



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

TESIS DE POSGRADO

**“ PREVALENCIA DE DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON
INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON
INTERFERON ALFA, DEL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE, ISSSTE ”**

**PARA OBTENER TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DR. RAFAEL JONGUITUD PLIEGO

Facultad de Medicina



ASESORES DE TESIS

DRA. NANCY GARCÍA CASARREAL

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

087.2016

Ciudad de México 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. JOSÉ RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
H.R. 1º de Octubre, ISSSTE

M EN C. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN Y ASESOR DE TESIS
H.R. 1º de Octubre, ISSSTE

DR. ALEJANDO IBARRA GUILLÉN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA
H.R. 1º de Octubre, ISSSTE

DRA. NANCY GARCÍA CASARREAL
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA
Y ASESOR DE TESIS
H.R. 1º de Octubre, ISSSTE

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 087.2016

DEDICATORIAS

A mi padre por todo su apoyo incondicional, y enseñarme con el ejemplo la honestidad, la convicción, la dignidad, la paciencia y la autocrítica.

A mi madre por su apoyo en todo momento y enseñarme con el ejemplo a luchar siempre a pesar de la adversidad, a soñar y vivir positivamente día a día.

A mi hermana por el simple hecho de estar siempre que la necesite a pesar de yo no estar cuando ella me necesitó.

A mi sobrino, por qué gracias a él creo que hay esperanza y futuro.

A Nancy Trujillo con cariño por ser mi pareja, amiga y compañera sentimental y profesional, por todo el apoyo incondicional e invaluable, así como su impulso día a día para ser cada vez el mejor.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Vicente Rosas por su contribución continúa al grupo de residentes.

A la Dra. Nancy García por haberme dado la oportunidad de realizarme como subespecialista.

A la Memoria del Dr. Fernández por su gran disposición, carisma y paciencia, pero sobre todo por la sabiduría y experiencia que nos supo transmitir.

Y un especial agradecimiento a mis Compañeros, Maestros y Amigos los Drs. Neftaly Alarcon, Carlos Gutierrez, Karina González, Everest Barrientos, Rocio Calderón, Rodrigo Zenteno, Carlos y Fernando Samperio, por sus experiencias, enseñanzas, apoyo y compañerismo para convertirnos día a día en los mejores internistas.

ÍNDICE

Resumen_____	2
Introducción_____	4
Antecedentes_____	4
Planteamiento del Problema_____	16
Justificación_____	17
Hipótesis_____	17
Material y Métodos_____	18
Descripción de Variables_____	19
Aspectos Éticos_____	20
Análisis Estadístico_____	21
Resultados_____	21
Discusión_____	24
Conclusiones_____	25
Bibliografía_____	27

RESUMEN

Jonguitud-Pliego Rafael. García Casarreal Nancy. Rosas Barrientos José Vicente.
“PREVALENCIA DE DISFUNCION TIROIDEA EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C EN TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA, DEL HOSPITAL 1° DE OCTUBRE, ISSSTE”

México DF. Septiembre 2016.

INTRODUCCION: El interferón alfa (IFN α) es la piedra angular como agente terapéutico para la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC). Las alteraciones tiroideas son parte de las complicaciones clínicas del uso de IFN α y parece que la propia infección por VHC también favorece dichas complicaciones. Estudios prospectivos han demostrado que hasta un 15% de los pacientes con VHC que reciben IFN α desarrollan enfermedad clínica de tiroides. Y a la fecha no contamos con reportes que registren la prevalencia de la asociación entre infección por virus de Hepatitis C en tratamiento con interferón alfa y disfunción tiroidea en nuestra unidad hospitalaria, y que nos permita compararlos con los reportes de la literatura.

OBJETIVO: Reportar la prevalencia de las alteraciones tiroideas en una serie de pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C bajo tratamiento con interferón alfa, en la población de pacientes de la clínica de Hepatitis del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

METODOLOGIA: Se utilizo estadística descriptiva (no paramétrica), tendencia central y de dispersión. Por medio de frecuencias, tasas, razones, proporciones y prevalencia. Obteniendo datos de 118 expedientes de pacientes con registro de medición de la TSH, T3 y T4. Para la asociación de variables cualitativas se utilizó la prueba $Ji^2 \chi$.

RESULTADOS: Se recabaron 118 expedientes de pacientes con un promedio de edad de 60 ± 10 años, el 76% femeninos. Se encontró que del total de la muestra, el 32% de los pacientes cursaron con trastorno tiroideo, caracterizado en su mayoría por hipotiroidismo en un 97% y el 3% hipertiroidismo. La principal conducta terapéutica fue la suspensión del tratamiento en el 70% de los casos. Se encontro una diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron tratamiento por más de 40 semanas, y los que tuvieron más de 1 año de diagnóstico de hepatitis viral, $p > 0.003$.

CONCLUSIONES: Nuestra prevalencia es muy similar a la reportada en la bibliografía. Sin embargo, aún no contamos dentro del protocolo para el manejo del INF-a, con el screening de rutina de anticuerpos antitiroideos peroxidasa para prever y dar seguimiento al desarrollo de enfermedad clínica de tiroides. Por lo que se propondrá la medición de anti-TPO como parte de la evaluación pre, trans y postratamiento con INF-a, en nuestra clínica de hepatitis.

Palabras clave: Virus de Hepatitis C (VHC), Interferon alfa (IFN α), Hormona Estimulante de Tiroides (TSH), Triyodotironina (T3), Tiroxina (T4).

ABSTRACT

Jonguitud-Pliego Rafael. García Casarreal Nancy. Rosas Barrientos José Vicente.

"PREVALENCE OF THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN TREATMENT WITH INTERFERON ALFA, FROM ISSSTE HOSPITAL 1* DE OCTUBRE"

Mexico City. September, 2016.

