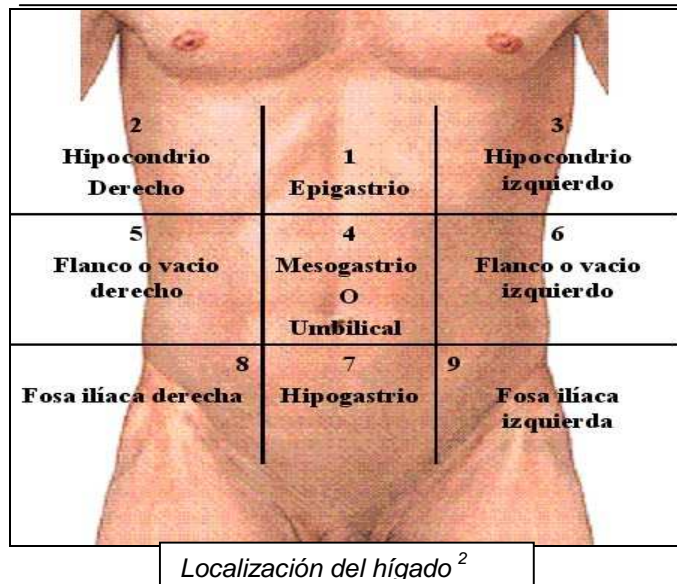
Hígado¹

Morfología

Presenta una localización entre las vértebras T8 y T11. En la porción supramesocólica de la cavidad abdominal; ocupando por completo el hipocondrio derecho y gran parte de la región celiaca además ocupa una porción del receso subfrénico izquierdo. La mayoría de las veces se oculta bajo el diafragma^{1, 2.}

Es la víscera de mayor volumen en el cuerpo humano, pues en el individuo recién nacido, su peso normal es de 150g, lo que corresponde al 5% del peso corporal; mientras que en el adulto varón su peso oscila entre 1500gr a 1800gr; y en la mujer 200gr a 300gr menos. Posee diámetros

diferentes, transversalmente varía de 25-30cm, mientras que su altura es de 8cm en término medio y en un sentido dorsomedial mide 18-22cm.^{1,3,4.}

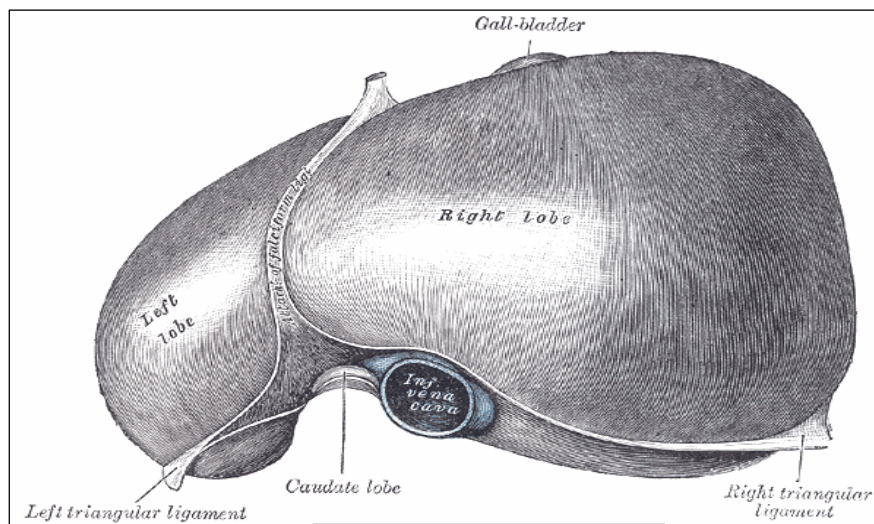


Posee una consistencia semidura, pero es desgarrable fácilmente, es ligeramente elástico y moldeable. Su color es rojo brillante y jaspeado debido a las diferentes tonalidades producidas por la irrigación. La superficie es lisa. A continuación se describirán las superficies propias del órgano.^{1, 3,4.}

Cara Diafragmática

Es convexa en su mayoría, aunque presenta una depresión llamada impresión cardiaca, pues se encuentra en relación con el corazón y el pericardio por medio del diafragma. Dicha impresión esta limitada por el ligamento falciforme el cual representa la separación macroscópica de los lóbulos hepáticos^{1,4}

La porción anterior no se relaciona con el diafragma, pues se pone en contacto directo con la pared abdominal anterior. La parte derecha de la cara diafragmática es convexa, se relaciona con el diafragma, la base del pulmón derecho y con la parrilla costal. Casi en la parte central de la cara se presenta un surco vertical en donde se aloja la vena cava y emergen venas hepáticas. A la derecha de este surco la porción de esta cara se conoce como área desnuda por carecer de revestimiento peritoneal, es aquí donde está en contacto directo con el diafragma, aunque se interpone la glándula suprarrenal derecha. En la parte craneal del mismo surco parte otro surco llamado fisura del ligamento venoso, este es menos profundo, en donde se aloja el ligamento venoso. A la izquierda del ligamento venoso, la cara diafragmática es más estrecha, presenta un canal que está acompañado por la porción terminal del nervio vago izquierdo.^{1,4.}



Cara diafragmática.³

Cara visceral

Al seccionar el hígado, presenta una forma ovoide, se encuentra la cara visceral, es plana y se orienta un poco hacia la izquierda. En la unión de los dos tercios izquierdos se presenta la fisura del ligamento redondo, es ahí donde se alberga al ligamento redondo, además este surco corresponde a la inserción del ligamento falciforme en la cara diafragmática; entre los dos el hígado se ve dividido en lóbulos derecho e izquierdo. A unos 7-8cms a la derecha del ligamento redondo, se presenta otro surco más ancho, formado por la fosa de la vesícula biliar y por la prolongación de la vena cava. ^{1,4.}

De estos dos surcos se extiende un tercero, que mide 1.5cm de ancho, llamado hilio por el que entra y salen vasos, nervios y conductos, formando el pedículo hepático. En conjunto estos tres surcos forman una H que divide la cara visceral del hígado en lóbulo izquierdo, lóbulo derecho y una zona intermedia, esta es dividida por el hilio y forma el lóbulo anterior o cuadrado y otro posterior o caudado. ^{1,4.}

El lóbulo izquierdo presenta una excavación debida a la impresión gástrica, se relaciona con el esófago y el cardias. ^{1,4.}

El lóbulo derecho, el cual presenta tres depresiones amplias y poco profundas, la ventral es producida por la impresión cólica, la media por impresión renal y la posterior por la impresión suprarrenal. ^{1,4.}

Lóbulo cuadrado, es casi plano y se relaciona con el colón transversal y por la parte trasera con la región pilórica, la primera porción del duodeno y omento menor. ^{1,4.}

Lóbulo caudado este forma uno de los extremos de la puerta hepática y presenta dos procesos a) el caudado que se prolonga hasta el lóbulo derecho y b) el papilar el cual se prolonga dorsalmente a la vena porta. Este lóbulo se relaciona con el plexo celiaco y forma el techo del agujero epiploico^{1, 4}.

Borde inferior

Es agudo, presenta una orientación hacia abajo y a la derecha, casi en el centro se encuentra interrumpido por una fosa que alberga a la vesícula biliar y de 7-8cms se encuentra la fisura anterior del surco del ligamento redondo^{1, 4}.

Extremos

El extremo derecho es confundido con la cara diafragmática, mientras que el izquierdo es una especie de lengüeta delgada que se localiza entre el estomago y el diafragma.^{1, 4}

Ligamento coronario

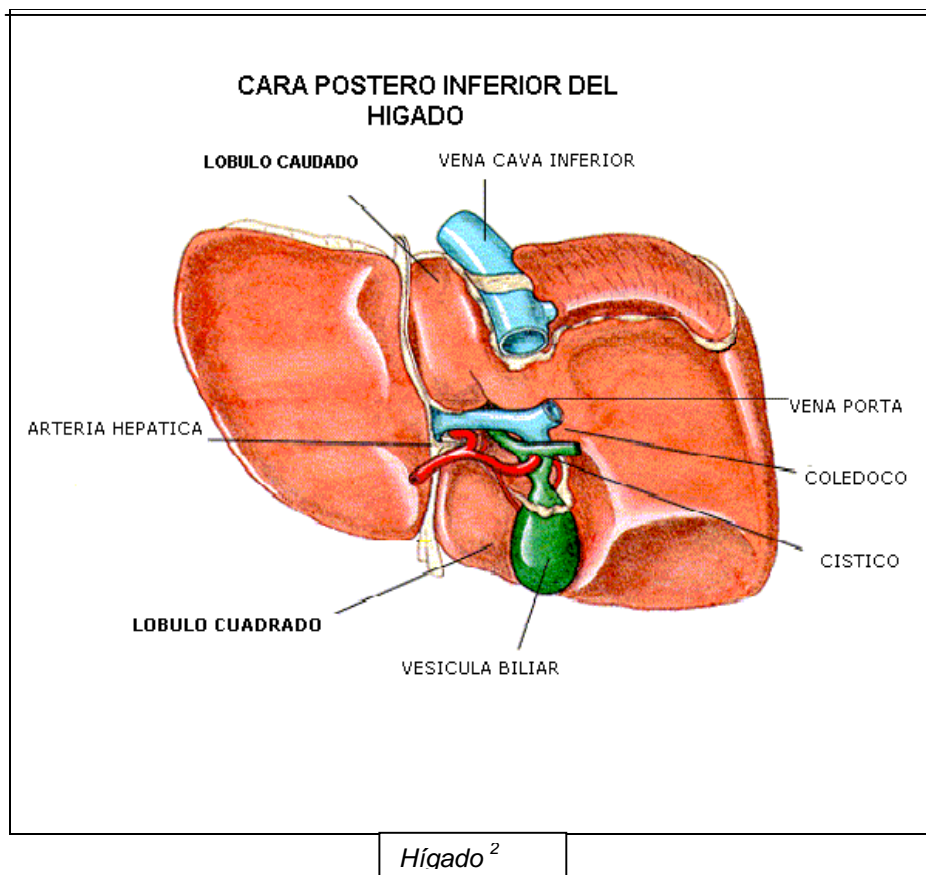
Es formado por las hojas superior e inferior del peritoneo, estas revisten las caras diafragmáticas y viscerales, después de revestirlas las abandona y se dirige hacia el diafragma.^{1, 4}

Ligamentos triangulares

El hígado posee dos ligamentos triangulares uno derecho y otro izquierdo. El izquierdo presenta a) un vértice que corresponde al extremo coronario, b) un borde lateral o diafragmático, el cual está ocupado por el apéndice fibroso del

hígado. c) un borde medial hepático formado por la unión de las hojas peritoneos inferiores y superiores y d) y la base del ligamento, el cual es libre y ligeramente cóncavo. ^{1,4.}

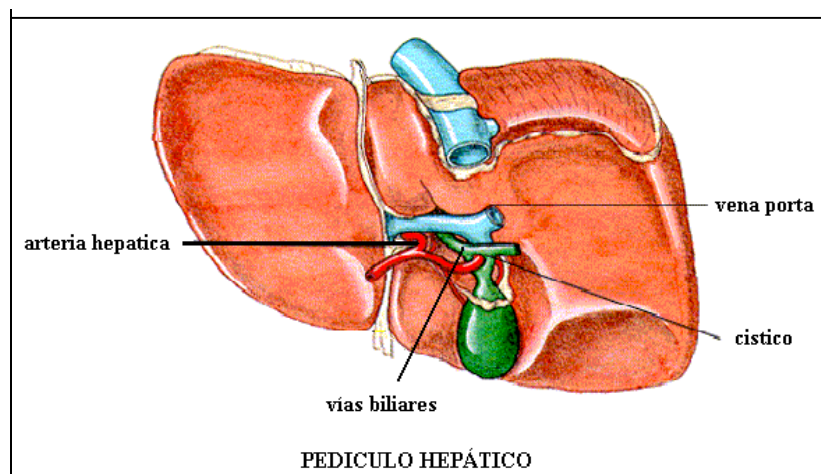
El ligamento triangular derecho es menos desarrollado incluso en ocasiones no existe, su vértice es el ligamento coronario, presenta un borde hepático, uno diafragmático y una base que es ventral y cóncava. ^{1,4.}



Irrigación

El 70% de la irrigación es vertida por la vena porta, el 30% restante llega por la arteria hepática y es de carácter nutricional. La arteria hepática es una rama del tronco celiaco.^{1,4.}

La arteria hepática se presenta casi de forma vertical de la cara anterior de la porta, por interior del borde derecho del omento menor, y después de 2cm, alcanza la puerta hepática en donde se divide en dos ramas terminales: 1) la hepática común dividida en ramitas colaterales dirigidas al omento menor, el páncreas y duodeno. 2) la hepática propia pronuncia la arteria gástrica pilórica, con una dirección a la curva menor del estómago. Además la arteria hepática propia se divide en dos secciones la arteria hepática derecha y la arteria hepática izquierda, éstas terminan en la entrada hepática y se dividen en ramilletes que entraran al parénquima. La hepática derecha es más corta y gruesa, se subdivide en dos: anterior y posterior, la arteria del lóbulo caudado y la arteria cística.^{1,4.}



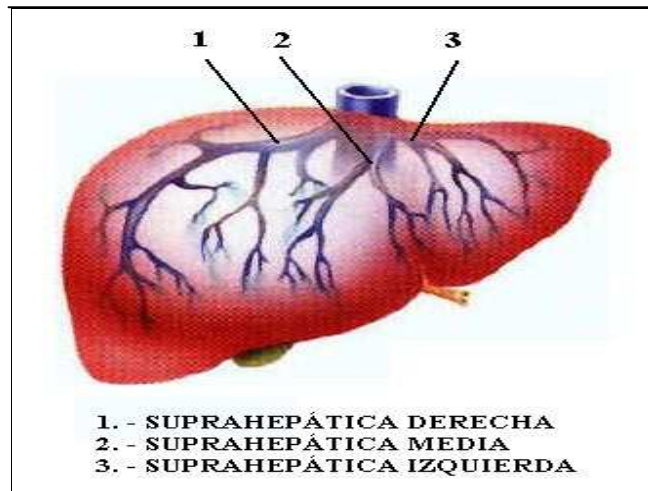
Irrigación Hepática²

Dentro del parénquima, las segmentarias se subdividen en distintos segmentos. El lóbulo izquierdo se divide en tres el dorsolateral, ventrolateral e intermedio. El lóbulo derecho se subdivide en cinco y se localizan cerca del surco falciforme. ^{1,4.}

La vena porta es originada por la vena esplénica, mesentérica superior y mesentérica inferior, se ve acompañada en su trayecto por la arteria hepática y ambas forman el límite del hiato omental. La porta llega hasta la vena porta hepática, se divide en dos ramas terminales derecha e izquierda. La rama derecha es continua más gruesa y corta que la izquierda; mientras que la rama izquierda recibe el cordón fibroso, el cual es formado por la obliteración del conducto venoso. ^{1,4.}

El hígado recibe sangre de tipo funcional y nutricional, por medio de arterias hepáticas accesorias y venas porta accesorias, las arterias hepáticas provienen de arterias vecinas como la gástrica izquierda y derecha, torácica interna, frénicas inferiores. Las portas accesorias se pueden dividir en cinco grupos: la frénica, cística, omental, paraumbilical y vasculares. ^{1,4.}

Las venas suprahepáticas son originadas con la unión de venas intraparenquimatosas originadas en la porción posterior del hígado. Estas venas se dividen en una derecha, una media y otra izquierda, las cuales forman un grupo craneal y varias venillas que formaran un grupo caudal, todo este conjunto de venas desembocaran en la cava ascendente. ^{1,4.}



Irrigación Hepática ²

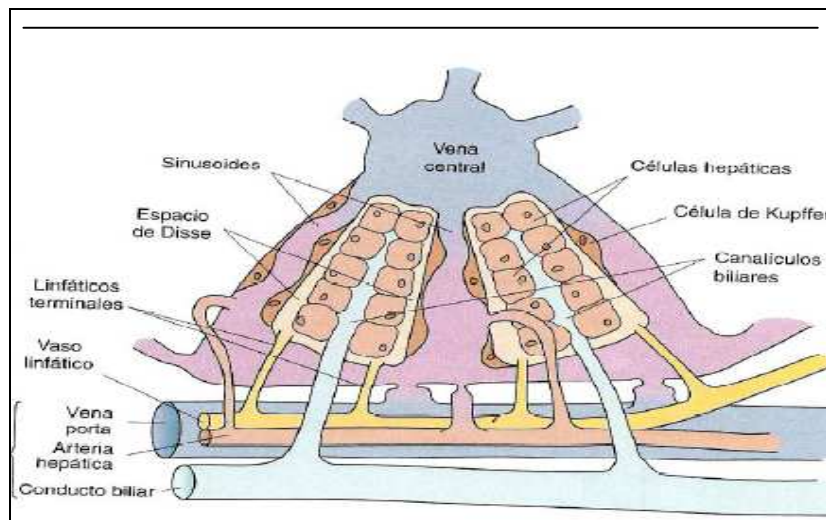
La circulación linfática es muy vasta, se divide en general, en: superficial y profunda. La general forma redes en tejido subperitoneal y drena en los linfonodos que acompañan al tronco celiaco. La circulación linfática profunda acompaña a la porta, venas hepáticas, está desemboca en linfonodos torácicos internos y en los omentales. ^{1, 4.}

Inervación

El hígado recibe la inervación procedente del plexo celiaco. Aunque muchas ramificaciones proceden directamente del vago izquierdo, éstas forman plexos que tocan los vasos aferentes (estas fibras son portadoras de impulsos vasomotores) del hígado, éstas llegan y se distribuyen por completo en la víscera. ^{1.}

Constitución

El lobulillo hepático es la unidad funcional del hígado, es una estructura cilíndrica cuya medidas longitudinalmente es de varios milímetros y su diámetro fluctúa de de 0.8 a 2 milímetros. Se considera que el hígado posee 50, 000 y 100, 000 lobulillos hepáticos.^{5,6.}



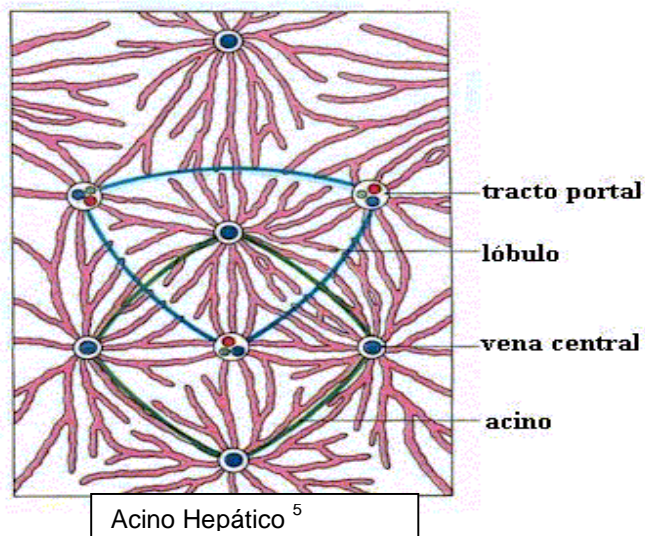
Lobulillo Hepático.⁴

El lobulillo hepático es constituido alrededor de una vena central que desemboca en las venas hepáticas y luego en la vena cava. Cada lobulillo está separado por tabiques fibrosos que llevan vénulas portales que reciben la sangre portal del tubo digestivo, desde estas vénulas la sangre se dirige hacia los sinusoides hepáticos planos que se ubican entre las placas hepáticas y después hacia la vena central. Además de las vénulas portales el tabique interlobulillar contiene arteriolas hepáticas que suministran sangre arterial a los tejidos septales intercalados entre los lobulillos.^{5,6.}

El lobulillo hepático se compone en esencia de múltiples placas celulares hepáticas las cuales están compuestas por más de dos células y entre éstas se encuentran canaliculos biliares que drenan en los conductos biliares. Las placas celulares hepáticas se alejan de la vena central.^{5,6}

Los sinusoides venosos están tapizados por dos tipos de células 1) las células endoteliales típicas y 2) células de Kupffer. El revestimiento endotelial dispone de poros muy grandes, algunos de ellos con un diámetro casi de 1 micrómetro. Por debajo de este revestimiento y de las células endoteliales se encuentran los espacios Disse; los cuales se comunican con los vasos linfáticos de los tabiques interlobulillares.^{4,5, 6.}

Diagrama que muestra la distribución de los lóbulos y acinos en el hígado.