INTRODUCTION: Interferon alpha (IFNa) is the cornerstone as a therapeutic agent for chronic infection with hepatitis C virus (HCV). Thyroid disorders are part of the clinical complications of using IFNa and it seems that HCV infection itself also favors such complications. Prospective studies have shown that up to 15% of HCV patients receiving IFNa develop clinical thyroid disease. And to the date we don't have reports to record the prevalence of the association between Hepatitis C Virus infection treatment with interferon alpha and thyroid dysfunction in our hospital unit, that let us compare them with literature reports.

OBJECTIVE: To Report the prevalence of thyroid dysfunction in patients with chronic Hepatitis C virus treated with interferon alpha in the patient population from the Clínica de Hepatitis of the Regional Hospital 1* de Octubre, ISSSTE.

METHODOLOGY: (Nonparametric descriptive statistics, central tendency and dispersion was used. Through frequencies, cups, ratios, proportions and prevalence. Getting data from 118 patient records with record measurement of TSH, T3 and T4. Ji2 χ test was used for qualitative variables association.

RESULTS: 118 records of patients with an average age of 60 ± 10 years, 76% female were collected. It was found that from the total sample, 32% of patients presented thyroid disorder characterized mostly by hypothyroidism in 97% and in 3% hyperthyroidism. The main therapeutic conduct was discontinuation of treatment in 70% of cases. A statistically significant difference between those who received treatment for more than 40 weeks was found, and those who had more than 1 year of diagnosis of viral hepatitis, $p > 0.003$.

CONCLUSIONS: Our prevalence is very similar to that reported in the literature. However, we have a lack of routine screening peroxidase antithyroid antibodies to predict and monitor the development of clinical thyroid diseases in the protocol for the management of INF-a. A measuring anti-TPO will be proposed as part of the pre, trans and post assessment for treatment with INF-a, in our hepatitis clinic.

Key Words: Hepatitis C virus (HCV), Interferon alpha (IFNa), Thyroid Stimulating Hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4).

INTRODUCCION

Durante la última década, la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) se ha relacionado con muchas enfermedades hepáticas y extrahepáticas, como la hepatitis autoinmune, el carcinoma hepatocelular, crioglobulinemia mixta, y el linfoma de células B^(1,2). Se cree que el linfotropismo del virus puede desencadenar la expansión de linfocitos B, con la producción concomitante de diferentes autoanticuerpos⁽³⁾.

La participación de la tiroides ha sido reportada en los sujetos infectados por el VHC^(4,5,6,7). Algunos han reportado una alta prevalencia de cáncer papilar de tiroides en pacientes con hepatitis C⁽⁸⁾ o crioglobulinemia mixta⁽⁹⁾. Otros han informado asociación alrededor del 10 % de pacientes con infección crónica por VHC y niveles bajos de tiroxina sérica (T₄), sin haber asociación de hepatitis C con niveles anormales en suero de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o anticuerpos antitiroideos⁽¹⁰⁾.

La tiroiditis es un término general que se refiere a la inflamación de la glándula tiroides, e incluye un grupo de trastornos individuales que causan dicha inflamación con distintas presentaciones clínicas, manifestadas como eutiroidismo como tal o cierto grado de disfunción tiroidea, esta última pudiendo ser temporal o definitiva⁽¹¹⁾. La mayoría de los casos de tiroiditis son causados por anticuerpos que ocasionan daño a las células tiroideas, por lo tanto con frecuencia este daño es mediado por autoinmunidad, incluso asociada a otras enfermedades con el mismo sustrato fisiopatológico de autoinmunidad como por ejemplo diabetes mellitus tipo 1 y artritis reumatoide por mencionar algunas. Sin embargo existen otras causas comunes que podrían ocasionar tiroiditis, como lo son la infección, ya sea por virus o bacterias, y la asociada a fármacos (p. ej. amiodarona, litio, IL-2 e interferón α), radiación y/o trauma⁽¹¹⁾.

El interferón alfa (IFN α) es un interferón tipo I que ha sido utilizado ampliamente como agente terapéutico⁽¹²⁾. El IFN α se acopla a receptores para IFN, que son glicoproteínas transmembrana y contienen dominios citoplasmáticos que activan varias vías de señalización, incluyendo señales de transducción y activación para transcripción de la vía Janus cinasas (JAK, familia de proteínas pertenecientes a las enzimas de receptores de citoquinas, forman parte de vías de señalización destinadas a la regulación de la expresión genética), la vía del gen – crk, la vía de señalización del sustrato del receptor de la insulina (IRS) y la vía de proteína cinasa activada por mitógenos (MAP)^(13, 14). En las últimas décadas el IFN α ha surgido como una modalidad terapéutica importante para diversas enfermedades malignas y enfermedades no malignas⁽¹⁵⁾. Por ahora el IFN α es el tratamiento más común para la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). En dos ensayos aleatorios, aproximadamente el 50% de los pacientes con hepatitis C crónica, que fueron tratados con peginterferón alfa 2a más ribavirina, lograron una respuesta

viroológica sostenida ^(16,17). A pesar de su éxito, el IFN α tiene un perfil de efectos adversos conocidos, así, que van desde síntomas similares a un resfriado a efectos hematológicos, síntomas neuropsiquiátricos y enfermedad tiroidea, que en conjunto pueden conducir a disminuir la dosis hasta en un 40% de los pacientes y la interrupción del tratamiento hasta en el 14% de los pacientes ⁽¹⁸⁾. Uno de los efectos adversos más comunes de la terapia con IFN α es la tiroiditis. La asociación entre IFN α y la enfermedad tiroidea fue reconocida ya desde 1985 en pacientes en tratamiento con IFN α para los tumores carcinoides y el cáncer de mama ^(19,20). Desde entonces, numerosos estudios han reportado una alta incidencia de enfermedad tiroidea en pacientes tratados con IFN α ^(21,22). Algunas de estas complicaciones de la terapia IFN α , especialmente tirotoxicosis, pueden ser graves y pueden interferir con la terapia adecuada con IFN α en pacientes que tienen hepatitis C ⁽²³⁻²⁶⁾. Por otra parte, los síntomas de hipotiroidismo tales como fatiga y aumento de peso podría atribuirse a la hepatitis C o la terapia IFN α ⁽¹⁸⁾, el diagnóstico de hipotiroidismo en estos pacientes podría retrasarse, lo que lleva al desarrollo de complicaciones futuras. Por lo tanto, la tiroiditis inducida por IFN α (IIT) es un problema clínico importante para los pacientes que reciben terapia con IFN α .

ANTECEDENTES

Epidemiología de la Tiroiditis Inducida por Interferón

Los autores han propuesto recientemente una nueva clasificación de tiroiditis inducida por interferon (IIT) en IIT autoinmune y en IIT no autoinmune ⁽²⁷⁾. La IIT Autoinmune incluye a la enfermedad de Graves (GD), la tiroiditis de Hashimoto (HT), y la producción de anticuerpos anti tiroideos, sin enfermedad clínica, mientras que el IIT no autoinmune incluye tiroiditis destructiva e hipotiroidismo no autoinmune.

Tiroiditis autoinmune inducida por interferón

La manifestación clínica más común de IIT es la HT (tiroiditis de Hashimoto) ⁽²⁸⁻³¹⁾. La mayoría de los estudios han demostrado que la presencia de anticuerpos anti tiroideos antes del inicio de la terapia con IFN α , es un factor de riesgo importante para desarrollar el IIT, manifestándose como tiroiditis de Hashimoto ^(22,28,32,33). El desarrollo de HT positivo a anticuerpos anti tiroideos que recibe IFN a menudo se acompaña de un aumento significativo en los niveles de los anticuerpos ⁽³²⁾. Roti y sus colegas ⁽²³⁾ calcularon que tener anticuerpos tiroideos antiperoxidasa positivos (TPO) antes de la terapia con IFN α tenía un valor predictivo positivo del 67% para el desarrollo de la disfunción tiroidea. Por lo tanto, la toma de los niveles séricos de anticuerpos anti tiroideos debe ser tomada antes de iniciar la terapia con IFN α para evaluar el riesgo de desarrollar HT ⁽²⁷⁾. El desarrollo de GD (enfermedad de Graves) puede resultar con menos frecuencia al tratamiento con IFN α ^(23,34). Una

revisión retrospectiva de 321 pacientes con hepatitis B o C tratados con IFN α se encontraron 10 pacientes que desarrollaron tirotoxicosis caracterizada por una supresión completa de tirotropina (TSH) ⁽³⁴⁾. Seis de estos pacientes desarrollaron GD basado en un incremento difuso de la captación en la gammagrafía tiroidea y anticuerpos antitiroideos positivos. Todos los pacientes con GD tuvieron tirotoxicosis sintomática, y en todos los casos, la tirotoxicosis no resolvió después de interrumpir el IFN α ⁽³⁴⁾. En otro estudio multicéntrico grande, 3 de 237 pacientes que recibieron IFN α desarrollaron GD requiriendo tratamiento definitivo ⁽³⁵⁾. En la mayoría de los casos en los que se desarrollo GD secundario a la terapia con IFN α , la enfermedad no entro en remisión cuando la terapia con IFN α fue completada o se interrumpió ^(28,34,35). Hay un reporte de un caso de oftalmopatía de Graves que se desarrolló seguido al tratamiento con IFN α para la hepatitis C ⁽²⁵⁾, lo que subraya el hecho de que el IIT puede dar lugar a complicaciones más graves ⁽²⁶⁾. La forma más común de la autoinmunidad tiroidea es la presencia de anticuerpos antitiroideos (incluyendo los anti-peroxidasa tiroidea [TPO-Ab], y los anti-tiroglobulina [Tg-Ab]), sin enfermedad clínica ⁽³⁶⁾. La presencia de anticuerpos anti tiroideos, suele ser una fase preclínica de la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) ⁽³⁷⁾. Se ha demostrado que los anticuerpos anti tiroideos pueden desarrollarse durante o después de la terapia con IFN α . Los anticuerpos anti tiroideos pueden desarrollarse de novo durante la terapia con IFN α , o por otro lado también la terapia con IFN α puede ser el causal de un aumento significativo en los niveles de anticuerpos anti tiroideos en pacientes que habían dado positivo antes de la terapia con IFN α . Por lo tanto, parece que el IFN α puede inducir autoinmunidad tiroidea de novo y exacerbar la autoinmunidad tiroidea preexistente ^(28,32, 38). La incidencia del desarrollo de anticuerpos tiroideos de novo de forma secundaria a la terapia con IFN α varían mucho en diferentes estudios, del 1,9% al 40,0%, muy probablemente debido a las diferentes pruebas utilizadas para detectar anticuerpos tiroideos ⁽²⁷⁾. Los nuevos inmunoensayos tienen hasta diez veces una mayor sensibilidad para detectar anticuerpos tiroideos que en análisis anteriores ^(39,40). De hecho, estudios recientes son más consistentes y un informe de incidencia de anticuerpos anti tiroideos en pacientes tratados con IFN α para VHC de alrededor del 10% ^(23, 28, 32,33,41). Marazuela y colegas ⁽³⁸⁾ encontraron que el desarrollo de anticuerpos antitiroideos fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los hombres, el 14,8% frente a 1% ($P<.01$), y fue también relacionado directamente con la edad. La mayoría de las personas desarrollan anticuerpos antitiroideos de novo en la terapia con IFN α , continúan siendo positivos a anticuerpos después del final del tratamiento. En un estudio a largo plazo en el que los pacientes fueron seguidos durante una media de 6,2 años (5,5 a 8,4 años) después de completar la terapia IFN α , el 72,2% de los pacientes que mostraron positividad para los anticuerpos durante el tratamiento con IFN α , continuaron siendo positivos al final de la estudio ⁽³¹⁾.