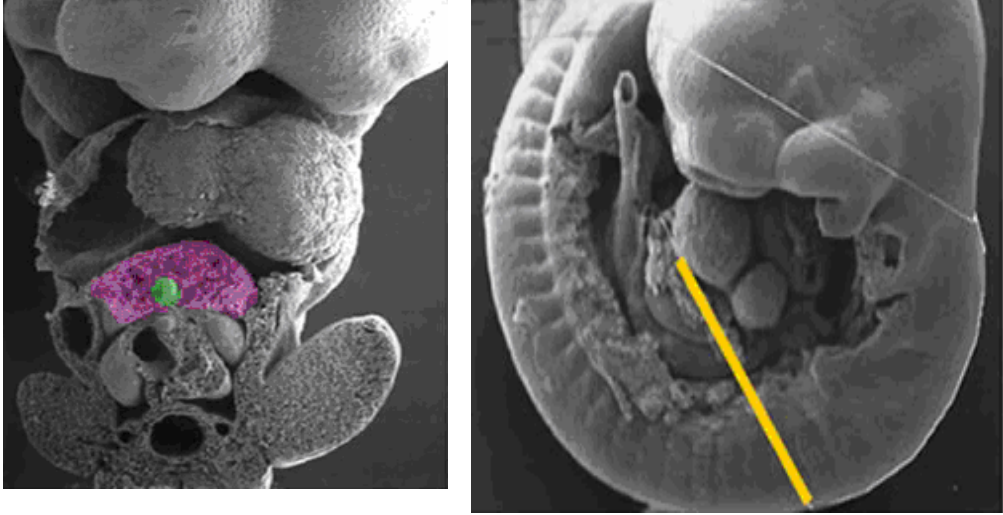


1.2 Embriología del hígado

En la tercera semana se origina un divertículo hepático endodérmico en el suelo del intestino anterior, el cual crecerá hacia el mesénquima del septum transversum. Antes de dicho divertículo se comienzan una serie de procesos como la inducción procedente del mesodermo mediada por señales del factor del crecimiento fibroblástico (FG1, FG2 y FG8) unidas a la señales de BMP-2, BMP-4 y BMP-7 enviadas por el septum transversum.⁷

El divertículo hepático se ramifica en cordones hepáticos que se asocian con el mesodermo esplácnico del septum transversum, el mesodermo mantendrá en activación el endodermo por la acción del factor de crecimiento hepático (factor scatte). Este factor va estar en contacto con la molécula receptora c-met que se localiza en la superficie de los hepatocitos y ayuda a la proliferación y diferenciación hepática.⁷

Los cordones formados por el divertículo hepático formarán una red de conductos drenaje biliar; en la zona en la que confluyen estos conductos se encuentra una zona dilatada que indica la posición de la vesícula biliar. Otros cordones forman una serie de láminas acomodadas de forma laxa e irregular que se alternarán con los sinusoides hepáticos, es aquí donde se filtrará e intercambiara nutrientes y sangra con los hepatocitos. El hígado en esta etapa es muy vascularizado. En las siguientes semanas el hígado aumenta de tamaño y protruye hacia el mesenterio ventral de la cavidad abdominal.⁷



En color púrpura y en verde la vesícula biliar. La línea amarilla indica el septum transversum (diafragma) el cual al realizar un corte se puede ver el hígado. ⁶

1.3 Fisiología

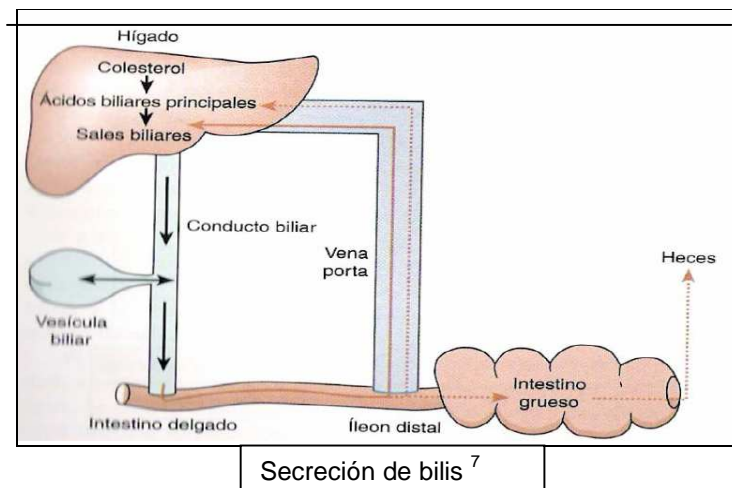
El hígado, la glándula más grande del cuerpo, posee muchas funciones complejas. Como las que se mencionarán en los siguientes párrafos.⁸

Principales funciones del hígado:⁸

- Formación y secreción de bilis
- Almacén de hierro
- Metabolismo de los nutrimentos y de las vitaminas
 - Glucosa y otros azúcares
 - Aminoácidos
 - Lípidos
 - Colesterol
 - Lipoproteínas
 - Vitaminas liposolubles
 - vitaminas hidrosolubles
- Inactivación de diversas sustancias
 - toxinas
 - esteroides
 - Otras hormonas
- síntesis de proteínas plasmáticas
 - Proteínas de la fase aguda
 - Albúmina
 - factores de la coagulación
 - Proteínas fijadoras de esteroides y fijadoras de otras hormonas
- Inmunidad
 - Células de Kupffer.

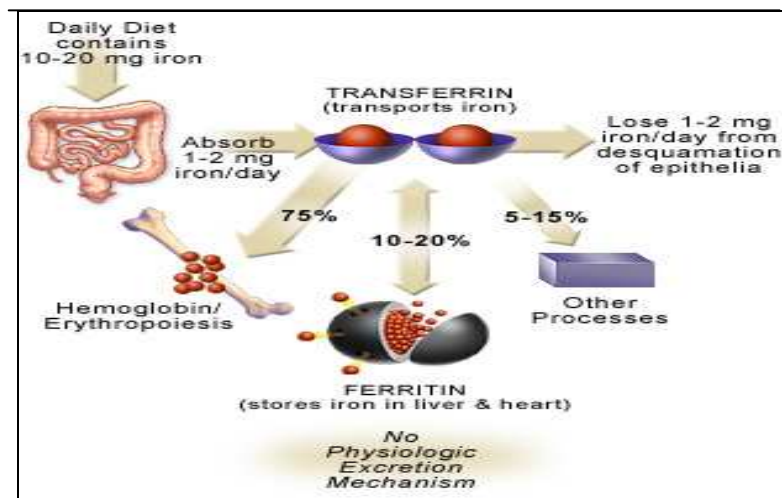
Formación y secreción de bilis

Una de las tantas funciones del hígado es la de secretar bilis en cantidades que oscilan entre 600-1000ml aproximados diariamente. El precursor de estas sales biliares es el colesterol sintetizado por los hepatocitos. El hígado secreta bilis en dos fases: 1) los hepatocitos, secretan grandes cantidades de ácidos biliares, colesterol y otros componentes orgánicos. Este producto o primera bilis pasa a los canalículos biliares que están situados dentro de los hepatocitos. 2) la bilis fluye por estos canalículos hacia los tabiques interlobulillares hacia los conductos biliares terminales, éstos se van uniendo progresivamente a canalículos mayores hasta terminar en el colédoco y conducto hepático; de aquí se vierte directamente al conducto cístico de la vesícula biliar. Al pasar por los conductos antes mencionados a la primera bilis se le unen una porción de secreción formada por soluciones acuosas de iones de sodio y bicarbonato que están secretadas por las células epiteliales que son las que revisten a los conductillos y conductos. Esta segunda secreción duplica a veces la cantidad total de bilis^{4, 5,6}.



Almacenamiento de hierro

El hierro se requiere para la formación de hemoglobina, mioglobina y otras sustancias como los citocromos, la citocromo oxidasa, la peroxidasa y la catalasa. La cantidad total de hierro en el organismo asciende de 4 a 5 gramos del cual el 65% corresponde a la hemoglobina. Cuando el hierro se absorbe en el intestino delgado, se combina inmediatamente en el plasma sanguíneo con una globulina beta, la apotransferrina (la cual está secretada por los hepatocitos y fluye a través del conducto biliar al duodeno) lo que da como resultado transferrina que circula por el plasma (formando la ferritina forma en la cual se almacena el hierro, llamado hierro de depósito) y es atraída a las células receptoras del epitelio intestinal, posteriormente mediante pinocitosis la molécula de transferrina se absorbe en las células epiteliales para poderse liberar al torrente sanguíneo⁶.

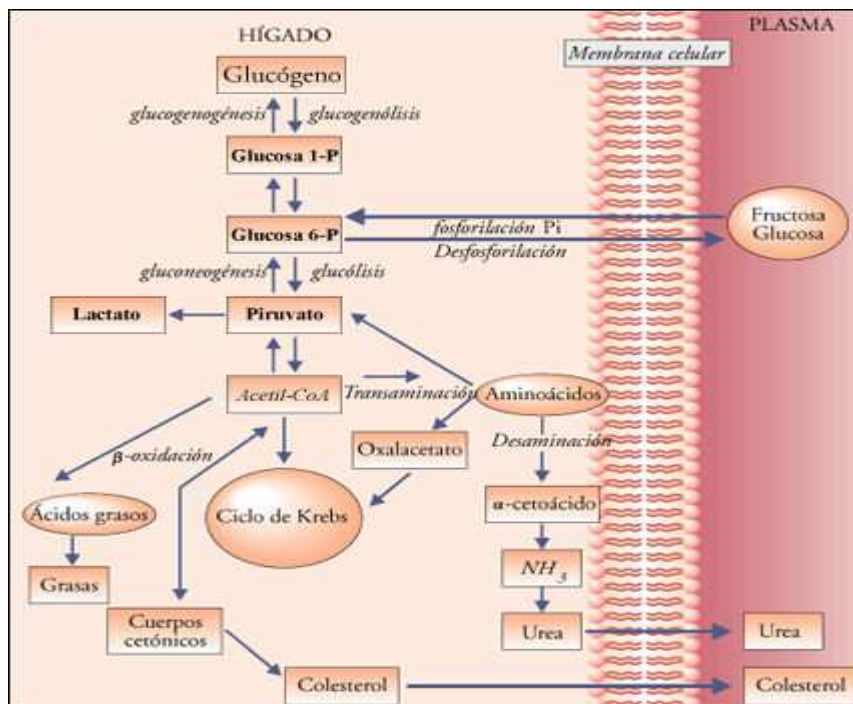


Transformación del hierro.⁸

Metabolismo de hidratos de carbono

Dentro del metabolismo de hidratos de carbono, el hígado realiza las siguientes funciones:⁶

1. Almacenamiento de grandes cantidades de glucógeno
2. Conversión de la galactosa y de la fructosa en glucosa
3. Gluconeogénesis
4. Formación de muchos compuestos químicos a partir de los productos intermediarios de los hidratos de carbono.

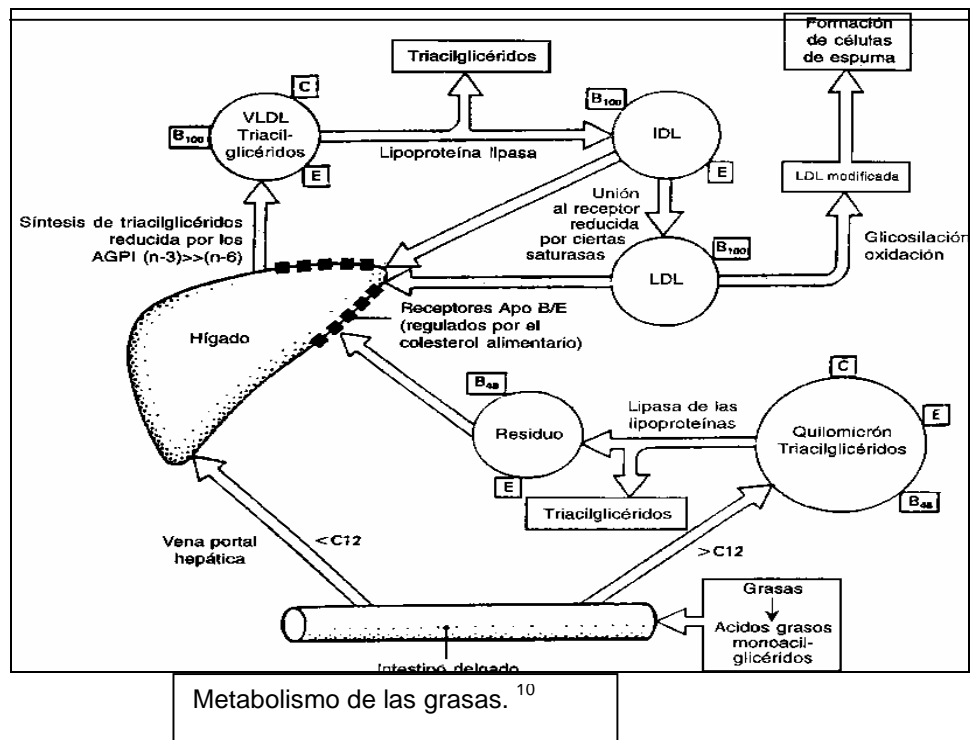


Metabolismo de hidratos de carbono,⁹

Metabolismo de las grasas

Casi todas las células del organismo tienen la capacidad para metabolizar grasas, pero la función del hígado en el metabolismo de las grasas se puede resumir en:⁶

1. Oxidación de los ácidos grasos para proveer energía destinada a ciertas funciones corporales
2. Síntesis de grandes cantidades de colesterol, fosfolípidos y casi todas las lipoproteínas
3. Síntesis de grasas a partir de las proteínas y de los hidratos de carbono.



Inactivación de sustancias (toxinas, medicamentos esteroides y algunas hormonas)

Gracias al medio activo del hígado éste posee la capacidad para destoxificar o eliminar muchos medicamentos hacia la bilis (sulfas, penicilinas o eritromicinas). Por un mecanismo similar algunas hormonas que son secretadas por las glándulas endócrinas al igual que la tiroxina y casi todas las hormonas esteroideas como el estrógeno, el cortisol y la aldosterona se modifican químicamente o se eliminan a través del hígado. ⁶

El hígado sirve también como una de las vías principales para eliminar el calcio del organismo. ⁶

Producción de sustancias de coagulación

Muchas sustancias para la coagulación son formadas en el hígado como el fibrinógeno, la protrombina, la globulina aceleradora, el factor VII y algunos otros factores. Los procesos metabólicos para la síntesis de estas sustancias más los factores VII, IX y X, exigen la presencia de la vitamina K; pues sin ella es casi imposible la coagulación. ^{4,5}

Almacenamiento de las vitaminas

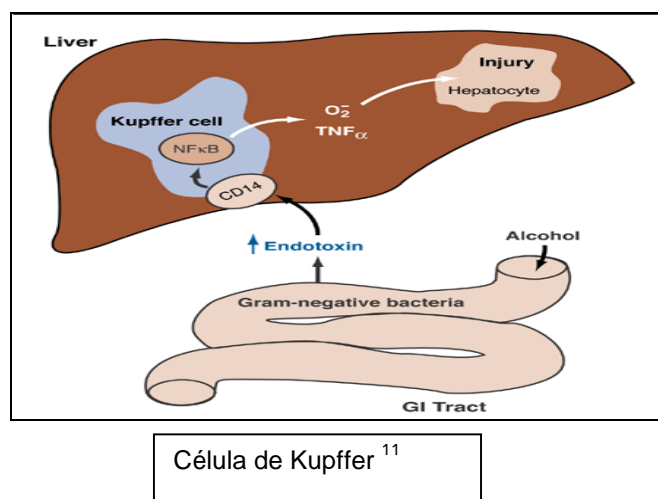
El hígado tiene gran afinidad por el almacenamiento de las vitaminas en especial de la vitamina A, la vitamina D y B12. Creando reservorios para la vitamina A de 10 meses, vitamina D de 3 a 4 meses y B12 como un año. ^{5,6}

Síntesis de las proteínas plasmáticas

La mayor parte de las proteínas plasmáticas se sintetizan en el hígado. Entre ellas las proteínas de fase aguda, que son proteínas sintetizadas y secretada en el plasma a consecuencia de estímulos estresantes. ⁵

Células de Kupffer

Existen muchas maneras en que las bacterias invaden el organismo y una de ellas es el tubo digestivo, que circulan a la sangre portal; pero antes de que esta sangre entre a la circulación general, debe atravesar los sinusoides hepáticos, los cuales están cubiertos por células de Kupffer, estos son macrófagos titulares. Estas células generan un sistema de filtración de partículas tan eficaces que casi ninguna bacteria precedente del tubo digestivo (1%) logra pasar. Cuando una bacteria entra en contacto momentáneo con una célula de Kupffer, en menos de 0.01 segundos atraviesa la pared de esta célula y quedan atrapadas hasta su digestión. ^{5,6}



CAPÍTULO 2

2.1 Inflamación

Se define como inflamación el mecanismo por el cual el organismo responde a diversos estímulos (físicos, químicos, y por microorganismos). El filósofo griego Celso describió la inflamación microscópicamente en cuatro puntos cardinales:^{9, 10,11.}

1. Tumoración: Aumento de líquido intersticial y formación de edema.
2. Rubor: Enrojecimiento producido por la vasodilatación
3. Calor: Aumento de la temperatura por la vasodilatación y el mayor consumo de oxígeno local.
4. Dolor: Producido por la irritación de las terminaciones nerviosas.

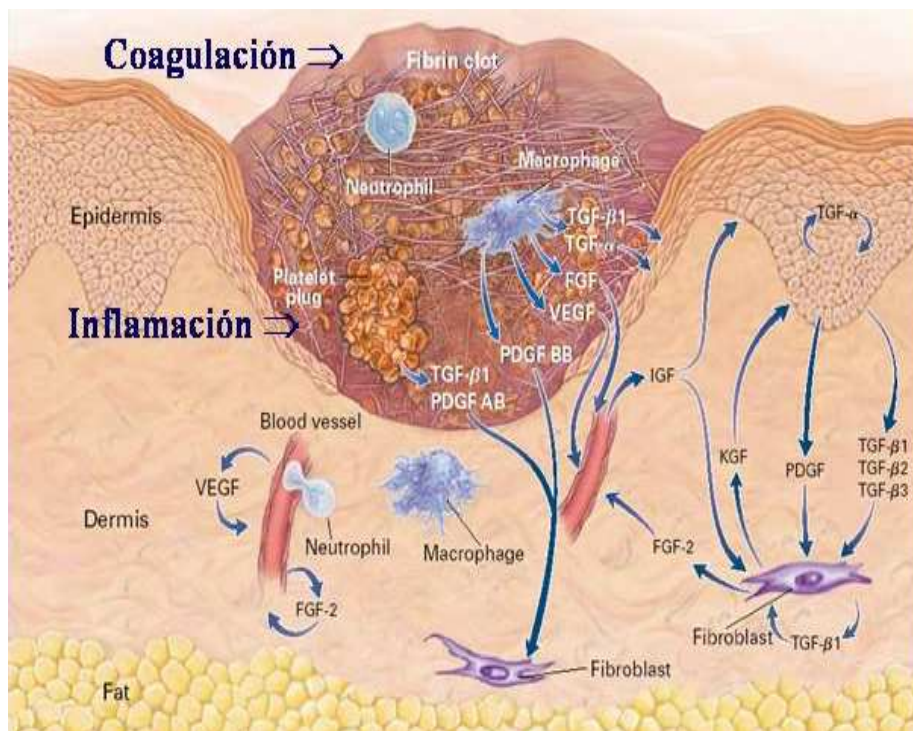
Para el siglo XIX, Virchow añadió el 5 punto: la pérdida de la función. En 1793 Hunter describe a la inflamación como un mecanismo de defensa y descarta la definición de enfermedad. Posteriormente Lewis señala que los cambios de vasodilatación son mediados por sustancias producidas para la defensa en contra de los agentes causales de la lesión¹⁰

La inflamación se divide en dos grupos:

- Aguda: es una respuesta inicial o inmediata, se observan tres mecanismos principales en este tipo de inflamación: cambios hemodinámicos, alteración de la permeabilidad vascular y modificaciones leucocitarias.¹⁰

- Crónica: se caracteriza por su larga duración, un daño tisular, tejido de cicatrización, angiogénesis, fibrinolisis e infiltrado mononuclear y de macrófagos.^{9, 10.}

Ambos tipos de inflamación se ven acompañados por una cantidad de mediadores químicos, citocinas y células, características de cada tipo de inflamación como monocitos en la crónica; todo este conjunto de células presenta una función determinada para las fases de la inflamación.¹⁰