Tiroiditis no autoinmune inducida por interferón

La tiroiditis de etiología no autoinmune se observa hasta en un 50% de los pacientes que desarrollan IIT, lo que sugiere que la disfunción tiroidea puede estar mediada por un efecto directo de IFN α sobre la función celular de la tiroides y no sólo por efectos mediados por inmunidad ^(23, 34,42). La IIT no autoinmune por lo general se manifiesta como tiroiditis destructiva. La Tiroiditis destructiva es un trastorno inflamatorio auto limitado de la glándula tiroides que se caracteriza por tres fases: inicialmente la aparición repentina de hipertiroidismo, seguido de una fase de hipotiroidismo, y, la eventual resolución y normalización de las funciones tiroideas, generalmente dentro de varias semanas o meses ⁽⁴³⁾. En menos de 5% de los casos, se desarrolla hipotiroidismo permanente ⁽⁴⁴⁾. Más del 50% de los pacientes que han desarrollado IIT con tirotoxicosis tiene tiroiditis destructiva, mientras el resto presenta GD ^(22, 23,32,34,35,42). El diagnóstico de la tiroiditis destructiva en pacientes que reciben tratamiento con IFN α se basa en la evidencia de anticuerpos para el receptor de la TSH negativos (TRAb) y en la baja captación tiroidea al yodo radioactivo ^(23, 34). Debido a que muchos casos de tiroiditis destructiva secundaria a IFN α son leves o subclínicas, es posible que la tiroiditis subaguda pueda presentarse con más frecuencia que lo reportado. En el retratamiento con IFN α , los pacientes pueden desarrollar tiroiditis recurrente, y por lo tanto, la función tiroidea debe ser monitorizada cuidadosamente en aquellos pacientes con reexposición a IFN α ⁽⁴⁵⁾. La tiroiditis destructiva causada por el tratamiento con IFN α para la infección por hepatitis C suele ser por lo general benigna. Sin embargo, en la experiencia de algunos autores, de estos pacientes, algunos pueden desarrollar complicaciones, como la fibrilación auricular rápida, lo que requiere de ablación tiroidea antes del retratamiento con IFN α . Además, un subgrupo de estos pacientes puede progresar a hipotiroidismo permanente, por lo general acompañado del desarrollo de anticuerpos tiroideos ⁽²⁴⁾. El hipotiroidismo clínico y el subclínico, sin anticuerpos tiroideos también se han descrito secundario a la terapia con IFN α ^(33,35,46). En muchos de estos casos, el hipotiroidismo es transitorio, y se observa hipotiroidismo permanente por lo general cuando los pacientes desarrollan anticuerpos tiroideos ^(23,28,30,31).

El rol del Virus de la Hepatitis C en el desarrollo de la tiroiditis inducida por interferón (IIT)

A pesar de que la IIT se ha reportado en pacientes bajo manejo con IFN α por varias condiciones médicas ⁽⁴⁷⁾, la mayoría de los casos de IIT han sido reportados en pacientes con infección crónica por el VHC. Por lo tanto, es posible que la infección por el VHC juegue un papel importante en la etiología de la tiroiditis en pacientes tratados con IFN α . Numerosos agentes infecciosos se han sospechado como desencadenantes de autoinmunidad tiroidea ⁽⁴⁸⁾, y entre los posibles factores

infecciosos desencadenantes de la autoinmunidad tiroidea, el VHC ha mostrado la asociación más fuerte con AITD ⁽⁴⁹⁾.

Observaciones Epidemiológicas

Estudios realizados anteriormente en pacientes con hepatitis C quienes nunca recibieron IFN α no mostraron correlación significativa entre la infección por hepatitis C y la presencia de anticuerpos antitiroideos ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Por ejemplo, en un estudio a gran escala basado en la comunidad de Cerdeña (Italia), donde la infección con el virus de la hepatitis es endémica, se encuestó a 1310, y no se encontró asociación entre la presencia de anticuerpos contra la hepatitis C y anticuerpos de tiroides ⁽⁵⁰⁾. Por otra parte, otros estudios han demostrado una correlación significativa entre la infección por hepatitis C y trastornos de la tiroides ^(32,53-56). En dos estudios en Francia de pacientes con infección por hepatitis C que no habían recibido la terapia con IFN α , la incidencia de anticuerpos antitiroideos y/o disfunción tiroidea fue significativamente mayor que en los pacientes controles ^(53,54). Otro estudio en Francia de los pacientes con hepatitis C que no habían recibido IFN α reveló que el 13,6% de los pacientes resultaron positivos a anticuerpos tiroideos ⁽⁵⁷⁾. Aunque este estudio careció de un grupo de control, esta incidencia es mayor de lo esperado para la edad y género ^(57,58). Por otra parte, en la mayoría de los estudios que analizan la frecuencia de los trastornos tiroideos en pacientes con Hepatitis C tratados con IFN α , aproximadamente el 10% de los pacientes fueron positivos a anticuerpos tiroideos antes de iniciar el tratamiento con IFN α ^(23,28,38,41,59). Algunos de los problemas de los estudios anteriores incluyen el uso ensayos menos sensibles para detectar anticuerpos tiroideos, así como la falta de control de los factores, que pueden afectar el desarrollo de la autoinmunidad tiroidea, principalmente la ingesta de yodo. Por otra parte, la definición de infección por el VHC no fue estándar a través de los diferentes estudios. Algunos estudios definieron la infección por el VHC como la presencia de anticuerpos anti-VHC positivos (indicativo de infección pasada o reciente), mientras que otros estudios midieron el RNA del VHC (indicativo de infección reciente por el VHC solamente) ⁽⁶⁰⁾. Por lo tanto, se podría especular que la infección pasada por VHC en comparación con la reciente podrían influir en el desarrollo de tiroiditis. Un estudio reciente demostró que tanto el hipotiroidismo como la autoinmunidad tiroidea fueron significativamente más frecuentes en pacientes con hepatitis C en comparación con los controles ⁽⁵⁶⁾. Los pacientes fueron considerados con hepatitis C crónica basándose en anticuerpos contra el VHC positivos y niveles elevados de transaminasas durante más de 6 meses. Los autores estudiaron cuatro grupos: 630 pacientes no tratados previamente con IFN α que tenía hepatitis C, 389 de los sujetos de una región suficiente de yodo, 268 de una región deficiente de yodo, y 86 pacientes que tenían infección por virus de hepatitis B. Ellos encontraron que la presencia de anticuerpos antitiroideos (tanto Tg-Ab y TPO-Ab) fue significativamente mayor en los pacientes que tenían

infección por hepatitis C que en los otros tres grupos. El hipotiroidismo clínico también fue significativamente más frecuente en los pacientes que tenía hepatitis C en comparación con los tres grupos controles ⁽⁵⁶⁾. Estudio controlado, tanto para la ingesta de yodo como para el tratamiento con IFN α . En resumen, mientras que los estudios iniciales no mostraron una asociación entre la infección por el VHC y AITD consistentemente, datos recientes dan un mayor apoyo a tal asociación. Por otra parte, la puesta en común de datos de todos los estudios sobre la infección por el VHC (medido por cualquiera de anticuerpos anti-VHC o RNA) y la autoinmunidad tiroidea demostró un aumento significativo en el riesgo de tiroiditis en pacientes con VHC ⁽⁶⁰⁾.

Patogénesis del virus de la Hepatitis C

A nivel mundial el virus de la hepatitis C infecta a más de 170 millones de personas, mientras que más de 4,1 millones de personas han estado expuestas al VHC en los Estados Unidos solamente ⁽⁶¹⁾. De estas hasta 2.7 millones alrededor del 85% persisten con infección crónica y cerca del 20 % progresa a cirrosis en un lapso de 20 años, ya presente el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular que es de 1 a 4% por año. Llegando a ocasionar 10 000 muertes al año y un costo anual aproximado por hepatitis aguda y crónica que excede los 600 millones de dólares ⁽⁶²⁾. En México de acuerdo a reportes publicados por el Instituto Nacional de Salud Pública y en base a un estudio realizado en 43, 479 viviendas en población abierta de todo el país se obtuvieron 21,271 sueros en mayores de 20 años encontrándose una prevalencia del anti-VHC de 1.4% (IC 95%: 1.1 – 1.6%) y la determinación del RNA del virus C, interpretada como infección activa, fue positiva en un 0.49% No se observaron diferencias de género y se encontró una prevalencia discretamente mayor en áreas urbanas vs. Las rurales (1.8 vs 1.4%) y en el norte del país. Además la frecuencia es inversamente proporcional al nivel educativo y al ingreso económico y tres veces mayor en personas de más de 60 años ⁽⁶³⁾. Por otro lado se ha reportado que el genotipo 1 es el más común en Estados Unidos y México (70 a 75%), lo cual tiene relevancia puesto que se relaciona con menor respuesta al tratamiento. Los genotipos 2 y 3 responden bien al tratamiento, mientras que el genotipo 4 no tiene buena respuesta. En estudios epidemiológicos de pacientes mexicanos de diferentes estados del país en los que se realizó escrutinio del genotipo del VHC, mostraron prevalencia del hasta el 70% del genotipo 1 de estos 40% pertenecen al 1b, 17.8% al genotipo 1a, y el restante a los demás sub tipos; alrededor del 18 % para el genotipo II y hasta un 10% aproximadamente al genotipo III ⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾.

Aunque algunos individuos pueden resolver la infección aguda por el VHC de forma espontánea, la mayoría de las personas infectadas desarrollarán una infección crónica por el VHC caracterizada por la seropositividad para anticuerpos del VHC y viremia persistente. Es importante destacar que la infección crónica por VHC puede dar lugar a fibrosis hepática significativa, cirrosis y carcinoma

hepatocelular y es la razón principal para el trasplante de hígado en los Estados Unidos. El genoma está envuelto de una cadena sencilla, en sentido positivo, de RNA viral y se organiza como una única poliproteína que codifica para varias proteínas estructurales y no estructurales y está conformado por una región no traducida genéticamente (UTRs) ⁽⁶⁶⁾. La replicación viral es extremadamente vigorosa. Esto, unido a la naturaleza propensa a errores de la RNA polimerasa viral (NS5B), resulta en la producción de poblaciones virales heterogéneas, denominadas cuasiespecies virales, dentro de un individuo infectado. Estas variantes virales pueden mostrar propiedades fenotípicas divergentes, como la capacidad de replicación alterada, tropismo celular, evasión inmunológica y resistencia a los medicamentos antivirales ⁽⁶⁷⁾. A nivel poblacional, el VHC también se compone de múltiples genotipos, un determinante importante de la respuesta virológica a la terapia del VHC ⁽⁶⁸⁾.

Interesantemente, también hay algunos indicios de que una porción del genoma del VHC podría compartir una secuencia homóloga con antígenos de tejido tiroideo ⁽⁶⁹⁾. Por lo tanto, aquellas personas con infección crónica por VHC podrían ser más susceptibles para enfermedad tiroidea autoinmune.

Inmunidad innata al virus de la hepatitis C

La infección viral desencadena la activación de varios efectores antivirales, incluyendo IFN, que representan un mecanismo de defensa temprana del huésped la cual ocurre antes del desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas. Sin embargo, es raro que estas respuestas antivirales innatas puedan eliminar por completo la producción de virus. Varias proteínas del VHC, incluidas core, E2, NS3/4A y NS5A han sido implicados en la inhibición de genes inducibles de IFN α y / o componentes clave de las vías de señalización del IFN α ⁽⁷⁰⁾. Además, las presiones de selección inmune por parte del hospedero pueden conducir como consecuencia a la selección de variantes virales capaces de persistir a pesar de la presencia de una respuesta antiviral dirigida en contra del VHC o tratamiento antiviral. Por lo tanto, el VHC puede tanto desencadenar como controlar la respuesta a la infección, y la capacidad del VHC para antagonizar estas respuestas antivirales es crucial para su persistencia en el huésped. Entre las proteínas estructurales, las dos glicoproteínas que lo envuelven (E1 y E2) interactúan con los componentes de la respuesta inmune adaptativa y son esenciales para el acceso de la célula en el huésped. Varias moléculas de la superficie celular han sido propuestas para desempeñar un papel en la mediación de la adhesión y entrada del VHC, incluidas CD81, el receptor tipo scavenger clase B tipo I (SR-BI), el sulfato de heparina, la molécula de adhesión intracelular específica de la célula dendrítica tipo-3 no integrina (DC-SIGN y CD209), y el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) ⁽⁷¹⁾. Es importante destacar que un estudio reciente ha demostrado la unión de glicoproteínas al hígado sin