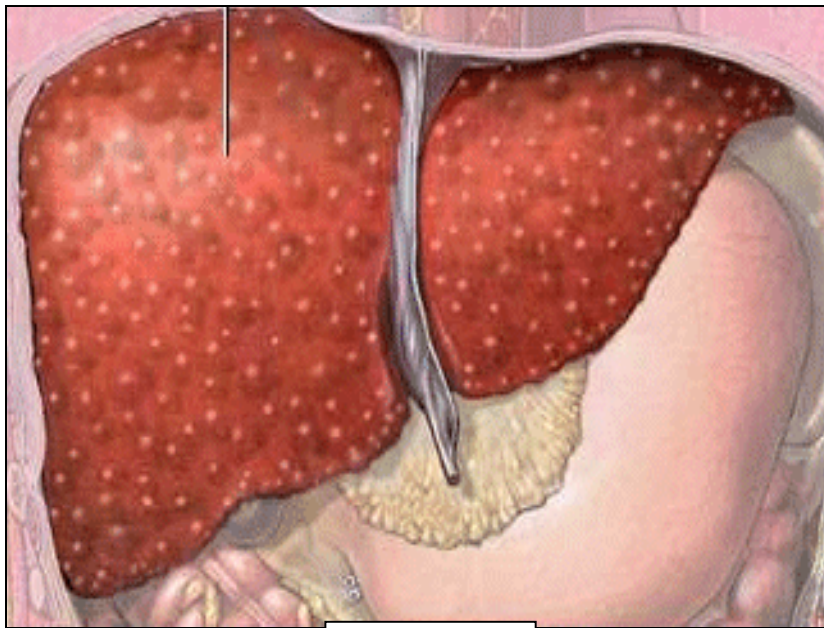


Inflamación¹²

2.2 HEPATITIS

La hepatitis es un proceso inflamatorio del hígado sin anunciar su causa, Existen diversos factores que afectan el hígado produciéndole una inflamación aguda que puede evolucionar a crónica, cirrosis, carcinoma hepatocelular y muerte. Las causas que pueden producir hepatitis son: ^{8,9}

- Hepatitis** {
1. Infecciosa (viral, bacterina)
 2. Inmunológica (por autoanticuerpos) o criptógena.
 3. Tóxica(consumo de alcohol, fármacos, venenos etc.,)⁸



Hepatitis. ¹³

2.3 Hepatitis Vírica

La hepatitis vírica aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo el hígado, está causada principalmente por cinco agentes víricos: virus de la hepatitis A (HAV), virus de la hepatitis B (HBV), virus de la hepatitis C (HCV), virus de la hepatitis D (HDV) y virus de la hepatitis E (HEV). Aunque muchos otros virus también pueden ser los agentes causales de la inflamación hepática como el Citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV) entre otros como el Virus tipo F, G, y TT; aunque estos últimos son poco conocidos.^{8, 9.}

Características de los diferentes tipos de virus causantes de hepatitis¹⁴

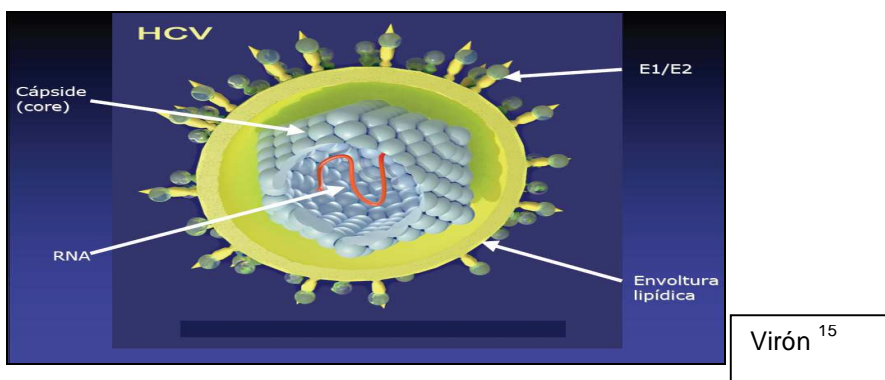
Características	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Género	Picorna virus	Hepadna virus	Flavi virus	Virus satélite	Picorna virus	Flavi virus
Tamaño (nm)	27	42	30-60	35-37	32-34	?
Ácido Nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Trans.fecal-oral	sí	-	-	-	sí	-
Trans.prenteral	rara	sí	sí	sí	?	sí
Período incubación	15-45	30-180	15-160	21-140	15-60	15-160
Hepatitis crónica (frecuencia)	no	1-90%	más 90%	sí	no	sí
Hepatitis fulminante	0,1 %	< 1 %	< 0,1 %	> 17%	10-20 % (gestantes)	< 1 %
Riesgo hepatoma	no	sí	sí	sí	no	posible

2.4 Virus de la Hepatitis C

EL virus de la hepatitis C (VHC) es el único miembro agregado al género Hepacivirus dentro de la familia *flaviviridae*, esta familia también abarca virus como el de la fiebre amarilla, el virus del dengue, virus de la hepatitis G (VHG) y el virus causante de la diarrea bovina. Aún cuando ya se hayan experimentado muchos sistemas para el cultivo del HCV en el laboratorio lo cierto es que ninguno de ellos ha sido capaz de proporcionar viriones completos en concentraciones adecuadas para su estudio exhaustivo en el microscopio electrónico. ^{8,12, 13,14, 15, 16.}

Organización y expresión del genoma

Este virus se ha visualizado con microscopía electrónica como una partícula de aproximadamente 40-60 nanómetros. El genoma del VHC consiste en una molécula única y lineal de ARN de cadena simple de aproximadamente 9.6 kilobases de tamaño y sentido positivo. Este genoma está filogenéticamente relacionado con los de los miembros del género Pestivirus, familia *flaviviridae*. En el interior del virón, la molécula se halla superenrollada y plegada en una estructura terciaria compleja. ^{8, 9, 12, 13, 14.}



El genoma del virus tiene como funciones la capacidad ser un ARN mensajero lo que genera a través de su traducción una poliproteína que consiste en 3000 aminoácidos de longitud, al ser procesada por la proteasa genera 11 productos independientes. En este tipo de genomas se distinguen nueve regiones. ¹²

Regiones no codificantes (NC)

Estas regiones presentan un tipo de secuencias externas a las señales de iniciación y al final de la traducción, por lo que no se traducen a proteínas. Estas regiones participan en la replicación viral. Además rodean una larga secuencia nucleotídica, las cuales determinaran el número de proteínas que serán sintetizadas. ^{12, 13}

Región 5' -no codificante (5' NC)

Está formada dentro de los primeros 44 a 354 nucleótidos e incluye el sitio de iniciación de traducción del virus ARN, así como una región interna para la entrada del mensajero en el ribosoma (internal ribosomal entry site IRES), este se unirá directamente con el ribosoma para iniciar la traducción del mensajero nucleotídico contenido en la hebra de ARN. Además, los primeros 40 nucleótidos no participan en la traducción, sino que lo hacen en la replicación del genoma. La unión de IRES a la subunidad 40S del ribosoma parece suceder sin el concurso de ningún otro factor e induce en ésta un cambio conformacional que alinea el sitio ribosomal de iniciación de trasducción con el codón de iniciación del mensajero, por lo que su mecanismo de actuación se asemeja más al de los elementos IRES de los mensajeros propios de las células eucariotas que al de los característicos de otros virus ARN de sentido positivo. La secuencia de la región 5' NC se halla

altamente conservada en todas las cepas conocidas de HCV, lo que indica que la mayoría de las mutaciones en ella resultarían letales.^{12,13.}

Región 3' no codificante (3'NC)

Comprende un número variable de nucleótidos de 200 a 235 de longitud y consta de tres regiones bien definidas, separadas por una secuencia rica en poli-UC (U/UC) de tamaño variable. La primera posee alrededor de 40 nucleótidos, es variable; la segunda una región poly (U/UC); en tanto que la tercera consta de 98 nucleótidos conservados conocida como región X la cual se considera básica para la replicación viral.. La región 3'NC posee funciones de replicación viral, así como en la unión de proteínas celulares, pero su mecanismo de acción aún es incierto.^{12, 13.}

Regiones estructurales

Región "Core" (C)

Constituidos por 570 nucleótidos en los que se codifica la secuencia del (HCcAg). Los primeros nucleótidos participan también en la iniciación de la traducción del genoma. El HCcAg es una proteína básica que se encuentra en la nucleocápside del virión del VHC, participa en la calidad y duración del tratamiento, crecimiento celular, apoptosis, y carcinogenesis en células infectadas con el VHC y en el proceso de suspensión de la síntesis de la replicación del genoma viral. Su peso es de 20-22kD posee 173 aminoácidos de longitud, esta proteína es liberada por la ruptura proteolítica de la poliproteína precursora mediante proteasas celulares de la familia de las señalasas.^{12,13.}

Recientes estudios describen a la proteína Core con capacidades de inducir proliferación celular actuando como trans-activador o como trans-supresor para diversos genes celulares y virales, por medio de la activación de las vías de señalamiento MAP kinasas.^{12,13.}

Regiones de las glicoproteínas de la envoltura (E1 y E2)

Las regiones E1 Y E2 poseen cerca de 1850 nucleótidos. Estas regiones codifican tres proteínas E1 (gp37) y E2 (gp72) y la proteína p7. Estas proteínas son liberadas por la actuación de una proteinasa celular sin identificar. Las dos primeras pasan por el mecanismo de glucosilación que les confiere un alto contenido en manosa, esto facilitará la unión a las membranas del retículo endoplásmico. Estas glicoproteínas se encuentran frecuentemente en la envoltura del virón.^{12,13.}

La proteína E2 contiene dos regiones que presentan una variación en los aminoácidos dependiente del tipo de virus., estas subregiones son llamadas como HVR1 y HVR2, estas regiones son responsables de la evasión de respuesta inmunológica, por lo que el VHC escapa a la acción de anticuerpos neutralizantes. La E2 posee la actividad de bloquear la función de la proteína Kinasa PKR, la cual es dependiente de RNA y representa uno de los factores naturales antivirales inducidos por el interferón.^{12,13.}

La proteína celular de superficie conocida como CD81 (tetraspanina), localizada en los hepatocitos y linfocitos B es capaz de interactuar con la

gp72, por lo que podría formar parte de los receptores o co-receptor de membrana que permiten la adsorción de los viriones al hepatocito. ^{12,13.}

Regiones no estructurales (NS)

Región NS2

Estructurada por 595 nucleótidos, codifica la secuencia de la proteína NS2 o p23 de 21-23kD Esta proteína es liberada por medio de la proteólisis del precursor entre el residuo 1026 (leucina) y el 1027 (alanina). Al expresarse la proteína NS2 participa en una proteasa, que estará activa en presencia iones zinc divalentes y que podrán inhibirse gentes quelantes. Esta región posee las mismas funciones que la región NS3. ^{12,13}

Región NS3

Comprende uno 1895 nucleótidos y codifica para una proteína de 70-72kD conocida como proteína NS3 o p72. Para que la proteína p72 sea liberada necesita de una activación proteolítica interna proporcionada por la región NS4a, la cual posee los 180 aminoácidos restantes. La función de la p72 es actuar como serín-proteasa cuya función determinará la liberación de todas las proteínas NS del extremo carboxil-terminal de la poliproteína precursora, por lo que está enzima es de suma importancia par que el virus pueda ser replicado. ^{12,13.}

En sus primero 500 aminoácidos la p72, posee actividades enzimáticas de helicasa y nucleósido-trifosfatasa las cuales son esenciales para la replicación del genoma viral, pues separan las cadenas del intermediario de replicación, participa en el corte postraducciona de la proteína viral y ayuda a la destrucción de ciertas regiones del genoma, pues la estructura secundaria dificulta el acceso del ARN polimerasa. ^{12, 13}

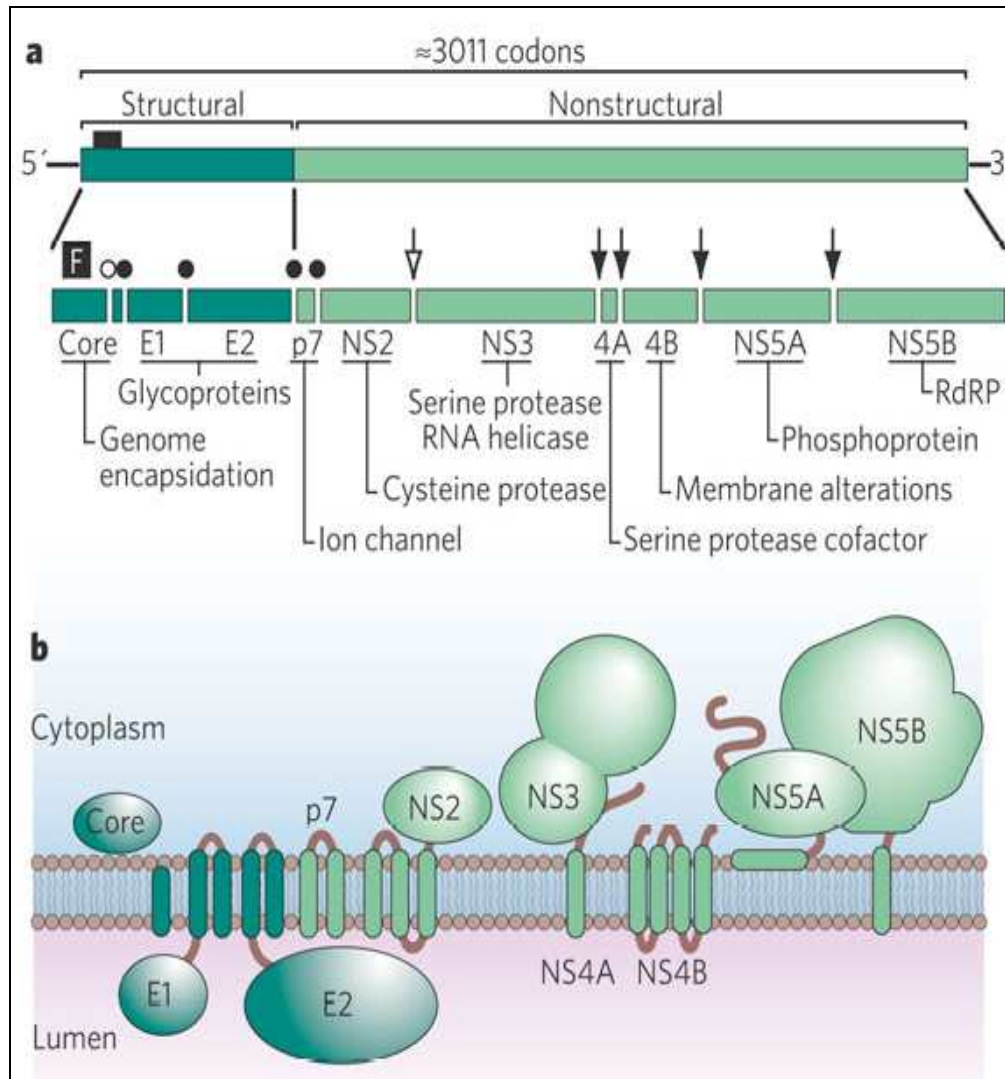
Región NS4

Formado por 950 nucleótidos, esta subdividido en dos regiones conocidas como NS4a y NS4b, sus productos de expresión estarán liberados por la actuación de la serín-proteasa viral detrás de los residuos 1711 y 1972 de la poliproteína precursora. En la primera región NS4a codificara para una proteína llamada p6 que posee una actividad proteolítica y libera la p72 conocido por ello como "NS3-4 proteasa. La región NS4b codifica para la proteína p27, la cual se encuentra en las membranas del retículo endoplásmico de la célula infectada, aunque aún es desconocida su función.
12,13

Región NS5

Es la región más larga del genoma viral, formada por unos 3500 nucleótidos. Está subdividida en dos regiones (NS5a y NS5b) cuyos productos de expresión son liberados por la serín-proteasa a continuación del residuo 2420 del precursor. NSa codificara a una proteína cuyo peso molecular es de 56-58kD y es conocida como p58, está sufrirá una intensa fosforilación posterior a su liberación. El producto de la NSa P58 es aún desconocido, aunque puede estar vinculado con el fenómeno de resistencia a la acción del interferón, ya que posee la capacidad de interactuar con proteínas quinasas PKR, donde bloqueará su función antiviral.^{12,13} La región NS5b agrupa una proteína de 68 a 70KD llamada p70, la cual posee una actividad de ARN polimerasa dependiente de ARN, que elabora la replicación del genoma viral. La enzima p70 se encuentra en las membranas del retículo endoplásmico rugoso de la célula infectada, formando complejos que contienen también la p72 (helicasa/nucleósido-trifosfatasa) y la p6 esta enzima es potencializadora de la helicasa. La replicación viral y el se piensa que la replicación del genoma viral y el ensamble de las nucleocápsides esta realizada por la

acción conjunta de estas estructuras celulares y se ven involucradas las acciones de estas tres enzimas. ^{12,13}

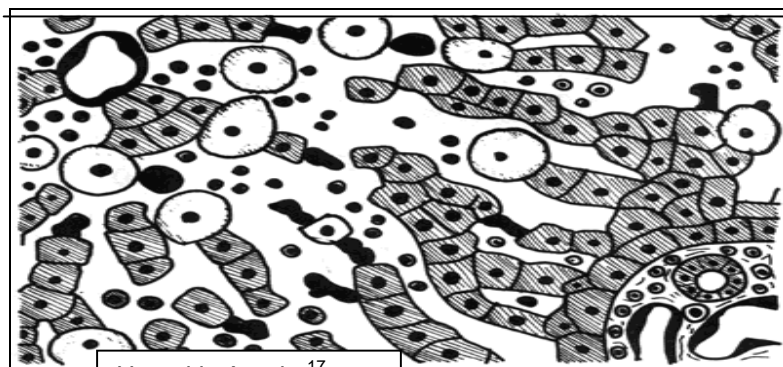


Organización genómica del VHC. ¹⁵

2.5 Cambios histopatológicos de la Hepatitis C aguda

La lesión hepática es un edema difuso (aspecto de balón). El citoplasma asemeja una forma vacía con un contenido disperso de eosinófilos. Se puede presentar ocasionalmente colestasis, con tapones biliares en los canalículos y pigmentación parda de los hepatocitos. Existen dos patrones de muerte celular hepática; uno es por la rotura de membranas celulares lo que conduce a la citolisis. El segundo es por apoptosis que es causada por células citotóxicas antivirales, las células muertas por este mecanismo aparecen retraídas e intensamente eosinofílicas, alrededor de estas células se presentan linfocitos T efectores. En ocasiones se produce necrosis en el puente que conecta las regiones porto-portal, centro-centrolobulillar o porto-centrolobulillar de los lóbulos adyacentes. Hay pérdida de la arquitectura del parénquima.^{9, 12}

Las células de Kupffer sufren hipertrofia e hiperplasia y están llenas de pigmento lipofuscina debido a la fagocitosis de los restos hepatocitarios. Los espacios porta generalmente se encuentran filtrados por células inflamatorias lo que caracteriza la hepatitis de interfase que se encuentra en hepatitis crónica y aguda. El epitelio de los conductos biliares se vuelven reactivos y proliferan hasta formar estructuras ductales poco definidas.^{9, 12}



Hepatitis Aguda¹⁷

2.6 Hepatitis C Crónica

En este concepto se incluyen diversas alteraciones hepáticas de etiología y gravedad variable, caracterizadas por necrosis hepática que persisten durante seis meses o más. Las formas más leves no distinguen aumento o lo hacen lentamente mientras que las formas más graves están acompañadas de cicatrización y organización estructural las cuales en fases más largas culminarán en cirrosis.⁸

Clasificación de las hepatitis crónicas

En todas las formas de hepatitis crónica son comunes distinciones histopatológicas de acuerdo al sitio y extensión del daño.⁸

Clasificación etiológica

Los datos clínicos y serológicos que permiten establecer el diagnóstico de la hepatitis crónica:⁸

1. La vírica que puede ser causada principalmente por el virus de la hepatitis B solo asociado a la hepatitis D, el virus de la hepatitis C u otros virus desconocidos. Autoinmunitaria que incluye subcategorías, los tipos 1,2 y 3.
2. La que esta provocada por medicamentos y
3. La hepatitis criptógena de etiología desconocida.⁸

Clasificación por inflamación o necrosis

Para poder determinar el grado de lesión hepática crónica es necesario basarse en el uso de una biopsia y determinar de acuerdo a la inflamación, necrosis y estadío la fase en la que se encuentra la enfermedad, para poder obtener un tratamiento adecuado. ⁸

Actividad de necrosis inflamatoria^{8, 9,12}

Grado	Actividad portal/periportal	Actividad lobular
0	Ninguna	ausente
1	Inflamación portal HCP	mínima
2	Necrosis leve de hepatocitos periportales. HCA leve	Células necróticas, con cuerpos de Councilman
3	Necrosis moderada periportal, HCA moderada	Lesión celular focal grave.
4	Necrosis severa periportal. HCA grave.	Necrosis de los puentes de hepatocitos entre espacios porta

*HCP= Hepatitis crónica persistente *HCA= Hepatitis crónica activa

Clasificación por estadio de fibrosis ^{8, 9,12}

Estadio	características
0	ninguna
1	Espacios porta agrandados
2	Fibrosis del área periportal
3	Fibrosis de los tabiques pero sin distorsión de la arquitectura
4	Fibrosis con nódulos de regeneración (cirrosis) hepática.