producir infección por VHC, dando lugar a una cascada de señales intracelulares que modulan la expresión de genes celulares, en particular los genes críticos para la respuesta inmune innata y el metabolismo de los lípidos ⁽⁷²⁾. Además, el entrecruzamiento de CD-81 por la proteína E2 del VHC bloquea la activación de células NK, producción de citocinas, liberación de gránulos citotóxicos, y la proliferación y efectos coestimuladoras de señales para las células T ^(73,74). Del mismo modo, la participación de CD81 en las células B por la proteína E2 y el anticuerpo anti-CD81 desencadena la vía Jun N-terminal quinasa (JNK) y conduce a la proliferación de linfocitos B inmaduros. Por lo tanto, cualquier tipo de célula expresa potenciales receptores para VHC y/o cofactores de entrada, incluidos tirocitos, pudiendo potencialmente participar glicoproteínas del VHC, incluso en ausencia de infección productiva de VHC. Esta participación puede activar vías de señalización intracelular, desencadenando una respuesta inflamatoria del tejido. De hecho, los autores han demostrado recientemente (N. Akeno y Tomer Y., datos no publicados, 2007) la expresión de CD81 en las células tiroideas. Por lo tanto, es posible que la participación de CD81 por las proteínas E2 del VHC en los tirocitos, desencadene cascadas de señalización intracelular que finalmente induzcan tiroiditis y contribuyan en la etiología de la ITT.

Replicación extrahepática del virus de la hepatitis C

A pesar de que los hepatocitos son el principal sitio de replicación del VHC, existen también numerosas complicaciones extrahepáticas de la infección por VHC, incluyendo enfermedades autoinmunes, enfermedades reumáticas y trastornos linfoproliferativos ⁽⁷⁵⁾. El VHC es también linfotrópico, así que, los reservorios extrahepáticos para la replicación viral son relevantes para conservar la persistencia viral. La demostración precisa de replicación extrahepática del VHC, no obstante ha sido difícil debido a la falta de modelos sólidos de replicación del VHC in vitro. Por lo tanto, hasta la fecha, estos estudios se han realizado casi exclusivamente con células y tejidos recogidos de los pacientes infectados por el VHC. Debido a que los viriones de la hepatitis C contienen genomas de RNA en sentido positivo, la detección de una cadena positiva de RNA del VHC no es suficiente para demostrar la replicación del VHC. Más bien se necesita, la detección de replicación activa de genomas virales, como lo indica de cadena negativa del RNA del VHC (también llamada replicación intermedia). Usando, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) altamente sensible y específica, la cadena negativa del RNA del VHC ha sido ampliada en la sangre periférica, granulocitos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y los linfocitos ⁽⁷⁵⁾. La cadena negativa del RNA del VHC también se ha demostrado en la tiroides. Por ejemplo, Laskus y sus colegas ⁽⁷⁶⁾ investigaron la replicación extrahepática en varios tejidos de los pacientes infectados por VHC que murieron por complicaciones relacionadas con el SIDA, detectando cadena negativa del RNA del VHC en la tiroides de dos individuos. Los factores inmunológicos, virológicos y

genéticos que regulan la replicación del VHC en sitios extrahepáticos, tales como la tiroides, no se han explorado, sin embargo, no se ha identificado el tipo de célula precisa que de soporte a la replicación.

Esta la tiroides expuesta al virus de la hepatitis C?

Mientras permanezcan intactos, los viriones infecciosos de la hepatitis C son los responsables de producir la infección; las proteínas virales que se desprenden de los viriones o que forman parte de viriones no infecciosos también pueden tener importantes consecuencias fisiológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que las proteínas E2 del VHC induce la apoptosis a través de la inducción de STAT1 y la regulación de ligando Fas y de la molécula proapoptótica Bid ^(77,78,79). La citocina proinflamatoria interleucina 8 (IL-8) también está regulada por la proteína E2 del VHC ⁽⁸⁰⁾. Estos datos sugieren que las proteínas del VHC por sí mismas podrían afectar significativamente el entorno tiroideo y contribuir a disfunción tiroidea. Por consiguiente, es posible la infección de tirocitos por el VHC y / o la exposición de los tirocitos a las proteínas del VHC, lo cual podría desencadenar una respuesta inmune tiroidea innata para el VHC, que junto con la terapia a base de IFN exógeno, puede activar genes estimulados por IFN, resultando en inflamación tiroidea. De la misma manera, no se sabe si existe variante de VHC con tropismo tiroideo y qué papel que desempeñarían éstos en la disfunción tiroidea.

Predisposición genética a la tiroiditis inducida por interferón

Las enfermedades tiroideas Autoinmunes (AITD) están fuertemente influidas por factores genéticos ⁽⁸¹⁾. Por lo tanto los factores genéticos pueden influir en la etiología de la IIT. De hecho, la combinación entre infección por el VHC y el tratamiento con IFN α podría desencadenar tiroiditis en individuos genéticamente predispuestos ⁽²⁷⁾. Los datos epidemiológicos apoyan una predisposición genética para el IIT. La IIT es más común en mujeres que en hombres ^(22,28,38,41,82). En una recopilación de los datos de diferentes estudios, las mujeres mostraron tener un riesgo 4,4 veces mayor riesgo de desarrollar disfunción tiroidea secundaria a tratamiento con IFN α en comparación con los hombres ⁽²¹⁾. A pesar de la preponderancia femenina de IIT, esta se podría explicar potencialmente por los efectos estrogénicos de los esteroides sexuales promotores de autoinmunidad ⁽⁸³⁾, o incluso también podría ser secundario genes susceptibles al cromosoma X, como se ha sugerido para AITD ⁽⁸¹⁾. ¿Cómo pueden explicar los genes susceptibles al cromosoma X la mayor frecuencia de IIT en las mujeres?, esto es debido a que las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres tienen uno solo, por lo tanto las mujeres tienen más probabilidades de heredar un gen de susceptibilidad al cromosoma X ⁽⁸⁴⁾. Las variaciones en la prevalencia de una enfermedad entre grupos étnicos podría ser otro indicio de que los factores genéticos influyen en su etiología. De hecho, un estudio encontró que ser de