El sistema de puntuación METAVIR fue diseñado para la valoración específica de biopsias de pacientes con hepatitis crónica C. ¹²

Clasificación del sistema METAVIR¹²	
A. actividad histológica	F. Fibrosis
A0= no actividad A1= Actividad leve A2= Actividad moderada A3= Actividad grave A4=Necrosis periportal y necrosis lobular	F0= No fibrosis F1=Fibrosis portal sin septos F2= fibrosis portal con algún septo F3= Númerosos septos de fibrosis F4= Cirrosis.

Características histológicas de la hepatitis C crónica

Las características histológicas varían desde formas leves a graves. En las formas leves se presenta inflamación ligera formada por linfocitos, macrófagos, algunas células plasmáticas y raros neutrófilos, eosinófilos, que se localizan en el espacio porta. Se puede observar una arquitectura normal del hígado con una ligera necrosis hepatocitaria en los lóbulos, así como una esteatosis leve o moderada. La interfase se caracteriza por una necrosis en puente que anuncia un daño progresivo. La fase severa esta caracterizada por depósito de tejido fibroso, al principio solo en espacios porta, después una fibrosis periportal septal seguida por la unión de tabiques fibrosos de distintos lobulillos.^{8, 9, 12}

La pérdida de la continuidad de los hepatocitos y la acumulación de tejido fibroso originan cirrosis, con la acumulación de tabiques fibrosos y nódulos de hepatocitos en regeneración.^{8, 9, 12}

2.6 Patogenia del virus de la hepatitis C

Para que exista la infección por el VHC es necesario la unión del virus a receptores específicos del hospedero. Este reconocimiento depende de la interacción de glicoproteínas presentes tanto en las membranas celulares del huésped como en la cubierta que es parte de la estructura del virón. El virus puede entrar a la célula por diversos mecanismos como: ^{8, 9, 12}

- Traslocación de la partícula viral a través de la membrana celular
- Endocitosis mediada por receptores celulares
- Fusión de la envoltura del VHC con la membrana celular.

Cuando el virus ya se encuentra en el citoplasma este expone su genoma y comienza la replicación y traducción ^{8, 9, 12}

Activación linfocitaria

Los linfocitos T fenotipos CD8 infiltrados en los hepatocitos son los agentes causales de la lesión hepática, los cuales predominan en necrosis periportal. Los linfocitos CD8 se encuentran activados y expresan moléculas como la CD69/IAM, DR y CD25, las cuales son antígenos de activación linfocitaria. Al activarse los CD8 se producen citocinas y la función citotóxica la cual es característica de la hepatitis crónica.¹²

Productos de la inflamación relacionados con la hepatitis crónica

Las citocinas son mediadores solubles, citotóxicas, intervienen en la apoptosis, poseen relación en la comunicación celular y desarrollan o alistan componentes de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. Las citocinas que entran dentro del hígado desarrollan el comienzo y la duración de la lesión causada por el virus de la hepatitis C. Las citocinas activan los linfocitos T y B, macrófagos y fibroblastos dependientes de cada tipo de respuesta inmunitaria. El aumento de diversas citocinas en biopsias hepáticas sugiere la relación con la patogenia de la infección, por lo que se puede citar el TNF- α al inducir un incremento de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, la citosina TGF- β induce la síntesis de colágenos por medio de su receptor específico TGF- β 1, expresan endoglin, las cuales participan de forma activa en el desarrollo de la fibrosis. Citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ e IL-12, desarrollan la síntesis de citocinas quimiotácticas (quimiocinas), las cuales participan en el reclutamiento de leucocitos lo que causa atrapamiento y diapedesis hacia los tejidos inflamados. Las quimiocinas además activan integrinas β 1, β 2 CXCR1 y CXCR2 de los leucocitos, las cuales son fundamentales para el infiltrado de células en las lesiones hepáticas crónicas. ¹²

Fabricación de óxido nítrico (ON)

El óxido nítrico es un potente mediador de la respuesta inflamatoria y al igual que otros mediadores de la inflamación esta presente la respuesta del hospedero por la infección del VHC. El óxido nítrico es generado en muchas células por la enzima óxido nítrico sintasa inducible (ONSi) la cual esta presente principalmente en hepatocitos y macrófagos, las cuales activan dicha enzima al establecer una respuesta enviada por citocinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF- α e IL-1. EL ON en hepatitis crónica tipo C

se encuentra aumentado; el cual actuara como angiogénico y presenta una acción citotóxica, esta acción esta atribuida a la unión de superoxidos (SOX) los cuales forman peroxinitrito (PNT), el cual es oxidante e interactua con las proteínas celulares, induciendo la nitritación en posición ortho de aminoácidos aromáticos; los cuales forman nitrotirosina (n-TIR), el cual se acumula en las células del tejido dañado, el cual esta relacionado con la gravedad hepática y algunos estudios sugieren que es parte causal de la progresión de la hepatitis crónica tipo C ¹²

CAPÍTULO 3

3.1 Epidemiología

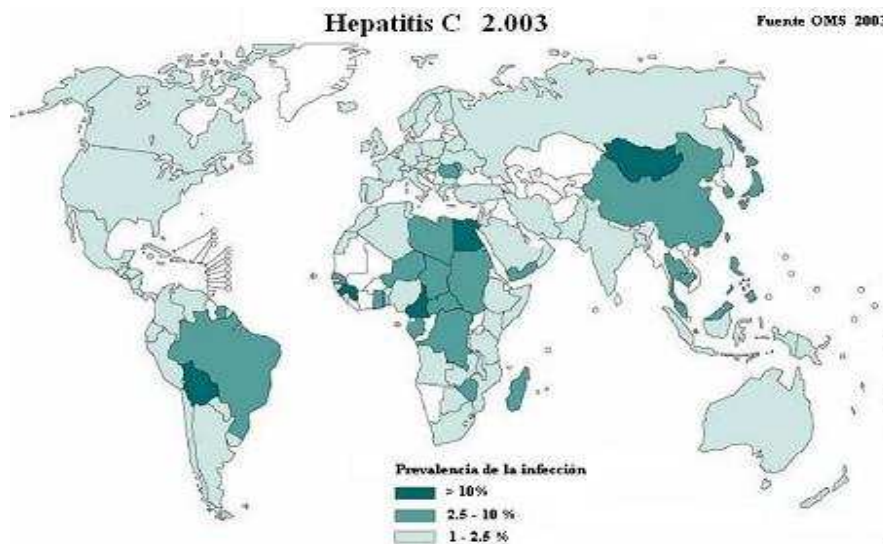
La infección por el virus de la hepatitis C representa un problema a nivel mundial, pues según diversos estudios revelan una prevalencia del 3%, lo que corresponde a 170 millones de infectados alrededor del mundo, lo que según la OMS esta infección es más frecuente que la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).^{12, 16, 17,18.}

Estadísticamente hablando se concluye que el VHC posee una prevalencia diferente en diversas partes del mundo, algunos ejemplos reportados constantemente en la literatura son Estados Unidos con una prevalencia de 4 millones de personas que portan el virus cabe señalar que 30,000 personas se contagian al año y que 2.7 millones poseen la infección activa.^{8, 12, 18.}

En Europa dividida esquemáticamente por áreas geográficas se puede concluir que se presenta mayor prevalencia en varios países del oriente (10 millones de infectados) debido a diversas causas como hemodiálisis (42%), pacientes con hemofilia (78%) donantes de sangre (0.68 a 4.9%) y en los países del occidente se presentan tasas de 5 millones con una prevalencia global alrededor del 1%.^{8, 12, 18.}

Egipto posee un porcentaje muy alto de individuos portadores del VHC. Aunque la prevalencia puede variar de 6% al 20% según las diversas regiones del país.^{12, 18.}

América del sur se presentan tasas elevadas aproximadamente 12 a 15 millones de personas infectadas.



Hepatitis C ²⁴

La prevalencia del virus de la hepatitis C en diversas partes del mundo puede estar relacionado con el estado socioeconómico, pues varios estudios reflejan que un nivel socioeconómico bajo presenta mayor prevalencia con rangos de 18 a 40% como es el caso de América del sur y algunas regiones del centro y sur de Italia de 1. 18% al 12.4% de la población. ¹²

La frecuencia del virus de la hepatitis C según reportada en la literatura el sexo masculino tiene mayor predisposición (3%) al femenino (2.3%) lo que revela que las mujeres poseen una mejor eliminación del virus. La raza negra posee una prevalencia del 3.2% la que es superior a la caucásica 1.5%. ¹²

Con respecto a la edad, se puede establecer que se presenta el VHC en la cuarta década de la vida del paciente, por lo que se sugiere que la prevalencia podría estar relacionada con la cantidad de veces que el individuo estuvo expuesto al virus.¹²

3.2 Prevalencia según los distintos serotipos

El virus de la hepatitis C es uno de los virus con mayor diversidad genética, se han registrado 6 genotipos que se enumeran del 1-6 y son agrupados en esta categoría cuando su grado de homología se encuentra entre el 66 al 69%, de los cuales todos son patógenos del VHC y más de 100 subtipos que serán designados con letras y se identifican cuando su homología se encuentran entre el 77 -80% y distintas formas de cuasiespecies, que son diferentes entre sí por sus secuencias nucleótidas. Recientes publicaciones hablan acerca de genotipos 7,8 y 9 que fueron identificados en Vietnam y genotipos 10 y 11 en Indonesia, aunque no se reconocen como tal pues se consideran una variación del genotipo 6. Recientes estudios demuestran que existen pacientes infectados por más de un serotipo o subtipos lo que se denomina infección mixta.^{12,18}

Técnicas para la determinación de genotipos

Las técnicas que permiten establecer la variante del VHC son de dos tipos las serológicas y las moleculares, las cuales evaluarán el tipo de genotipo y subtipo según corresponda. La primera hace referencia a la secuencia de ácidos nucleicos. Para obtener los diferentes tipos de genotipos y subtipos se analizan las regiones del genoma del VHC (5'UTR, Ns5b, E1, core) pues en

estas zonas se puede localizar con mayor exactitud las diferencias que caracterizan a los diversos genotipos y subtipos. Existen dos marcas comerciales que se emplean en el laboratorio estas son INNO-LiPA ® HCVII y Trupeg ® HCV NC Genotyping kit (ambos de Bayer Diagnostics). La primera es un ensayo basado en hibridación inversa de la región 5´UTR, que es desnaturalizado y es enfrentada a una tira de nitrocelulosa que contienen sondas (propias de cada genotipo y subtipo) que permiten la hibridación del producto. Posteriormente se somete a un revelado inmunoenzimático y se interpretan los resultados comparándolos con un patrón que proporciona la casa comercial. ^{12,18, 19.}

Trupeg ® HCV NC Genotyping kit esta basado en la secuencia bidireccional de la región amplificada 5´UTR esta técnica es más compleja y requiere el uso de cebadores los cuales son marcados con fluoróforos. Se requiere de un software de interpretación que alineará las secuencias obtenidas y nos proporcionará un informe que indique el genotipo, subtipo y aislado. ^{12,18, 19.}

Existen otras técnicas, como el estudio de fragmentos de restricción del producto de amplificación (PCR) que son muy útiles para poder identificar el genotipo, pero debido a su poca difusión y la dificultad para manejar dichas pruebas las hace poco útiles. ^{12,18, 19.}

Implicación de la variabilidad genética del VHC

Debido a la diversidad del virus de la hepatitis C se pueden establecer diferentes implicaciones reflejadas en la patogenia, diagnóstico, tratamiento y epidemiología.^{12, 19, 20}

Implicaciones de la variabilidad genética del VHC¹⁹
1. Sobre la patogenia <ul style="list-style-type: none">• En la gravedad de la infección• Manifestaciones extrahepáticas• Aparición de hepatocarcinoma
2. En el diagnóstico <ul style="list-style-type: none">• Métodos serológicos• Métodos moleculares
3. En la resistencia al tratamiento <ul style="list-style-type: none">• Papel de Ns5:PKR y región ISDR• Papel de NS3
4. Sobre la epidemiología. <ul style="list-style-type: none">• Variedad geográfica

Importancia en la Patogenicidad

- a) En la gravedad de la infección: los genotipos 1b evolucionan hacia la cirrosis y hepatocarcinoma y hepatitis fulminante, debido a que la región HVR1 del VHC contienen diversos epítomos que seleccionan mutantes capaces de escapar al sistema inmune^{19,}

- b) En las manifestaciones extrahepáticas: muchos estudios asocian al VHC con diversas manifestaciones extrahepáticas, aunque no se sabe con certeza que genotipo actúa sobre cada una de ellas, aunque se piensa que la variabilidad de genotipos y subtipos son los responsables de dichas manifestaciones y la presencia de anticuerpos.¹⁹
- c) En la aparición de hepatocarcinoma (HCC) el gen de la proteína mayor inducida por el interferón (PKR), se considera un supresor de tumores, controla la homeostasis y el crecimiento celular. La interacción de la PKR y la región NS5 del VHC inactiva la proteína y juntando diversos factores de riesgo evoluciona hacia el carcinoma¹⁹

Importancia en el tratamiento

Es en este punto donde se enfatiza la importancia del genotipo pues este indicará la dosis y la duración del uso de la ribavirina (RBV) combinada con el interferón. Para iniciar un tratamiento debemos de tomar en cuenta los datos que reflejen la biopsia hepática ya que dependiendo del grado de fibrosis y de la actividad necroinflamatoria obtendremos resultados de la duración del tratamiento. Los mecanismos por los cuales se crea resistencia al interferón son:

- a) Vía NS5 La PKR interactúa con la región NS5-A, la cual inhibe la autofosforilación y su actividad kinasa de dicha proteína, es aquí donde el virus podría obtener cierta tolerancia al interferón.

Según diversos estudios en esta misma región se crean mutación llamada ISDR (región sensible al interferón) situada entre los aminoácidos 2209-2248 lo que predispone a una respuesta baja con interferón

b) Vía NS3 en diversos genotipos como el 2 a, 1 a, y 1b se encontraron tres tipos diversos de clones asociados a diversos aminoácidos que determinan el tipo de respuesta como la isoleucina de la cual se obtendrán buenos resultados y de la treonina que se obtendrán un mal resultado. ^{12,19}

Importancia epidemiológica

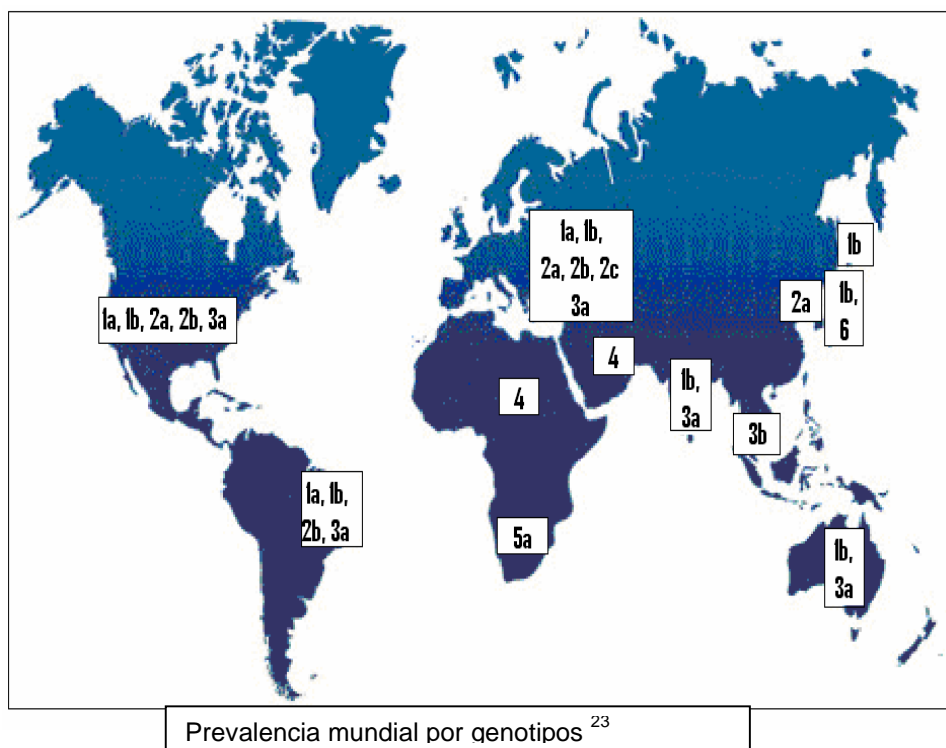
a) Los subtipos 1 y 1b son prevalentes en Estados Unidos y México. El genotipo 1b se considera el causante del 60 y 70% de la hepatitis crónica. En México en el 2004 se realizaron estudios a 419 pacientes de los cuales el 70% de los pacientes presento el genotipo 1 y el 40% de estos pacientes presentaba el subtipo b, el 30 % restante presentaba variaciones dentro de los distintos tipos de genotipos y subtipos. Este tipo de genotipo y subtipo (1b) se caracterizan por presentar una baja respuesta al tratamiento. ^{12, 18, 19.}

Los diferentes tipos de genotipos y subtipos se encuentran distribuidos a nivel mundial como ejemplos se pueden citar el genotipo 2a y 2b los cuales se presentan en Japón y norte de Italia. El genotipo 3 en India y algunas zonas de Asia, aunque también este genotipo se encuentra ligado a consumidores de drogas por vía intravenosa en pacientes de Estados Unidos y Europa. ^{12, 18, 19}

Todos estos tipos de genotipos presentan una buena respuesta a los tratamientos. ^{12, 18, 19.} El genotipo 4 se localiza en regiones como África y Egipto, mientras que el 5 en el sur de África y el 6 en Hong Konk. Estos 3 tipos de genotipos son raros y responden mal a los tratamientos. ^{12, 18, 19}

En muchas ocasiones es casi imposible determinar el tipo de genotipo presente en algunos pacientes debido a que los niveles de ARN –VHC son bajos o por considerarse un nuevo genotipo.^{12, 18, 19}

La cantidad de muchos subtipos de cada genotipo no permite determinar que en algunas regiones del mundo (África y el sudeste asiático) el VHC ha sido endémico durante mucho tiempo y se ha enfatizado por los movimientos de migración.^{12, 18, 19.}



3.3 Vías de transmisión

Existen varias vías por las cuales se puede adquirir el virus de la hepatitis C. Por las que se pueden dividir en: ^{12,17, 18.}

Parenterales

1. transfusiones
2. hemodiálisis
3. trasplante de órganos
4. Uso de drogas por vía parenteral
5. Pinchazos inadvertidos con agujas contaminadas.
6. otros

No parenterales

1. sexual
2. perinatal o vertical
3. transmisión intrafamiliar

Otros

3.3.1 Parenterales

Transfusión sanguínea

Antes de 1990 la prevalencia de adquirir el virus de la hepatitis C era de un 85% del total de transfusiones. Gracias a los métodos serológicos se ha podido disminuir significativamente las cifras de un caso por cada 100,000. Por lo que en la actualidad la determinación del ARN – VHC permite que la transfusión sea de máxima seguridad. ^{12, 18.}

Hemodiálisis

La hepatitis C en pacientes que sufren de insuficiencia renal en etapas de hemodiálisis y/o implante de riñón es la hepatopatía más frecuente, pues corresponde a dos terceras partes de casos de infección por este virus.

Se cree que la etiología en estos grupos de pacientes se debe a diversas situaciones como: compartir el equipo de diálisis, el inadecuado manejo de medidas de protección para prevenir enfermedades transmisibles por sangre, aislamiento de paciente etc. Por lo que se concluye que el tipo y el número de transfusiones están directamente relacionados con el riesgo de adquirir la infección. Así mismo la prevalencia e incidencia del VHC puede reducirse a cero si se llevaran medidas de higiene extremas.^{12, 18, 20}

Adicción a drogas parenterales (ADPV)

Son la primera causa de hepatitis C entre la población joven de países desarrollados, debido al uso compartido de agujas contaminadas. Es normal contraer el VHC en los primeros seis meses de adicción.^{9, 12, 14, 18.}

El uso de cocaína inhalada presenta una relación con la infección por el virus de la hepatitis C aunque se desconoce el mecanismo de transmisión se cree que al provocarse lesiones en la mucosa nasal y al compartir instrumentos para la inhalación contaminados se crea la transmisión del virus.^{9, 12, 14, 18.}

Trasplante de órganos

La transmisión del virus por este mecanismo es bien sabida, se presentan anticuerpos frente al virus con una prevalencia de más de 96% de los receptores de donantes con anticuerpos positivos; principalmente en el trasplante de médula ósea, renal y otros, lo que conlleva a concluir que el VHC es un riesgo de suma importancia para la enfermedad hepática pero sin mostrar variaciones en la tasa de supervivencia ni de rechazo a los 5 años.

^{12, 18}

Pinchazo inadvertido con agujas contaminadas (personal sanitario)

El personal sanitario puede estar propenso a sufrir una transmisión del virus de la hepatitis C al sufrir un pinchazo accidental con material contaminado, o por salpicaduras de sangre en los ojos. El riesgo que posee el personal de salud es bajo se ha registrado una prevalencia de 0a 1.9% en España y 2.9 en Japón. Para que este mecanismo sea válido se necesita de la cantidad necesaria de sangre que será transmitida al receptor, la presencia de ARN-VHC en el suero, la carga viral y la profundidad de inoculación. ^{12, 18.}

Otras vías parenterales

El uso inadecuado de medidas de protección al utilizar piercing, acupuntura, pendientes y tatuajes representan una nueva forma de transmisión del VHC de forma parenteral. ^{12, 18}

3.3.2 No parenterales

Sexual

El riesgo de transmisión del virus de la hepatitis C en una forma sexual presenta una prevalencia baja de 0 a 2.7 %, por lo que no se consideran una vía de transmisión de la hepatitis C en parejas heterosexuales. Para poder establecer este medio como una vía de transmisión hay que tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya consumido drogas por vía intravenosa o recibido alguna transfusión, el uso compartido de agujas, cepillos de dientes, maquinas de afeitar etc. ^{12,18}

Los grupos de alto riesgo para una vía de transmisión sexual se clasifican en:

1. Prostitutas.
2. Homosexuales masculinos que poseen una prevalencia de 4 a 8%.
3. Múltiples parejas sexuales las cuales presentan una prevalencia del 0.4 a 1.8% por año.
4. Personas que presentan una enfermedad de transmisión sexual (ETS) la prevalencia es de 1.6 a 26%.
5. Mientras que las parejas monogámicas presentan una prevalencia de 0 a 0.6% por año.

Este mecanismo de transmisión está basado en el intercambio de secreciones, la simple presencia del virus en estas sustancias no basta para la transmisión del virus se necesita de una carga vírica elevada, la existencia

de úlceras o heridas en las mucosas que estarán expuestas a estas secreciones.^{12,18}

Intrafamiliar

En muchos estudios realizados se han encontrado una prevalencia igual a la registrada en la población general; se recomienda tener máximas precauciones con el uso de objetos personales como los propios del aseo personal, maquinillas de afeitarse y cepillos de dientes.^{12, 14, 18.}

Transmisión vertical

Existen muchos estudios que hablan acerca de la transmisión de madre a hijo, con tasas de transmisión variable pero que oscilan entre 5.6% y 12%. Dichos niveles relacionados con la carga viral materna considerada como un factor de riesgo fundamental, tanto más alta cuanto mayor es la concentración del ARN sérico del VHC.^{12, 14, 18, 21.}

La lactancia materna no está considerada como factor de riesgo para la transmisión aunque el VHC se haya detectado en la leche materna y el calostro, se considera potencialmente infeccioso si la madre presenta heridas en pezones o areolas. Mientras que no se ha registrado en la literatura casos de transmisión asociados a partos vaginales.^{12, 14, 18, 21.}

3.3.3. Otras

El virus de la hepatitis C se ha podido aislar en diferentes sustancias del cuerpo como en líquido cefalorraquídeo, lágrimas, ascitis, sudor y semen, aunque la cantidad de virus que se presenta es mínima y por este motivo no se considera una vía de transmisión global sino esporádica; además de que estos líquidos para poder ser una forma de transmisión tienen que actuar sobre una herida pues sin ésta el virus no se transmite.^{12,18.}

CAPÍTULO 4

4.1 Manifestaciones extrahepáticas

La hepatitis crónica causada por el virus de hepatitis tipo C (VHC) posee una alta prevalencia pues se estima que cerca de 170 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo. La hepatitis C crónica posee manifestaciones clínicas escasas entre las cuales se pueden mencionar la astenia y dolor en el hipocondrio derecho. Pero estudios recientes mencionan 36 manifestaciones clínicas extrahepáticas asociadas a infección por el virus de la hepatitis C.^{12, 22, 23,24}

La clasificación de las manifestaciones extrahepáticas se proporciona por el supuesto mecanismo de acción entre el VHC y las diversas patologías con las que interactúa.¹²

1. Asociaciones epidemiológicas: existen ciertas patologías con una marcada prevalencia asociadas a hepatitis C, aunque aún es desconocido el mecanismo de la patogénesis del virus en el desarrollo como es el caso de la Porfirio cutánea tarada o líquen plano oral.¹²
2. Implicación patogénica del virus C: El virus de la hepatitis C formara inmunocomplejos como en el caso de la croglubulinemia esencial, como en sus complicaciones como la glomerulonefritis, membrana proliferativa y la neuropatía mixta, todas estas formadas por la acumulación excesiva de inmunocomplejos.^{12, 22, 23, 24.}
3. Implicación patogénica: respuesta de los linfocitos TCD8 frente a células infectadas por el virus C.

También se han descrito diferentes enfermedades que pueden aparecer en el contexto de una hepatitis crónica C, son características clínicas e histológicas peculiares. en el liquen plano y la sialoadenitis se ha demostrado replicación del virus C en células de mucosa oral con líquen plano y glándulas salivares de pacientes con sialoadenitis. Por ello, aunque no se ha demostrado de forma taxativa, parece que la infección por virus C de las células mucosas y la respuesta de linfocitos T citotóxicos frente a estas células que contienen el virus C, jugarían un papel fundamental en el desarrollo de las lesiones. ¹²

4. Respuesta al tratamiento antiviral: se han descrito manifestaciones extrahepáticas del virus de la hepatitis C asociado al tratamiento antiviral principalmente con interferón pegilado como monoterapia como es el caso de la úlcera de Mooren y el líquen plano el cual puede evolucionar de una forma reticular a una atrófica o erosiva. Estas manifestaciones desaparecerán cuando el tratamiento sea suspendido o se termine la dosis. ^{12, 22, 23, 24}
5. Coincidencia epidemiológica. diversos estudios demuestran la asociación entre el VHC y diabetes mellitus o fibromialgia. Estas patologías presentan a nivel mundial una prevalencia realmente alarmante debido a su alta frecuencia. En presencia del VHC se ha encontrado que estas dos entidades patológicas son mas recurrentes que en pacientes sanos. ^{12, 23,24}
6. Se han descrito casos clínicos aislados de patologías dermatológicas en pacientes con hepatitis tipo C, como ocurre con la morfea, el eritema multiforme o la esclerosis sistémica, sin que esto suponga una relación entre las entidades ya mencionadas y la hepatitis C ¹²

7. Producción de anticuerpos: Diversos estudios demuestran una gran cantidad de anticuerpos producidos por el virus de la hepatitis C, los cuales dificultan el diagnóstico y hacen más difícil establecer la separación entre hepatitis autoinmune, síndrome antifosfolípido y la artritis reumatoide. Sin embargo, estos anticuerpos aparecen en títulos más bajos y muestran una mayor heterogeneidad.¹²

En estudios recientes se puede establecer que las manifestaciones extrahepáticas del virus de la hepatitis C son más prevalentes en mujeres con una cirrosis y/o enfermedades hepáticas de larga duración. Además de depender de otras variables como son el tiempo de evolución de la infección, el tipo de genotipo, la duración y tipo de tratamiento.^{12, 22, 23.}

El mecanismo por el que actúa el virus de la hepatitis C desarrollando las manifestaciones extrahepáticas aun es incierto. Se piensa que debido a la forma en la que escapa del sistema inmune junto con su capacidad para replicarse y persistir en mayoría de los pacientes influye en su naturaleza de agente etiológico para otras patologías.^{12,22, 23.}

El virus de la hepatitis C produce la estimulación de linfocitos B, al interactuar con la proteína E2, por medio del receptor CD81, lo que genera linfocitos clonales y la inmunoglobulina M como en el factor reumatoide. Por último, la respuesta de linfocitos T citotóxicos frente a células que contienen el virus C, ya sea infectadas y con replicación activa, como ocurre en el caso del hígado, o por inclusión del virus a través de endocitosis siguiendo al receptor LDL, como ocurre en linfocitos u otras células, puede ser el evento patogénico responsable de ciertas lesiones como ocurre en la sialoadenitis o el liquen plano.^{12,22, 23.}

4.2 Líquen plano

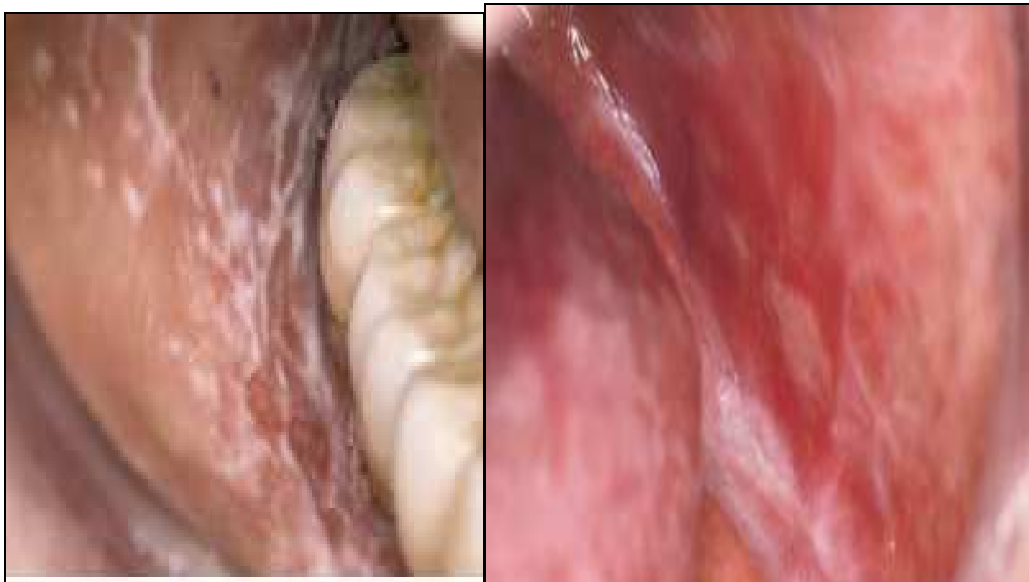
El líquen plano oral es una enfermedad inflamatoria mucocutánea, crónica relativamente frecuente, que afecta del 0.5 al 3.8% de la población. De esta población el 50% presenta lesiones en la mucosa oral, Cerca del 82% de los pacientes son asintomáticos y los pocos síntomas que se presentan son rugosidad, sensación de sequedad de la mucosa bucal. El 18% restante presenta dolor, especialmente si se presentan casos de líquen plano atrófico erosivo. Las lesiones pueden afectar la superficie cutánea y oral. Fue descrito por primera vez por Erasmus Wilson en 1869, y en 1895 Wickham describió las estrías blanquecinas.^{25, 26, 27, 28.}

El líquen plano presenta una variedad de aspectos clínicos que se correlacionan estrechamente con la gravedad de la enfermedad. Existen tres formas clínicas distintas: reticular, erosivo y en placas. Aunque las formas reticulares y erosivas se pueden presentar combinadas. El líquen plano afecta a hombres y mujeres de 30-70 años y es raro en niños y adolescentes.

4.2.1 Líquen plano erosivo

Es una asociación entre áreas pseudomembranosas eritematosas y blanquecinas. A menudo las áreas erosivas se pueden combinar con la mucosa bucal normal, lo que produce un tinte blanco que simula estrías radiales. La zona que rodea de color blanco es mas prevalente en la mucosa bucal y en el vestíbulo.^{25, 26, 27, 28.}

Los pacientes presentan síntomas como irritación oral y molestias al tomar alimentos fríos o calientes, picantes y bebidas alcohólicas. Si el paciente presenta grandes áreas de líquen ingieren en su mayoría dieta blanda. En la exploración al tocar las zonas afectadas se puede presentar dolor y hemorragias. Para poder llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos es necesaria una biopsia del tejido lesionado. Clínicamente podríamos confundirnos con una candidiasis, penfigoide presente en mucosas, pénfigo vulgar y lupus eritematoso discoide. Cuando se ha presentado por mucho tiempo el líquen plano erosivo se puede presentar hiperpigmentación (melanosis) en las áreas cicatrizadas donde estuvo el líquen plano. ^{25, 26, 27, 28.}



Estrías de Wickham ²⁰

4.2.2 Líquen plano reticular

El líquen plano reticular oral es el más frecuente y el más fácil de diagnosticar ya que tiene un patrón único y es diferenciado. Es en forma de líneas blancas elevadas y finas, conectadas formando arcos, dando lugar a un patrón reticular o en anclaje, sobre un fondo eritematoso. Las líneas blancas formadas son nombradas estrías de Wickham, éstas se presentan de forma bilateral en la mucosa, encías y con menos frecuencia en lengua, paladar y labios.^{25, 26, 27, 28.}

Existe una variación de este tipo de líquen plano reticular la cual puede presentarse en forma de placas, las cuales podrían confundirse con leucoplasia; estas placas pueden variar en su forma ya que pueden ser planas y suaves o irregulares y sobreelevadas. Su localización frecuente es en el dorso de la lengua y mucosa bucal.^{25, 26, 27, 28.}

Los pacientes con líquen plano reticular no presentan síntomas y no saben que lo presentan hasta que un dentista le informe sobre dicha enfermedad.^{25, 26, 27, 28.}



Líquen plano Reticular.²⁰

4.2.3 Líquen plano en placas

Se caracteriza por zonas blancas aplanadas o sobreelevada en la mucosa oral y es muy parecido a las leucoplasias locales. Su localización más frecuente es sobre la lengua, donde da lugar a áreas lisas blancas e irregulares y placas sobreelevadas. Casi siempre se presentan varias zonas afectadas sobre todo en el dorso y parte ventral de la lengua.²⁵.

Existen muchas variedades de este tipo de líquen plano una de ellas es la forma atrófica. Su forma clínica es muy similar al fondo eritematoso del la forma reticular y puede ser un estadio transicional entre las formas reticulares y erosivas. El líquen plano atrófico afecta sobre todo las encías y la mucosa bucal.²⁵,

Otro tipo es el ampoloso el cual se manifiesta por grandes ampollas de 4mm a 2cm de tamaño. Se presentan por poco tiempo y se rompen casi inmediatamente; al perderse el epitelio separado, el tejido conjuntivo subyacente queda expuesto y la lesión se convierte en líquen plano erosivo.²⁵



Líquen plano en placas²¹

4.2.4 Histopatología

Las características histopatológicas del liquen plano oral fueron descritas por Dubreuil en 1906. Se sigue un proceso inmunológico que se caracteriza por una degeneración vacuolar, lisis de las células basales y licuefacción de las mismas. Además del infiltrado linfocitario superficial en banda y de la degeneración celular por licuefacción, además de incluir hiperparaqueratosis focal, acantosis irregular y una banda amorfa eosinofílica en la membrana basal.^{25, 32, 33,}

Infiltrado linfocitario

Las lesiones de LP muestran un gran infiltrado linfocitario local subepitelial de linfocitos T activados con una mayor expresión local de citoquinas y expresión alterada de moléculas de adhesión. Este infiltrado linfocitario está formado principalmente por células T (CD4+, CD8+). También existen linfocitos B en menor cantidad y es muy rara la presencia de células NK. Los linfocitos T CD8+ se acumulan gradualmente en las lesiones según evoluciona la enfermedad. También parece que existe una mayor actividad supresora en este infiltrado inflamatorio, que un desequilibrio en la actividad de linfocitos T helper y supresores, y quizás éste es el determinante fundamental de la actividad inmunológica del infiltrado linfocitario.^{25, 32, 33,}

Queratinocitos y células dendríticas

Los queratinocitos son considerados la célula diana (llamadas así por las moléculas de adhesión o receptores de las células T, causantes del infiltrado inflamatorio)

de las células T porque expresan un antígeno extraño en su superficie o un antígeno propio que ha sido alterado. Los queratinocitos de las lesiones de Liquen Plano son una fuente importante de citoquinas inflamatorias, y éstas a su vez serían importantes en la aparición de las lesiones. Parece ser que este infiltrado inflamatorio aumenta la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, del antígeno de superficie 27E10, y de la molécula de adhesión ICAM-1, sobre todo en zonas adyacentes al infiltrado inflamatorio.^{25, 32, 33,}

El número de células de Langerhans pueden ser normales, pero adquieren una forma más dendrítica en el Liquen plano, y expresan con mayor frecuencia HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR probablemente inducido por la producción local de citoquinas.^{25, 32, 33,}

Daño producido por las células T a los queratinocitos basales

Cuando se presentan los antígenos por los queratinocitos basales a las células T tiene como resultado que los queratinocitos se conviertan en una célula diana de la destrucción inmunitaria mediada por células. El daño que produce en los queratinocitos basales es fundamental en el proceso patológico del LPO; el daño es mayor en los queratinocitos basales muy relacionados con infiltrados celulares inflamatorios, en las áreas de destrucción de las membranas basales, o en las áreas de invasión del epitelio por células T. Las células T citotóxicas inducen apoptosis en los queratinocitos de dos formas diferentes. La primera a través de la unión de la molécula Fas situada en la superficie celular del queratinocito, con su ligando Fas-L situado en las células T citotóxicas y en las células NK.