origen de asiático fue un predictor independiente de disfunción tiroidea en pacientes que reciben IFN α ⁽⁸²⁾. La influencia de la etnicidad en la incidencia de la IIT puede ser causada por factores genéticos. Sin embargo, ningún otro estudio ha demostrado que la etnicidad influye en la incidencia de IIT. La evidencia adicional para predisposición genética a IIT proviene de los datos que demuestran la presencia de anticuerpos antitiroideos de base, es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo del IIT ^(22,23,28). La presencia anticuerpos antitiroideos es una etapa preclínica de la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD), y puede representar un marcador de la predisposición genética a AITD ⁽³⁷⁾. Los datos de estudios combinados mostraron que el riesgo de desarrollar disfunción tiroidea en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos de base, fue del 46,1% en comparación con sólo el 5,4% en pacientes negativos a anticuerpos antitiroideos ⁽²²⁾. En concreto, la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO-Ab) antes del tratamiento, fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de enfermedad tiroidea en los pacientes tratados con IFN α ^(23,28). Por lo tanto, el IFN α puede desencadenar AITD en individuos genéticamente predispuestos, manifestado por la presencia de anticuerpos tiroideos. Evidencia adicional para la predisposición genética a IIT proviene de estudios de los autores, que han sugerido que IFN α acelera la tiroiditis en un modelo de ratón propenso a tiroiditis, el ratón NOD-H2h4 ⁽⁸⁵⁾. Los autores trataron a ratones NOD-H2h4 con IFN α durante 8 semanas y se examinaron para el desarrollo de la tiroiditis. Del grupo al que se inyectó IFN α , 6 de 13 (46,2%) desarrollaron tiroiditis y/o anticuerpos antitiroideos, mientras que en el grupo al que se inyectó solución salina, sólo cuatro de 13 (30,8%) desarrollaron tiroiditis y/o anticuerpos antitiroideos, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, y más estudios son necesarios para examinar los efectos del IFN α sobre la tiroiditis en los ratones NOD-H2h4 ⁽⁸⁵⁾. En los últimos años, varios genes han demostrado estar asociados con autoinmunidad tiroidea ⁽⁸⁶⁾. Los genes de la AITD incluyen genes implicados en la regulación inmune como el HLA-DR ^(87,88), CTLA-4 ^(89,90,91), y PTPN22 ^(92,93), y genes específicos de la tiroides, incluyendo tiroglobulina ⁽⁹⁴⁾ y TSHR ⁽⁹⁵⁾. Es probable que algunos de estos genes también contribuyan a la susceptibilidad genética de la IIT. Dos estudios examinaron el locus del gen HLA para la asociación con IIT ^(29,96). En un estudio realizado en Japón, se encontró asociación entre el HLA-A2 y enfermedades tiroideas autoinmunes inducidos por IFN α ⁽⁸²⁾, y otro pequeño estudio en una población caucásica informó una asociación con el DRB1 *11, un alelo que no se sabe ⁽²⁸⁾ se asocia con AITD ⁽²⁶⁾. Recientemente se han probado varios genes candidatos para la asociación con la IIT, y los datos preliminares evidencian una asociación de IIT con polimorfismos en los genes CTLA-4 y CD40 ⁽⁹⁷⁾. Y en conjunto, esta evidencia preliminar apoya un papel genético en la etiología del IIT.

La etiología de la tiroiditis inducida por interferón

Los mecanismos por los cuales el IFN α induce autoinmunidad tiroidea siguen siendo desconocidos. Datos recientes procedentes de varios grupos, no obstante, sugieren que tanto los efectos inmunes mediados por el IFN α como sus efectos tóxicos directos en la tiroides, desempeñan un papel en la etiología del IIT.

Inmunidad mediada por los efectos del interferón alfa

El IFN α ejerce varios efectos sobre el sistema inmunológico, muchos de los cuales podrían estar implicados en el desarrollo de la autoinmunidad. La activación del receptor IFN α resulta en la activación de la vía JAK-STAT (Janus quinasa) ⁽⁹⁸⁾, lo que lleva a la activación de numerosos genes estimulados por INF (ISGs), incluyendo genes de citoquinas y moléculas de adhesión ^(99,100). Estos efectos combinados pueden inducir autoinmunidad tiroidea. Uno de los efectos cardinales del IFN α es aumentar la expresión de antígenos clase 1 del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en las células. De hecho, el IFN α ha demostrado aumentar la expresión de antígenos MHC de clase 1 en las células epiteliales de la tiroides ⁽²³⁾. La sobreexpresión de antígenos de clase 1 se asocia con la activación de los linfocitos T citotóxicos, por lo que puede conducir a daño tisular y respuesta inflamatoria ⁽⁹⁹⁾. Otro mecanismo potencial de IIT es que el IFN α cambia la respuesta inmune mediada por un patrón Th1 ⁽¹⁰¹⁾, resultando en la producción de IFN γ e IL-2, dos potentes citocinas proinflamatorias ⁽¹⁰²⁾. De hecho, se informó recientemente que los pacientes con hepatitis C que desarrollaron IIT mostraron polarización Th1 de la respuesta inmune innata ⁽¹⁰³⁾. En algunos pacientes que tiene IIT, no obstante, el cuadro clínico es el de GD, la cual generalmente se cree que es una enfermedad mediada por Th2 ^(104,105). Debido a que el INF α ha demostrado que conduce la conmutación de linfocitos Th1, no está claro cómo el IFN α puede inducir GD en algunos pacientes. Un indicio de este rompecabezas proviene de estudios recientes de Rapoport y sus colegas, sugiriendo que el inicio de la GD es probable mediada por Th1 ⁽¹⁰⁶⁾. Existen otros posibles mecanismos potenciales de IIT, puesto que el IFN α ejerce muchos efectos sobre el sistema inmunológico. El IFN α intensifica la actividad de los linfocitos, macrófagos y células NK ^(12,99,107,108). Además, el IFN α estimula la activación de neutrófilos y monocitos ⁽⁹⁹⁾. El IFN α puede inducir la liberación de otras citocinas, como IL-6 ⁽⁹⁹⁾, una citoquina que se ha asociado con la tiroiditis autoinmune ⁽¹⁰⁹⁾. Las células tiroideas se ha demostrado que tienen sitios de unión específicos para la IL-6 ⁽⁹⁹⁾, lo que disminuye la captura de yodo mediada por TSH, la expresión de peroxidasa tiroidea RNAm mediada por TSH y de liberación de hormona tiroidea mediada por TSH, in vitro ^(99,110). Además, el IFN α puede alterar la producción de inmunoglobulinas y disminuir la función de las células T reguladoras, promoviendo así una respuesta inflamatoria autoinmune ^(111,112).