En el segundo mecanismo la célula T libera la molécula perforina y produce el daño en la membrana de la célula diana. El TNFa también parece tener un papel en el daño de los queratinocitos basales promoviendo en ellos fenómenos de apoptosis.^{25, 32, 33,}

Moléculas de adhesión celular

La Molécula-1 de Adhesión Intercelular (ICAM-1) tiene importancia en la unión y migración transendotelial de los leucocitos hacia los sitios de inflamación. En el LP existe un mayor aumento en la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos basales, células de Langerhans, macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+. De esta forma, la mayor expresión de ICAM-1 en el LP permite el acúmulo de linfocitos T en las lesiones. La Molécula-1 de Adhesión Celular Vasculare (VCAM-1) parece estar presente en los casos de LP cutáneo, pero no siempre en los casos de LP oral.^{25, 32, 33,}

Papel de citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión

El TNFa, el IFN γ y otras citoquinas liberadas por el infiltrado inflamatorio tienen un papel importante para facilitar el reclutamiento de linfocitos desde la circulación sistémica hacia el infiltrado inflamatorio subepitelial; concretamente, TNFa e IFN γ inducen la expresión de moléculas de adhesión en los vasos sanguíneos de la mucosa oral afectada. TNFa e IFN γ inducen la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en el endotelio de los vasos sanguíneos locales que facilitan la migración de los linfocitos a través de la pared vascular y por el tejido conectivo. Una vez que los linfocitos salen del vaso sanguíneo la migración hacia el epitelio se realiza gracias a las quimioquinas que liberan las células epiteliales y el infiltrado asociado. Las quimioquinas refuerzan la adhesión de las células T a los vasos sanguíneos y su migración a través del tejido conectivo. Los queratinocitos orales pueden producir diferentes quimioquinas, incluyendo las específicas de células T (RANTES y MCP1). Las citoquinas y

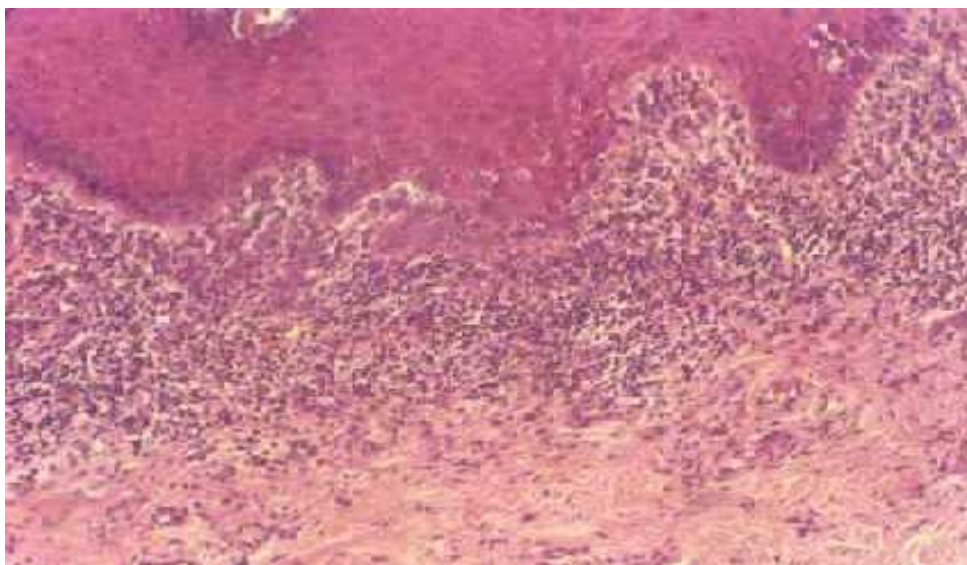
quimioquinas juntas servirán para reclutar el infiltrado de células T subepiteliales que caracteriza al LPO. TNFa e IFN γ también inducen la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos del LPO, lo que permitirá la adhesión de las células T a los queratinocitos y promoverá así la invasión intraepitelial de linfocitos^{25, 32, 33,}

Proceso de iniciación y susceptibilidad individual al LP

Se sabe muy poco sobre qué hace a una persona y no a otra susceptible a desarrollar la enfermedad o cómo se inician las lesiones. Se creó que el aumento de la expresión de ICAM-1 lo que se favorece la unión de las células T a los queratinocitos orales; también se estimula la producción de TNFa de los queratinocitos, lo que tiene como consecuencia la migración de células de Langerhans, la liberación de quimioquinas RANTES, y la expresión de moléculas de adhesión vascular para reclutar células T. El que esta reacción inicial progrese o no hacia el desarrollo de LPO depende de varios factores, tales como la naturaleza del antígeno, la capacidad del individuo para la presentación del antígeno (por ejemplo, el tipo de HLA), la presencia de células T capaces de reconocer al antígeno, y posiblemente la herencia de un perfil de citoquinas y otros polimorfismos génicos que promueven, en lugar de suprimir, una respuesta mediada por células frente al antígeno.^{25, 32, 33,}

INMUNIDAD HUMORAL

Se ha descrito en numerosas ocasiones la asociación de LP con otras enfermedades autoinmunitarias. Sin embargo, la frecuencia de enfermedades autoinmunitarias en pacientes con LP no es siempre superior a la de la población general, y no hay una mayor frecuencia de antígenos HLA asociados con fenómenos autoinmunitarios (HLA B8, DR3, DR4).^{25, 32, 33,}



Aspecto histológico del LPO con gran infiltrado subepitelial de células mononucleares dispuesto en “forma de faja” y destrucción de la capa basal epitelial.²²

4.2.5 Diagnóstico del líquen plano oral^{26, 27}

- Examen de la mucosa oral, piel y genitales.
- Biopsia
- Inmunofluorescencia- directa de fibrinógeno, y citología de interfase confirma el resultado.

4.2.6 Diagnóstico diferencial^{26, 27}

- Reacción liquenoide a drogas
- Lupus eritematoso

- Eritema multiforme
- Estomatitis por contacto.

4.2.7 Pronóstico^{26, 27}

Presenta un buen pronóstico aunque el 0.5 al 3% es agente causal de carcinoma de células escamosas.

4.2.7 Tratamiento^{25, 26, 27}

El liquen plano presenta una diversidad en tratamientos. El liquen plano reticular o en placas no necesita un tratamiento, al menos que estos tipos se tornen sintomáticos y/o persistentes. El líquen plano erosivo es la forma más grave se ha tratado con corticoesteroides de tipo tópico y sistémicos o la combinación de ambos.

4.3 Hepatitis C y su relación con líquen plano oral

Aunque la asociación del líquen plano oral y la hepatitis C aún no está comprobada, existen muchos factores que permiten establecer la relación estrecha entre ambas patologías. Los primeros registros que se tienen de la asociación de estas dos patologías son en 1978, en un estudio que realizó Reborna y cols. En el que publican un caso de la asociación del líquen plano oral y cirrosis hepática; pero fue hasta el año de 1990 en Francia donde se registró el primer paciente con líquen plano y hepatitis C confirmado por medio de biopsia hepática.^{38, 51}

Alteración en los queratinocitos

Diversos estudios demuestran que el virus de la hepatitis C es capaz de replicarse en los queratinocitos que recubren la mucosa bucal, esto puede ser diagnosticado por medio de pruebas serológicas como el RT-PCR (ver capítulo 5) que permiten amplificar las regiones del genoma principalmente la región *core*, NS4 y NS5 del VHC. Los queratinocitos se ven afectadas por medio de la producción de citocinas; a) TNF- γ (el cual es un factor que inhibe la proliferación de queratinocitos y produce apoptosis) y b) la disminución de algunas citocinas como el INF- γ , IL-1 y IL8 (estas citocinas inducen el crecimiento de los queratinocitos, activación de neutrófilos y crecimiento linfocitario), lo que producirá el infiltrado inflamatorio característico del líquen plano oral; este infiltrado inflamatorio producido por el TNF- α y INF- γ , reclutan moléculas de adhesión como la ICAM -1, las cuales facilitaran la entrada de linfocitos T junto con algunas quimiocinas.

El infiltrado linfocitario esta constituido por células CD4, NK y CD8, éstas últimas se generaran en mayor cantidad cuando la lesión es mas grave, Es por eso que los queratinocitos son considerados células diana de los linfocitos T, por que causan apoptosis por medio de al liberación de la perforina que dañará la membrana de la célula diana. Otros resultados reportados en la literatura de pacientes demuestran que los queratinocitos presentan una mayor expresión de lipoproteínas de baja densidad.^{38, 40, 41, 42, 50}

Grados de infiltrado inflamatorio útiles en el diagnostico histológico del líquen plano oral.

Intensidad 1: Cuando se encuentra conservada la interfase entre la dermis y la epidermis y al intensidad del infiltrado es leve o de distribución focal en la epidermis papilar.

Intensidad 2: Cuando la interfase entre la dermis y la epidermis esta afectada, pero no ha desaparecido y cuando se presenta un infiltrado en banda de intensidad moderada.

Intensidad 3: Cuando la interfase entre la dermis y al epidermis ha desaparecido y el infiltrado linfocitario es severo.

En pacientes ha los que se les realizo el estudio para comprobar la asociación del líquen plano oral y la hepatitis C en diversas partes del mundo se estableció que la mayoría de estos pacientes presentaban un infiltrado inflamatorio de intensidad 3.^{40, 42, 50}

Células de Langerhans

Las partículas del VHC son fagocitadas por las células de Langerhans dendríticas intraepiteliales, las cuales activan la respuesta inmune celular regional, mediante la presentación de antígenos a los linfocitos CD4 Y CD8, expresa un antígeno 1 asociado a la función del leucocito (LFA-1). Estos serán guiados por los queratinocitos a través de los vasos submucosos hacia la membrana basal, en donde las moléculas de adhesión (ICAM-1) se expresan por citocitas quimiotácticas.^{25, 49, 50}

Antígeno de histocompatibilidad HLA DR-6

Los queratinocitos poseen además la capacidad de expresar moléculas clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II), esto confiere susceptibilidad al antígeno HLA- clase II alelo DR11, mientras que el antígeno HLA clase II alelo DR6 se encuentra fuertemente asociado al líquen plano oral. Se piensa que al ser expresadas las moléculas II del MHC se unirán a las moléculas receptoras del HLA DR6 de los linfocitos T, los cuales liberarán citocinas en especial la perforina que producirá apoptosis de las células epiteliales basales y parabasales.

Se considera que esta es la causa geográfica de la asociación entre LPO y VHC. Estos reportes fueron registrados en pacientes de África, Europa y Asia.^{25, 35, 38, 44, 50}

Interferón gamma pegilado

Los reportes de la literatura muestran que el tratamiento de hepatitis C a base de interferón podría ser el origen etiológico del líquen plano oral, pues las funciones de este fármaco incluye la producción de linfocinas y expresión de moléculas de adhesión, las cuales participan en el infiltrado inflamatorio característico del líquen plano oral. Otros resultados reflejan, que el tratamiento para hepatitis C con interferón gamma pegilado en pacientes con líquen plano moderado podría exacerbar las lesiones del líquen plano oral cambiándolo a líquen erosivo o atrófico.^{38, 45,} Es importante considerar que el líquen plano se agrava por el uso de interferón pegilado es necesario suspender el tratamiento y tratar las lesiones mucocutáneas con tratamiento local exclusivamente.⁴⁵

Aumento de transaminasas

En muchas ocasiones al realizar un estudio de función hepática en pacientes con líquen plano oral se registraron niveles de transaminasas elevadas hasta 10 veces más de lo normal, lo que refiere alguna lesión hepática, la cual podría estar vinculada con la infección con el virus de la hepatitis C. Los valores elevados de transaminasas registran una mayor afectación del hígado.^{37, 42 51}

Genotipo reportado con mayor frecuencia

Debido a que el genotipo más prevalente a nivel mundial y con peor pronóstico es el 1b, es éste, el genotipo más frecuente asociado al líquen plano; por esa causa es que se tienen registros específicos de la asociación del líquen plano oral y hepatitis C en países como Japón, España, Italia, y algunas regiones de Estados Unidos de América.³⁵

Edad

La edad en la que se ha encontrado con mayor frecuencia la prevalencia de estas dos patologías es por arriba de los cuarenta años, esto puede ser explicado ya que estos pacientes han estado más veces en contacto con el virus a lo largo de su vida. ^{12, 36, 38}

Países en los que se presenta una alta prevalencia de Líquen plano Oral y hepatitis C.

La asociación del virus de la hepatitis C y el líquen plano está bien registrado en la literatura por lo que se puede citar a los pacientes que presentan una mayor prevalencia de la relación de estas patologías. ^{36, 40}

Países con más prevalencia a nivel mundial:

Japón prevalencia	62%
Turquía prevalencia	6.84%
Italia	9%
Estados Unidos	no especificado
Israel	no especificado
Brasil	2%
Alemania	37%
España	no especificado
México	51.2% con prueba PCR

La variabilidad geográfica, el sexo, la edad del paciente y la localización del líquen plano oral aunado a otros factores como diabetes, candida oral, ayudarán al cirujano dentista a tener una mejor perspectiva para poder establecer parámetros entre una posible asociación con alguna lesión hepática oculta.

CAPÍTULO 5

5.1 Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico de los pacientes con enfermedad hepática se debe dirigir a tres aspectos:

1) Diagnóstico etiológico. 2) Determinar la gravedad de la enfermedad en grado. La cual establecerá si se encuentra activa, inactiva, leve, moderada o grave. 3) Establece el estado de la enfermedad; por medio de la determinación de la historia natural de la enfermedad clasificándola en aguda, crónica, precoz, tardía, precirrotica, cirrótica o Terminal.

Para poder establecer un buen diagnóstico se deben utilizar diferentes mecanismos para establecer la funcionalidad hepática entre los cuales podemos mencionar algunos como: ⁸

Historia clínica

Este método de diagnóstico debe estar centrado en síntomas de dicha enfermedad (su origen, su patrón de aparición y su progreso) y en factores de riesgo asociados. Se presentan síntomas generales como astenia, debilidad náuseas, pérdida de apetito y malestar general, y específicas como ictericia, orina oscura, heces claras, prurito, dolor abdominal y flatulencias. La astenia se puede definir como letargo, debilidad, falta de atención, ésta aparece después de la actividad física aunque puede variar la hora y día. Las náuseas en muchas ocasiones acompañan a la astenia o pueden estar provocados por olores de alimentos o ingestión de comida grasosa. ⁸

Se puede presentar pérdida de apetito en hepatitis agudas pero en crónicas es raro excepto en cirrosis. Se presenta dolor en el cuadrante derecho superior conocido (como dolor de hígado) el cual esta presente en muchas enfermedades del hígado. Este dolor es producido por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson la cual rodea al hígado y es bastante irrigado.⁸

El prurito se presenta en muchas enfermedades hepáticas pero en especial después de que se ha establecido cirrosis. La ictericia se considera síntoma fundamental de alguna enfermedad hepática; los pacientes refieren orina oscura, esclerótica amarilla, piel en un tono amarillento.⁸

Exploración física

Esta prueba complementa otras de diagnóstico pues ésta por sí solo no puede establecer alguna falla en el hígado ya que la exploración física no muestra signos de disfunción hepática. Aunque se puede establecer un ligero dolor en el cuadrante superior derecho provocado por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson.⁸

5.2 Pruebas de laboratorio

Existen muchas pruebas que son utilizadas para el diagnóstico de la función hepática aunque ninguna refiere con claridad su capacidad funcional. Por lo que se recomienda para incrementar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio utilizarlas en forma de batería, pues estas nos indicarán en conjunto si se presenta lesión hepática si los resultados son

persistentes o si todos los resultados son normales la probabilidad de haber pasado por alto alguna enfermedad hepática oculta es baja.⁸

Bilirrubina urinaria

La bilirrubina no conjugada se une a la albúmina en suero y no se filtra por el riñón. Por lo tanto cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina representa daño hepático. Para poder diagnosticar con esta prueba se necesita una prueba de orina con cinta reactiva la cual tienen una exactitud del 100%.^{5, 8}

Amoníaco sanguíneo

El amoníaco es producto del metabolismo de proteínas y bacterias intestinales (principalmente del colon). En el hígado se destoxifica el amoníaco y lo convierte en urea después es eliminado por los riñones. El músculo estriado también participa en la destoxificación del amoníaco el cual se combina con ácido glutámico y forma glutamina. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada presentan pérdida general de masa muscular.⁸

Enzimas séricas

El hígado posee miles de enzimas, algunas también se localizan en el suero pero en concentraciones muy bajas, su función aquí aún no es conocida y se comportan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial, poseen una vida media de días y se piensa que son

eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial.⁸

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en tres grupos:

1. Enzimas cuya elevación sérica refleja lesión de los hepatocitos.
2. Enzimas cuya elevación sérica refleja colestasis.
3. Enzimas que no siguen con exactitud ninguno de estos patrones.

Enzimas que reflejan daño en los hepatocitos

Las aminotransferasas son indicadores sensibles de la lesión del hepatocito y son los más útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas como las hepatitis. Estas son la aminotransferasa de aspartato (AST) y la aminotransferasa de alanina (ALT). La primera se encuentra en el hígado músculo esquelético, riñones, cerebro páncreas, pulmones leucocitos y eritrocitos. La ALT se encuentra principalmente en el hígado. Cuando son liberadas en mayores concentraciones indica que existe una lesión de la membrana hepática provocando un aumento de la permeabilidad. No es necesario que exista necrosis de los hepatocitos para que las aminotransferasas pueden ser liberadas, por lo que existe poca relación entre el nivel de liberación de éstas y la gravedad de la lesión hepática. Cualquier tipo de lesión celular hepática puede ocasionar elevaciones de aminotransferasas (300U/L). Las elevaciones extensas (arriba de 1,000U/L) se produce por lesiones hepatocelulares extensas como: 1) hepatitis vírica, lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda) o 2) lesiones hepáticas inducida por fármacos o toxinas. Este medio puede ser útil para diagnosticar daños hepáticos agudos pues en estos casos la ALT es mas alta o igual que la AST (2:1), si se llegara a presentar 3:1 sugiere hepatopatía por alcohol debido a un déficit de fosfato de piridoxal inducido por alcohol.⁸

Enzimas que reflejan colestasis

Cuando se presenta colestasis se presenta la elevación de las aminotransferasas fosfatasa alcalina, 5'-nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa gamma (GGT). Las dos primeras se localizan en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos, mientras que la GGT se localiza en el retículo endotelial y células epiteliales de los conductos biliares.⁸

Pruebas que miden la función biosintética del hígado

Albúmina sérica

La albúmina sérica se sintetiza casi en su mayoría en los hepatocitos, su vida media es de 15 a 20 días, y se degrada alrededor de 4% por día. por lo que no es un buen elemento para indicar si existe disfunción hepática aguda o grave; en algunos trastornos como hepatitis vírica, hepatotoxicidad inducida por fármacos e ictericia obstructiva se observan cambios mínimos en los niveles de la albúmina sérica. Si se presentaran valores por debajo de 3g/100ml pueden asociarse a hepatitis crónica como cirrosis. Sin embargo la hipoalbuminemia no solo refleja daño hepático ya que puede estar producida por malnutrición proteínica, síndrome nefrótico e infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de interleucinas 1 o el factor de necrosis tumoral.⁸

Globulinas séricas

Son un grupo de proteínas formadas por globulinas gamma (inmunoglobulinas), pues son producidas por linfocitos B, y por globulinas alfa y beta que son producidas por los hepatocitos. Éstas se encuentran elevadas en la hepatitis crónica y cirrosis, pues se encuentra un aumento de la síntesis de anticuerpos, pues el hígado en estas circunstancias es incapaz de eliminar antígenos bacterianos que son alcanzados por el hígado durante la circulación hepática.^{5, 8}

Factores de coagulación

Casi todos los factores de coagulación excepto el VIII se producen en los hepatocitos. Su vida media sérica es muy corta pues oscila entre 6 horas (factor VII) y 5 días (fibrinógeno) gracias a esto la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica para medir la función de la síntesis hepática. Para esto se requiere del tiempo de trombina que mide en conjunto los factores II, V, VII y X y si llegaran a presentarse elevaciones por arriba de 5 segundos lo que refiere es hepatitis aguda y crónica.^{5, 6, 8.}

Ecografía

Se utiliza para diagnosticar a pacientes con colestasis que fue referida por pruebas hepáticas anteriores. Con este método refleja lesiones ocupantes del espacio dentro del hígado, además de permitir al clínico la diferencia entre lesiones quísticas y masas sólidas así como la de facilitar la realización de biopsias percutáneas. La ecografía de Doppler se utiliza para evaluar

la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y la dirección del flujo sanguíneo, se considera que es la primera prueba que se debe utilizar en la enfermedad de Budd Chiari.⁸

5.3 Pruebas serológicas y virológicas

La infección crónica producida por el virus de la hepatitis C representa un problema mundial, por lo que se han creado diversas pruebas para poder diagnosticar dicha enfermedad. Estas se dividen en dos tipos:¹²

1. Directas: Estas pruebas están basadas en la detección de componentes estructurales del VHC.
2. Indirectas: Estas son pruebas serológicas que permiten identificar anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunológico como respuesta a la infección.

Técnicas directas

Estas pruebas determinan el componente vírico utilizando diversos diseños y formatos serológicos determinados.¹²

Detección de ARN-VHC

Esta técnica permite una satisfactoria monitorización y un diagnóstico precoz de la respuesta al tratamiento sugerido en pacientes con infección crónica. Cuando el ARN-VHC se presenta en sangre es una evidencia clave en la

replicación activa del VHC. El ARN-VHC se detecta en suero en la primera y segunda semana después de la infección. Los niveles del ARN-VHC en pacientes crónicos tienden a disminuir o desaparecer, debido a depleción masiva de los hepatocitos.¹²

Los sistemas de detección vírica se basan en una amplificación de secuencia genómica del VHC, para que después por medio de ensayos sea detectable. Este tipo de pruebas se guía básicamente por tres pasos:¹²

1. Preparación de la muestra: la muestra puede ser obtenida del suero, plasma, tejido hepático, y células mononucleares de sangre periférica. el ARN-VHC de las muestras será extraído usando un agente caotrópico, el isotionitato de guanidinio, el cual lisa la partícula viral y liberará el ácido nucleico.¹²
2. Amplificación de la secuencia genómica: En la actualidad existen muchos mecanismos por los cuales se puede llevar a cabo la amplificación a diferentes temperaturas o en condiciones isotérmicas. La secuencia más utilizada es la región 5' no codificante del VHC el cual nos permite diagnosticar la secuencia genómica. Las pruebas más utilizadas en este paso son la reacción de cadena polimerasa (PCR) y la ampliación mediada por transcripción.¹²
3. Detección del producto amplificado. La detección de la secuencia genómica se puede realizar mediante electroforesis en gel, enzoinmunoanálisis, procedimientos de hibridación en solución y detección por emisión quimioluminiscente.¹²

Reacción en cadena de la polimerasa (RT- PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fue descubierta en 1985 por Karri Mullis. La enzima de ADN posee la capacidad de fabricar una cadena de AND complementario (cDNA). Esta técnica permite la copia in Vitro de fragmentos específicos de ADN, la metodología consiste en la separación por calor de las dos cadenas del ADN que se quiere amplificar a partir de un punto marcado por dos segmentos pequeños de ADN conocidos como cebadores (primers o iniciadores), que están constituidos de 10 a 30 nucleótidos e indican el inicio y el final del fragmento a duplicar. Mediante la acción de una enzima denominada ADN polimerasa, se van agregando en forma complementaria los nucleótidos necesarios para obtener una replica exacta de la cadena original. Este procedimiento se repite varias veces y se obtienen múltiples copias del fragmento de ADN escogido. ^{12, 52, 53,}

Sus únicos requerimientos son que existan nucleótidos en el medio (adenina, guanina, citosina y timina), cebadores, ADN original y la enzima DNA polimerasa. Debido a que para el desarrollo de la técnica se emplean temperaturas mayores de 70°, se requiere de una enzima que no se inactive a temperaturas elevadas, por lo que se emplea la DNA polimerasa de thermus thermophilus (Tth), esta enzima simplifica el proceso de la prueba y disminuye el riesgo de contaminación cruzada con ácidos nucleicos procedentes de otras muestras. ^{12, 52, 53,}

Las etapas del PCR son:

1ª. – Desnaturalización del ADN.

Por medio de la aplicación de calor a 94°C. a 96° C ., se produce la separación de las dos cadenas de la molécula de DNA que se quiere amplificar. Al romperse los enlaces de hidrógeno, cada cadena actúa como molde para fabricar su complementaria.^{12, 52, 53,}

2ª. – Alineamiento de los iniciadores con cebadores.

La temperatura se disminuye rápidamente de 45 a 55° C, para lograr que los cebadores o primers “reconozcan” sus secuencias complementarias en las cadenas de DNA correspondientes y se unan con ellas. Los primers no deben ser complementarios entre sí y deben corresponder a los extremos del fragmento del DNA que se quiere amplificar. En este caso es la región altamente conservada 5´no codificante del VHC^{12, 52, 53,}

3ª Polimerización o elongación de la cadena. Consiste en la generación de la cadena de ADN complementaria por acción de la ADN polimerasa.^{12, 52, 53,}



Reacción en Cadena de polimerasa²⁰

Amplificación mediada por transcripción (TMA)

Es un proceso isotérmico, se inicia con el origen de una molécula complementaria de ADN al RNA diana mediante el uso de una enzima que posea capacidad de retrotranscripción y mediante la acción previa de un primer iniciador al que le fue incorporado un promotor de la ARN polimerasa. La molécula RNA híbrida es hidrolizada nuevamente. Con la ayuda de un segundo iniciador esta molécula es capaz de catalizar el proceso de síntesis de una nueva molécula de ADN complementaria lo que forma un híbrido de DNA bicatenario.¹²

Técnicas indirectas

Después de una exposición al VHC se obtiene un resultado serológico al haber transcurrido 8 semanas. Aunque estos marcadores pueden variar dependiendo de la inmunodepresión del paciente.¹²

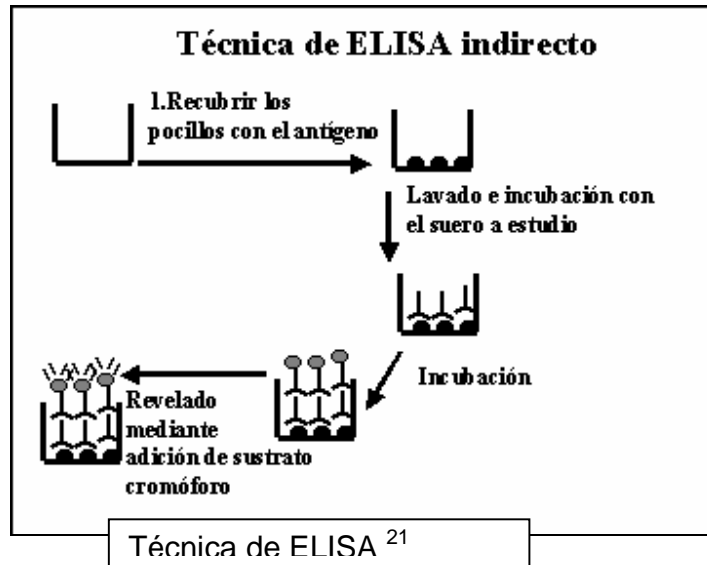
Enzimoinmunoanálisis

Las pruebas de análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), son test basados en técnicas inmunoenzimáticas utilizando anticuerpos que están conjugados con una enzima y que están dirigidos a anticuerpos IgM, los cuales son detectados por una reacción enzimo-colorimétrica. Estas pruebas son cada vez más empleadas por su sensibilidad y especificidad.¹²

En el caso de la hepatitis C, se usan antígenos producidos por ingeniería genética o antígenos recombinantes anti-IgM. Estos antígenos

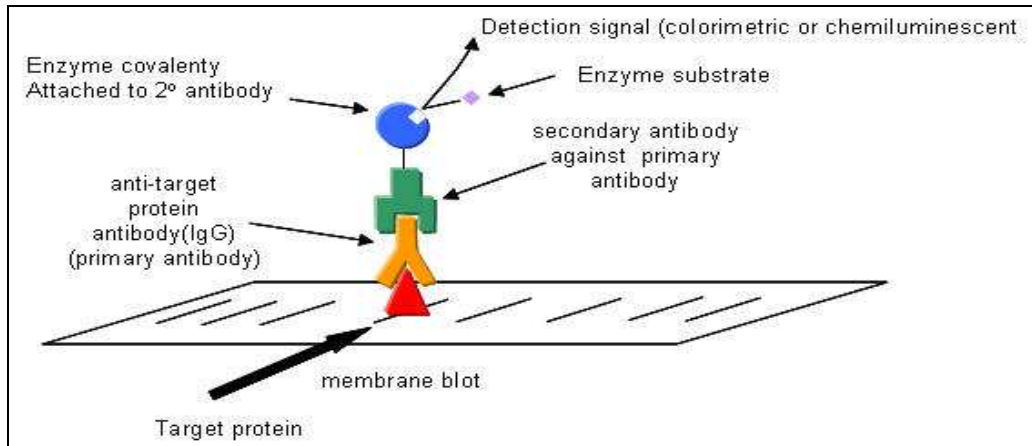
son fijados a micropocillos de un microtitulador. Se agrega suero del paciente a los pozos y los anticuerpos IgM se enlazan por medio de reactivos de captura anti-IgM. Posteriormente se adiciona una solución de antígeno purificado, y si existen anticuerpos específicos al patógeno, se fija a la placa. La presencia de anticuerpos anti-IgM específicos al patógeno produce cambios en el color. Los resultados se expresan en unidades de densidad óptica a una determinada longitud de onda después de la lectura realizada en un espectrofotómetro.^{12,54}

- ELISA-1 de primera generación utiliza el péptido c100-3 que corresponde a la región NS4 del VHC, esta prueba permite diagnosticar anticuerpos después de 4 meses de haber adquirido la infección.^{12,54}
- ELISA-2 de segunda generación utiliza péptidos como el c22-3 que representa a la nucleocápside vírica, el péptido c33c que corresponde a la región NS3 y el péptido c100-3. Este tipo de pruebas permite diagnosticar anticuerpos a las 10 semanas.^{12,54}
- ELISA-3 de tercera generación: fue creada en la década de los 90'S, se creó para poder obtener un 100% total con respecto a la sensibilidad de anticuerpos. Este tipo de pruebas utiliza péptidos modificados de las regiones NS3, NS4, NS5 y Core. Con el uso de esta técnica se obtuvo un resultado de sensibilidad y especificidad del 99% y se puede establecer el periodo de ventana en 8 semanas tras la infección.^{12,54}



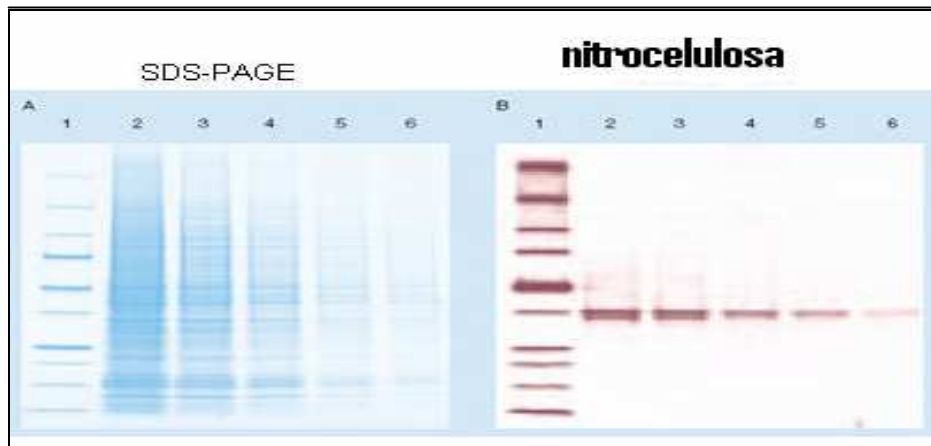
Manchado de Western Blot (WB)

Es una prueba complementaria para el Test de ELISA. Esta prueba esta basada en la unión de anticuerpos a antígenos los cuales son fijados a una membrana de gel de dodecuil sulfato sódico-poliacrilamida (SDS-PAGE) y por medio de electroforesis, imparte una carga negativa a la unión antígeno anticuerpo, lo que hace que se separen en base a su peso molecular. Las proteínas más grandes permanecen en la parte superior y las menores migran hacia la base. Posteriormente se trasfiere a otra membrana de nitrocelulosa y se aplica de nuevo la técnica de electrofioresis. Las reacciones se leen como positivas cuando una línea de pecipitación o color se forman en el peso molecular correcto para una proteína particular. ^{12,55}



Manchado de Western Blot ²²

Esta prueba confiere una especificidad importante por la capacidad de responder a proteínas individuales. Al igual que las prueba de ELISA existen diferentes generaciones de esta prueba. El inmunoblot de tercera generación se utiliza desde 1999 e incluye antígenos recombinantes de las regiones NS3, y NS5, y péptidos sintéticos de la región core y NS4. ^{12,54.}



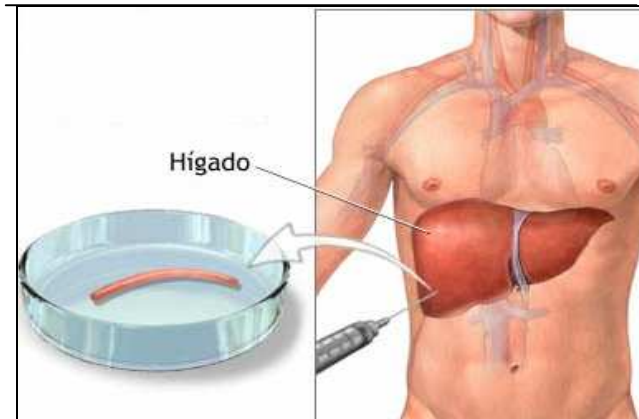
Membrana de gel SDS ²²

5.4 Biopsia hepática

La biopsia hepática nos permitirá obtener el estado en el que se encuentra el paciente con hepatitis C, pues nos ayudara a determinar si se trata de una cirrosis o hepatitis crónica y determinar con ello poder determinar el pronóstico y tipo de tratamiento antiviral. Al igual que todas las demás biopsias la biopsia hepática representa inconvenientes y limitaciones como:

1. Procedimiento invasivo; que ocasiona dolor, complicaciones graves, muerte.
2. Tamaño de la muestra obtenida: Una muestra pequeña es difícil de interpretar. Una biopsia hepática debe medir por lo menor 1.5cm de longitud y 5 o más espacios porta.
3. La interpretación puede estar sujeta a error o variabilidad.

Aunque existen estos inconvenientes para realizar la biopsia muchos hepatólogos sugieren el uso de ésta en pacientes con hepatitis crónica, pues sugiere el pronóstico, progresión y tratamiento de la enfermedad.^{8,12}



Bionsia Henática. ²³

Las lesiones histológicas que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con hepatitis son inflamación localizada en espacios porta y área de parénquima periportal, asociada a necrosis más o menos extensa de los hepatocitos de la membrana limitante, necrosis en puentes y fibrosis. Además de presentarse una degeneración eosinofílica del citoplasma de los hepatocitos, con la formación de cuerpos acidófilos llamados cuerpos de Councilman. En ocasiones los hepatocitos adquieren la forma de balón con citoplasma vacuolar o hepatocitos multinucleados característicos de hepatitis en adulto. ^{9, 12}



Cambios Histopatológicos en el hepátocito ¹⁷

Se presenta macroesteatosis y esteatosis microvesicular la esteatosis de tipo metabólica es característica de genotipos 1 y 2 del VHC, mientras que esteatosis hepática se encuentra en el genotipo 3 y contribuye a la progresión de fibrosis. También se observa un infiltrado inflamatorio que ocasiona aumento de células sinusoidales, hiperplasia de células de kupffer.^{9, 12}

La biopsia hepática es fundamental para poder diagnosticar la gravedad en la que se encuentra la enfermedad, aunque nos ayuda a establecer factores concomitantes de lesiones hepáticas como es el consumo de alcohol, autoinmunidad y sobrecargas ferricas.^{9, 12}

CAPÍTULO 6

6.1 Tratamiento farmacológico de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C es el agente causal del 70% de las hepatitis crónicas registradas a nivel mundial, 40% de las cirrosis y 60% de hepatocarcinomas por lo que se puede encontrar una gran variedad de tratamientos para el virus de la hepatitis C, debido a las grandes tasas de prevalencia y mortalidad que se presentan a nivel mundial.^{8, 12, 56, 57.}

Diferentes estudios demuestran que un paciente que presenta el VHC de una forma crónica necesita incluir en su tratamiento medidas generales. Dentro de las cuales podemos establecer.^{8, 12, 56, 57.}

- Dieta normal la cual debe estar acompañada de ejercicio
- Abstinencia alcohólica pues según estudios recientes predisponen a una mayor tasa de progresión hacia la fibrosis.
- Mantener el peso adecuado
- Evitar situaciones de riesgo de tipo sexual
- Corregir causas de esteatosis producidas por el sobrepeso, hiperlipemia e hiperglucemias.

Existen diversos factores que deben ser considerados antes de iniciar el tratamiento para la hepatitis C crónica como.^{8, 12, 56, 57.}

- Edad del paciente esto corresponde a que un paciente mayor de 60-65 años presentará una menor tolerancia y eficacia en el tratamiento.
- Biopsia hepática: la cual nos indicará el grado y el estadio en el que se encuentra la infección.
- Genotipo: de este rubro depende la duración y la calidad y cantidad de respuesta del tratamiento
- Valorar las contraindicaciones que presentan los fármacos
- Capacidad de seguir el tratamiento: debido al alto costo económico y a lo largo que éste puede ser, muchos pacientes abandonan el tratamiento.

Los objetivos primordiales del tratamiento es conseguir la erradicación del VHC, así como conseguir una respuesta viral persistente (RVP) o también llamada respuesta sostenida lo que se traduce como la ausencia del ARN-VHC detectable en suero (<50UI/ml) a los seis meses del cese del tratamiento. Esta respuesta está asociada a la calidad de vida del paciente, mejorar las condiciones histológicas del hígado y a una evaluación constatare para poder determinar la erradicación del virus.^{8, 12, 56, 57.}

Tratamiento farmacológico

6.2 Interferón

Se descubrieron en 1957 y son poderosas citosina producidas por el propio organismo como respuesta a diferentes y determinados estímulos. Sus cualidades son: ^{8, 12, 14,15, 16, 17, 54.}

- Antiproliferativa: inhibe la proliferación celular, prolongando la fase G de crecimiento, inhibe la expresión de oncogenes, aumenta la citotoxicidad y citolisis, activa los macrófagos y natural Killer y produce la síntesis de prostaglandinas E en el hipotálamo las cuales producen fiebre. ¹²
- Inmunomoduladora: por medio de diversos mecanismos facilita la eliminación de virus como: promover la diferenciación de Iso linfocitos T y B, activa neutrófilos y macrófagos, aumenta la producción de IL1, 2 Y factor de necrosis tumoral TNF y potenciar la acción citolítica de las células natural killer. ¹²
- Antiviral. Inhibe la replicación de los virus ADN y ARN Su mecanismo de acción es inhibir la síntesis de proteínas, inducir la destrucción del ARN viral y facilitar la eliminación de las células infectadas por la activación de las células natural Killer (NK). ¹²
- Acción antifibrogénica: actúa sobre fibroblastos y células Ito del hígado inhibiendo la producción de colágena ¹²

Mecanismo de acción

Al unirse el interferón con mecanismos específicos de la membrana celular, entra a la célula por medio de endocitosis para situarse en el núcleo y crea la expresión de 30 genes, los cuales poseen la capacidad de eliminar el virus y provocar la remisión de la enfermedad hepática. Se distinguen dos tipos de interferones: Los interferones tipo I y los interferones tipo II o gammadinfocítico o inmune.^{8, 12, 54.}

El tipo II o interferón gamma proviene de un gen único, su peso molecular es de 18, 000, se considera una citocina inmunorreguladora secretada por casi todas las células T- CD4, CD8 y células natural Killer. El interferón gamma es inhibido por IL-4, IL10, glucocorticoides y ciclosporina A.

Existen tres variedades de interferón tipo I llamadas interferón alfa, beta y omega. El interferón alfa es producido por leucocitos y sintetizado por linfocitos B; está codificado por 24 genes de los cuales 14 son funcionales, estos se localizan en el brazo corto del cromosoma 9. Este tipo de interferones se divide en:^{12,54}

1. Interferón alfa 1n es producido por células linfoblastoides de tipo B
2. Interferón alfa 2 o recombinante: dependiendo del aminoácido situado en la posición 23 podrá ser: IFN2a (lisina) o IFN2b (arginina), al rodear estos interferones con una molécula de polietilenglicol se obtienen mejores características farmacológicas.
3. IFN consenso: es un interferón de tipo sintético que posee capacidad de activar las Natural Killer, antiviral y antiproliferativo.

El interferón beta, es solo un 30% parecida al interferón alfa, son expresados por fibroblastos, macrófagos y células epiteloides. El interferón omega el cual posee 6 genes, de los cuales solo uno es funcional y se expresan por leucocitos^{12,54}.

Efectos adversos del interferón^{8, 16,12, 57}

Frecuentes:

- Síntomas pseudogripales(astenia, mialgia, febrícula, cefalea)
- Trastornos en punto de inyección
- Neuropsiquiaticos: insomnio, depresión, mareo, irritabilidad, cambios de humor. disminución de libido, falta de concentración,
- Digestivos: nauseas, diarrea, dolor abdominal.
- Laboratorio: leucopenia, trombocitopenia.

Graves:

- Neuropsiquiaticos: depresión mayor, suicidio, psicosis, delirio, convulsiones.
- Inmunológicos: exacerbación de una enfermedad autoinmune
- mielosupresión.
- Retinopatía.
- Hemolisis.

No es recomendable administrar a pacientes con recuentos de leucocitos menores a $1,500/\text{mm}^3$, recuento de plaquetas inferior a $50,000/\text{mm}^3$, insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal o trastornos psiquiátricos, así como pacientes toxicomaniacos (alcoholismo, drogas), embarazo.^{12, 57.}

Esquema terapéutico

Consiste en la administración subcutánea de 3MU de IFN alfa tres veces a la semana durante seis meses, posee una eliminación renal rápida y una vida media corta, las concentraciones efectivas en suero son menores a 10 horas, lo que ocasiona picos y valles, en donde es posible la replicación viral.^{8, 12, 57}

Ribavirina más interferón alfa

En 1990 se probó con éxito la interacción entre ambos fármacos, esta interacción para poder ser efectiva y obtener una respuesta viral permanente RVP debe ser mantenida por seis meses. Se obtuvo mejores resultados en pacientes con genotipos 2 y 3, carga viral baja, ausencia de fibrosis, sexo femenino, y pacientes menores de 40 años. En diferentes estudios realizados Se encontró recidivas frecuentes con este tipo de interferón y la rivavirina en el genotipo 1.^{8, 12, 15, 16, 17}

6.3 Interferón pegilado

Es un tipo de interferón alfa 2a o 2b, el cual se encuentra rodeado por una molécula de polietilenglicol, lo que le confiere a estos interferones una mayor absorción distribución, eliminación 7 veces más largo que el interferón estándar y una vida media mucho más larga. Este tipo de fármacos se administra una vez por semana, lo que permite obtener concentraciones más estables y sostenidas en el transcurso del tiempo. Muchos estudios

demuestran que se han obtenido el doble de resultados con el uso de este tipo de interferón, además de disminuir la trombocitopenia y la neutropenia.⁸
12, 16, 17, 56, 57,58.

Regimenes terapéuticos

Aplicación subcutánea de IFN pegilado una vez a la semana e ingestión diaria de rivavirina ⁸

- Genotipo 1 de HCV: 48 semanas de tratamiento.
 1. IFN- α 2a pegilado, 180 μ g, y ribavirina 1,000mg/día (menos de 75Kg) hasta 1200mg/día (para quienes pesan más de 75kg o más)
 2. IFN- α 2b pegilado, 1.5 μ g/kg y ribavirina, 800mg/día

- Genotipo 2 y 3 de HCV: duración de tratamiento 24 semanas.
 1. IFN - α 2a-pegilado, 180 μ g y ribavirina, 800mg/día
 2. IFN- α 2b pegilado, 1.5 μ g/kg y ribavirina, 800mg/díA

Factores vinculados con una menor reactividad ⁸

- Fibrosis avanzada
- Enfermedades de larga duración
- Genotipo 1
- Gran número de partículas de RNA de HCV (más de dos millones de Copias/ml)

- Inmunodepresión
- Obesidad
- Menor cumplimiento terapéutico (dosis menores de los fármacos y acortamiento de la duración de la terapia).

Comparación de los interferones α2a y α2b pegilados contra la hepatitis C crónica⁸		
	PEG-IFN-α2b	PEG-IFN-α2a
Tamaño de PEG	12kDa lineal	49kDa ramificado
Vida media Terminal media	40h	80h
Media de eliminación	94ml/h/kg de peso	22ml/h/kg de peso
Monoterapia con la mejor dosis	1.0 μ g/kg (basada en peso)	180 μ g (basada en peso)
Terapia por combinación con la mejor dosis	1.5 μ g/kg (basada en peso)	180 μ g (basada en peso)
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigeración.
Ribavirina		
Genotipo 1	800mg	1.000-1.200mg
Genotipo2/3	800mg	800mg
Duración de la terapia		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas	24 semanas.
Eficacia de la combinación		
Genotipo 1	42%	46-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%
Efectos adversos de interferón pegilado con ribavirina en comparación con interferón normal y ribavirina.		
Fiebre	46 en comparación con 33%	43 en comparación con 56%
Mialgias	56 en comparación con 50%	42 en comparación con 50%
Calosfríos	48 en comparación con 41%	24 en comparación con 35%
Depresión	31 en comparación con 34%	22 en comparación con 30%
Irritabilidad	35 en comparación con 34%	24 en comparación con 28%

6.4 Ribavirina

Es un nucleósido purínico sintético (1-B-D-ribofuranosil-1H-1, 2, 4, triazol-3 carboxamida), es hidrosoluble por lo que penetra con rapidez a las células, su peso molecular es de 244,21 Daltons. Su posible mecanismo de acción consiste en dos fases 1) antiviral: el cual interfiere con la síntesis de trifosfato de guanosina la cual inhibe la captación de RNA mensajero de varios virus e inhibe la polimerasa del RNA del VHC. 2) efecto antiinflamatorio e inmunomodulador produciendo citocinas por los linfocitos T helper Th1/Th2 donde se mantienen las acciones del Th1 y se reducen las acciones del Th2.^{8, 12, 58,56.}

Su biodisponibilidad por vía oral es del 64%, se incrementa con alimentos y se disminuye con la administración conjunta de antiácidos. Su eliminación es por medio de la orina, su vida media es de 18-36 horas ^{8, 12, 58,56.}

Las reacciones adversas son congestión nasal y de pecho, prurito, desencadena gota, sequedad de la boca, sabor metálico, depresión, fatiga, irritabilidad, náuseas insomnio y anemia por hemólisis homocítica del 10 al 20% de los pacientes que usan ribavirina esta reacción adversa es más frecuente en pacientes de edad adulta, es reversible y es causada por una inestabilidad y fragilidad de la membrana ocasionada por la acumulación de la ribavirina en los hematíes, en los cuales no se producirá la desfosforilación y se eliminarán por lisis celular. ^{8, 12, 58,56.}

Contraindicaciones

Anemia, insuficiencia renal Terminal, cardiopatía grave y embarazo. La ribavirina presenta efectos teratogénicos en animales y mutagénicos en células de mamíferos con dosis de 0.3 a 1mg/kg, diversos estudios demuestran malformaciones en cráneo, ojos, paladar, mandíbula esqueleto y tracto gastrointestinal; por lo que se aconseja que las personas que reciban este tratamiento no deben embarazarse y deben adquirir medidas anticonceptivas, así como esperarse 6 meses después de que se termino el tratamiento para poder embarazarse. No se recomienda como monoterapia pues no se ha encontrado mejoramiento histológico ni modificaciones en la replicación viral. ^{.8, 12, 58,56.}

Conclusiones

Debido a la importancia de una lesión hepática, es imprescindible el manejo adecuado de una enfermedad tan compleja como es la hepatitis C, así como la relación que ésta tiene con el liquen plano oral, el cual es una enfermedad inflamatoria muy frecuente en la población mundial con rangos de 0.5 al 3.8%.

La asociación de estas enfermedades puede ser variable dependiendo el genotipo, la cantidad del virus de hepatitis C presente en el hospedero, el tipo de tratamiento y su duración, la capacidad para poder eliminar el virus y la prevalencia del virus de la hepatitis C en diferentes regiones mundiales y la técnica para diagnosticar la enfermedad hepática.

Diversos estudios demuestran que el ARN del VHC se encontró en numerosas células de la mucosa oral, lo que implica que el virus se puede replicar en estas células de una forma menor a la intrahepática. Este proceso generará una respuesta de los linfocitos T, la cual será mayor en áreas con alta prevalencia a desarrollarse liquen plano, lo que podría generar el desarrollo de dichas lesiones.

Un tercio de los pacientes con liquen plano oral, padecen una hepatopatía crónica. Aunque el virus de la hepatitis C y la asociación del liquen plano oral aun es controversial, se considera esencial que el cirujano dentista conozca los factores de riesgo ya mencionados, para diagnosticar alguna lesión hepática.

Referencias Bibliográficas

1. De Lara GS. **Corpus de Anatomía humana general**. 1ª ed. México. Editorial Trillas, 1997. Pp.939-948
2. Sobotta J. **Atlas de anatomía Humana**. 20ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana, 1994. Pp.57
3. Latarjet-Ruiz L. **Anatomía humana. Volumen 2** 3ª ed. México.Médica Panamericana, 1999. Pp. 1497-1508
4. Tortora GJ, Anagnostakos NP. **Principios de anatomía y fisiología**. 5ªed. México. Editorial Harla, 1989. Pp. 789-790
5. Ganong W.F **Fisiología médica**. 19ª ed. México. Editorial Manual Moderno.2004.Pp. 557-564
6. Guyton A. **Tratado de fisiología médica**. 10ª ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. Pp. 859-864
7. Bruce C. **Embriología Humana y Biología del desarrollo** 3ª ed. España. Editorial Mosby 2005. Pp 370-374.
8. Harrison, Eugene y Wald. **Principios de medicina interna**. 16ª ed. México. Editorial. McGraw-Hill; 2006. Pp.207, 224, 231-241.
9. Cotran, Kumar, Robbins. **Patología estructural y funcional**. 7ª.ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2001. Pp.882-905
- 10 Pérez R. **Introducción a la patología. Mecanismos de la enfermedad** 2ª ed. Editorial Médica Panamericana, 1987. Pp256
- 11 Archundia A. **Educación quirúrgica**. México. Méndez Editores; 1999. Pp.57-59
- 12 Diago M, Planas R. **Manual de Hepatitis C**. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2004. Pp. 1-23, 29-41, 53-74, 105-124, 141-143, 157, 158, 173-191.
- 13 Rivas A. Panderó A. **Mecanismos moleculares del virus de la hepatitis C, potenciales blancos terapéuticos**. Rev Invest clin. 2003; 55: 51-64.
- 14 Terrés A. **Hepatitis C. Historia natural y estado actual de su manejo**. Rev Mex Patol, clin. 2003; 50:179-189.
- 15 García N, Aguirre F. Batllori M, Morillo V. **Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C**. REV MED UNIV NAVARRA. 2002; 46: 33-38.
- 16 Calleja J. Martínez J. **Tratamiento de la hepatitis crónica por virus C**. Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 69-77.
- 17 Castañeda R. Espinosa L. **Hepatitis C** Med. Univ. 2004; 6: 194-203

- 18 Gordillo R, Aroca G, Casal M. **El virus de la hepatitis C como patógeno emergente II: epidemiología y vías de transmisión.** Enf Emerg. 2004; 7: 125-129.
- 19 Cristina J. **Variabilidad genética del virus de la hepatitis C.** BIOMEDICINA. 2005; 1: 19-27.
- 20 Curciarello J, Boris S. **Reunión conjunta con unidades centinela de hepatitis-(parte I).** Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2005; 35: 40-42.
- 21 Carrera I, Martínez A, García J. **Transmisión vertical del virus de la hepatitis C.** VOX PEDIATRICA. 2003; 11:7-11.
- 22 Roca B. **Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C.** Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001; 22: 467-670
- 23 Ramos M. **Manifestaciones extrahepáticas en la infección por el virus de la hepatitis C crónica.** 2005; 1578:65-72.
- 24 García L, García C. **Manifestaciones extrahepáticas del virus de la hepatitis C.** GH Continuada.2001; 1, 24-29.
- 25 Sapp P. **Patología oral y maxilofacial contemporánea.** 2ª ed. Madrid. Editorial Mosby; 2005.Pp: 258-261
- 26 Scully C **Handbook of oral disease; Diagnosis and management.** Londres, editorial Revised Editions. 2001. Pp: 175.
- 27 Regezi JA, Sciubba JJ, Pogrel MA. **Oral disease, Diagnosis and Treatment.** L ondres. Editorial. W.B. Saunders. 2002. Pp22-23, 103-109.
- 28 Rodríguez O. **Manifestaciones mucocutáneas del liquen plano. Revisión bibliográfica.** Rev Cubana Estomatol. 2002; 39: 71-80.
- 29 Sugerman P, Savage N, Walsh L, Zhao Z, Khan A, Seymour G, Bigby M. **The patogénesis of Oral Lichen Planus.** Crit Rev Oral Biol Med. 2002; 13:350-365.
- 30 Lijima W, Otani H, Nayakama T, Sugawara Y, Sato E, Natura H, Yoshie O, Sasano T. **Infiltrating CD8₊ T Cells in Oral Lichen Planus Predominantly Express CCR5 and CXCR3 and Carry Respective Chemokine Ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in Their Cytolytic Granules** American Journal of Pathology. 2003; 163: 261-268
- 31 Petti P, Bagan J, Scully C. **Transformación maligna del líquen plano oral. En tres nuevos casos.** Acta Otorrinolaringol. 2004; 55: 41-44
- 32 Bascones C, González M, Campos J, Bascones A. **Liquen plano oral (II). Mecanismos apoptóticos y posible malignización.** Av. Odontoestomatol.2006; 22: 21-31
- 33 Lopez J, Corral O. **Etiopatogenia del líquen plano oral. Gaceta Dental N. 157, Marzo, 2005.**
<http://www.gacetadental.com/indice.asp?aseccion=ciencia&avol=200503>. Consultado el 23 de marzo del 2008.

- 34 Ghodsi Z, Daneshpazhooh M, Shahi M, Nikfarjam A. ***Lichen planus and Hepatitis C: a case control study.*** BioMed Central. 2004, hallado en <http://www.biomedcentral.com/1471-5945/4/6>.
- 35 Carrozo M, Gandolfo S. ***Oral Diseases Possibly Associated with Hepatitis C Virus.*** Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14:115-127
- 36 Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A. ***Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesion and a systematic review.*** British Journal of dermatology. 2004; 151:1172-1181
- 37 Ali A, Suresh S. ***Oral lichen planus in relation to transaminase levels and hepatitis C virus.*** J oral Pathol Med. 2007; 36: 604-608.
- 38 Tavares T, Moura M, Proenca T. ***Association between lichen planus and hepatitis C virus infection: a prospective study with 66 patients of the dermatology department of the hospital Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.*** An Bras Dermatol. 2005; 80: 475-780.
- 39 Yarom N, Dagon N, Shinar E. ***Association between Hepatitis C Virus Infection and Oral Lichen Planus in Israeli Patients.*** IMAJ. 2007; 9: 370-372.
- 40 Romero M, Seoane J, Varela P, Diz P, Otero X. ***Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and negative patients.*** Clin Otolaryngol. 2002; 27: 22-26.
- 41 Femiano F, Scully C. ***Functions of the cytokines in relation oral lichen planus-hepatitis C.*** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10: 40-44.
- 42 Lazaro P, Olalquiaga J, Bartolomé J, Ortiz N, Rodríguez E, Pardo M, Lecona M, Pico M, Longo I, García P, Carreño V. ***Detection of Hepatitis C Virus RNA and Core Protein in Keratinocytes from Patients with Cutaneous Lichen Planus and Chronica Hepatitis C.*** J Inv Derm. 2002; 119: 798-803.
- 43 Arreta J, Iñigo E, Casqueiro M, Bartolomé J, Herrero M, Pardo M, Carreño V. ***Detection of Hepatitis C Virus Replication by In situ Hybridization in Epithelial Cells of anti-Hepatitis C Virus Positive Patients with and without Oral Lichen Planus.*** Hepatology 2000; 32: 97- 103.
- 44 Carrozo M, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, Porter S, Lodi G, Scully C, Gandolfo S. ***Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6?.*** J Oral Pathol Med. 2005; 34: 2004-208.
- 45 Luna M, Garassini M, Perrone M, Correnti M. ***ASOCIACIÓN DE LIQUEN PLANO BUCAL CON VIRUS DE HEPATITIS C EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN VENEZOLANA.*** Acta Odontológica Venezolana. 2007; 45 http://www.actaodontologica.com/ediciones/2007/2/liquen_plano_bucal.asp consultado el 26 marzo del 2008.
- 46 Giménez A. ***Líquen plano y erupciones liquenoides.*** Actualidad Dermatológica. 1995; 190: 59-63.
- 47 Montoya P, Cortes R, Vega M. ***Líquen plano e infección por virus de hepatitis C. ¿Existe una asociación? Gac Méd Méx.*** 2005. 141; 23-25.

- 48 Giménez A, López C. **Enfermedades dermatológicas asociada a la hepatitis C** Actualidad dermatológica. 1994; 188: 725-734.
- 49 Olalquiaga J, Ortiz N, Rodríguez E, Lecona M, Bartolomé J, Lázaro P, Carreño V. **Detección del virus C de la hepatitis en lesiones cutáneas del liquen plano.** MAPFRE MEDICINA. 2002; 13: 81-87.
- 50 Olalquiaga J, Ortiz N, Rodríguez E, Lecona M, Bartolomé J, Lázaro P, Carreño V. **Replicación del virus de la hepatitis C en lesiones cutáneas del liquen plano.** MAPFRE MEDICINA. 2004; 15: 118-127.
- 51 Micó J, Delgado E, Baliellas C, Berini L, Gay C. **Relación entre la hepatitis crónica vírica B y/o C y el liquen plano bucal.** Med Oral. 2004; 9: 183-190.
52. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)<http://www.ugr.es/~mgarrido/PCR.htm> consultado el 25 de marzo del 2008.
53. Ramírez N, Méndez A, Cocotle B. **REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA. 2003; 3.**
http://www.uv.mx/rm/num_anteriores/revmedica%20vol3_num1/vol3_num1/articulos/reaccion_cad_polimerasa.html consultado el 25 de marzo del 2008.
54. Stites D. Terr A. **Inmunología básica y clínica.** 9ª ed. México. Editorial Manual Moderno. 2000. Pp. 147-150
55. Goodman y Gilman. **Las bases farmacológicas de la Terapéutica.** 11ª ed. México: Editorial Médica-Panamericana 1994. Pp. 1261-1269
56. Katzung Bertram G. **Farmacología básica y clínica.** 9ª ed. México. Editorial El Manual Moderno; 2000. Pp.813-814

Referencias bibliográficas de Imagenes

1. Imagen del Hígado. Consultado el día 12 de Enero del 2008 Sustraído de la dirección <http://www.sotoanatomiaabdomen.files.wordpress.com/2007/>. URL:
2. Imagen: localización del hígado, cara visceral del hígado, irrigación hepática, consultado el 25 de enero del 2008. sustraído de la página URL: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/anatomia/computo/higado/index2.html>.
3. Imagen de la cara diafragmática del hígado. Consultado el 30 de enero del 2008. Sustraído de la página URL:http://www.arikah.net/enciclopediaspanola/Ves%C3%ADcula_biliar
4. Guyton A. **Tratado de fisiología médica.** 9ª ed. México. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000. Pp. 859.
5. Diagrama de lóbulos y acinos en el hígado. consultado el 11 de febrero del 2008. Sustraído de la página URL: http://www.anatomia.tripod.com/anatomia_higado.htm

6. Imágenes de la embriología del hígado. Consultado el 2 de febrero del 2008. Sustraído de la página URL: www.virtual.unal.edu.co/.../Imagen29.jpg
7. Imagen de la secreción de bilis. Consultado el día 11 de febrero del 2008. sustraído de la página <http://www1.us.es/pautadatos/publico/personal/pdi/2913/17893/tema%204.pdf>
8. Imagen de la transformaron del hierro. Consultado el día 11 de febrero del 2008. Sustraído de la página URL: <http://www.educa.aragob.es/iescarin/depart/biogeo/varios/BiologiaCurtis/Seccion%207/40-17.jpg>
9. Imagen del metabolismo de hidratos de carbono. Consultado el día 11 de febrero del 2008. Sustraído de la página URL: <http://www.fao.org/docrep/v4700s/v4700s08.gif>
10. Imagen del metabolismo de las grasas. consultado el día 11 de febrero del 2008. sustraído de la página URL: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh27-4/images/wheeler1.gif>
11. Imagen de la síntesis del colesterol y célula de Kupffer. Consultada el día 11 de febrero del 2008. Sustraído de la página URL: www.nutritotal.com.br/icnso/files/2020--aulas.
12. Imagen de inflamación. Consultado el día 11 de febrero del 2008. sustraído de la página URL: www.juntadeandalucia.es/.../hepatomegalia.gif
13. Imagen de hepatitis. Consultado el día 25 de marzo del 2008. Sustraído de la página URL: www.monografias.com/trabajos13/hepa/Image1752.gif.
14. Tabla de las características de los agentes virales causantes de hepatitis, C Consultada el día 21 de febrero del 2008. sustraída de la página URL:<http://www.aeeh.org.ar/concenso05/04%5BGonzalez%5D.pdf>
15. Imagen de la organización del genoma. Durante I. **Patología del hígado. Pon Univ Cat Chile. 2004**; www.escuela.med.puc.cl/.../fig4.18.gif consultado el 15 de febrero del 2008.
16. Imagen de hepatitis c aguda. Consultado el día 14 de marzo del 2008. sustraído de la dirección URL: www.nathnac.org/.../images/hep_c_epi.jpg
17. Imagen de líquen plano Oral Regezi JA, Sciubba JJ, Pogrel MA. **Oral disease, Diagnosis and Treatment. L ondres. Editorial. W.B. Saunders. 2002. Pp:22,23.**
18. Imagen del corte histológico del líquen plano oral Consultado el día 7 de febrero del 2008. Sustraído de la URL: <http://www.scielo.org.ve/img/fbpe/aov/v42n2/art08img04.jpg>
19. Imagen de La reacción de cadena de la polimerasa. Consultado el día 7 de febrero del 2008. sustraído de la URL:<http://biotec.amgen.es/www.amgen.es/biotecnologia/images/image014.jpg>
20. Imagen de la técnica de Elissa. Consultado el día 7 de febrero del 2008. sustraído de la URL: <http://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLampollosas/clampollosas2.htm>

21. Imagen del manchado de western Bot consultado el día 3 de abril del 2008. sustraído de la página URL:
22. <http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/Techniques/WestBlot.jpg>
23. Imagen de biopsia hepática. consultado el día 22 de marzo del 2008. de la página URL:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/fullsize/1102.jpg>
24. Imagen de la prevalencia de genotipos a nivel mundial. Diago M, Planas R. **Manual de Hepatitis C**. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2004. Pp.41.
25. Imagen de la prevalencia a nivel mundial del virus de la hepatitis C. consultado el día 14 de marzo del 2008. sustraído de la página URL:
http://www.vacunasaep.org/galeria/mapa_hepatitisc.jpg