Los efectos directos del interferon alfa en la tiroides

Debido a que hasta el 50% de los pacientes que tienen IIT tienen tiroiditis no autoinmune, es probable que el IFN α ejerza efectos directos sobre la tiroides. Cuando interferones de tipo 1 se cultivaron con células foliculares de la tiroides humanas, se encontró inhibición de la expresión genética inducida por TSH de tiroglobulina (Tg), TPO, y cotransportador de yoduro de sodio (NIS) ⁽¹¹³⁾. Algunos autores probaron recientemente los niveles de expresión de los genes de la TSHRH, Tg y TPO en una línea celular tiroidea de rata. Sus resultados fueron consistentes con los resultados de Caraccio y sus colegas, mostrando un incremento temprano pero disminución tardía en los niveles de Tg y TPO. Además, también algunos autores han demostrado sobrerregulación del gen TSHR de las células tiroideas expuestas a IFN α , y un aumento de la muerte celular tiroidea inducida por el IFN α ⁽¹¹⁴⁾. En conjunto, estos resultados demuestran que el IFN α tiene efectos tóxicos directos sobre la tiroides. Estos efectos pueden ser responsables de la tiroiditis no autoinmune inducida por IFN α .

Diagnóstico y Tratamiento de la tiroiditis inducida por interferón

Es importante que los hepatólogos y endocrinólogos trabajen juntos en el cuidado de estos pacientes ⁽²⁷⁾.

El diagnóstico de la tiroiditis inducida por interferón

Estudios previos han demostrado que el IIT puede dar lugar a complicaciones graves de hipertiroidismo o hipotiroidismo ^(23-26,38,115), por lo que se recomienda, la selección cuidadosa de todos los pacientes con VHC previamente, durante y después del tratamiento con IFN α . Debido a que muchos síntomas de disfunción tiroidea pueden atribuirse a la infección por el VHC o a la terapia con IFN α , los médicos deben buscar signos de disfunción tiroidea, tales como la taquicardia o bradicardia, sudoración, intolerancia al calor o al frío, pérdida o aumento de peso inexplicable y fatiga extrema o debilidad de forma rutinaria. Independientemente de los síntomas, los autores recomiendan que todos los pacientes con hepatitis C tengan un escrutinio para enfermedad tiroidea antes de iniciar la terapia con IFN α . Los autores recomiendan medir los niveles de TSH para detectar función tiroidea anormal, y niveles de anticuerpos antitiroideos (TPO-Ab, Tg-Ab), debido a que los anticuerpos antitiroideos positivos se asocian con mayor frecuencia significativa del IIT ⁽²²⁾. Si la TSH es normal y los anticuerpos antitiroideos negativos, los niveles de TSH se deben seguir cada 3 meses hasta que la terapia con IFN α se haya completado. Si los niveles de TSH son normales, pero los anticuerpos antitiroideos son positivos (ya sea TPO-Ab y / o Tg-Ab), el paciente está en un riesgo mayor de desarrollar disfunción tiroidea clínica ^(23,28). Por lo tanto, en estos casos, los autores recomiendan el seguimiento de los niveles de TSH cada 2 meses para monitorear el desarrollo de disfunción tiroidea, ya sea hipotiroidismo o

hipertiroidismo. Si el paciente presenta hipotiroidismo o hipertiroidismo, un estudio diagnóstico completo es necesario para su diagnóstica. Si la TSH sérica es baja, los niveles de T4 y T3 libres deben ser medidos. El diagnóstico diferencial también debe incluir la comprobación de anticuerpos para el receptor de TSH (TRAb), y niveles de TPO-Ab y de Tg-Ab. Si la etiología del hipertiroidismo no puede ser revelada por estas pruebas, se puede realizar también la exploración con una prueba de captura con I-123. Si los niveles séricos de TSH son elevada, tanto los niveles de T4 y T3 libres deben ser medidos para confirmar el diagnóstico de hipotiroidismo primario.

Tratamiento de la tiroiditis inducida por interferón

Hipertiroidismo

Si el diagnóstico diferencial es compatible con tiroiditis destructiva (es decir anticuerpos antitiroideos negativos, y baja captación de radio-yodo en el análisis con I-123), el paciente debe ser tratado con un beta-bloqueador, si es sintomático. Los pacientes con tiroiditis destructiva deben ser monitoreados para el probable desarrollo de hipotiroidismo, que generalmente sigue a la fase de hipertiroidismo en unas pocas semanas. Mientras que los corticoesteroides son útiles en la tiroiditis subaguda, en general, están contraindicados en pacientes con hepatitis C crónica. En los casos de tirotoxicosis sintomática, hay que retener la terapia con IFN α y se debe considerar la valoración por el endocrinólogo ⁽³⁴⁾. Se debe recordar que un nuevo tratamiento con IFN α puede dar lugar a una repetición de la tiroiditis destructiva e hipertiroidismo (a veces grave) ⁽⁴⁵⁾; por lo tanto, los pacientes necesitan una estrecha vigilancia de la tiroides si reciben retratamiento con IFN α . Si el diagnóstico diferencial es compatible con GD, el tratamiento con yodo radioactivo o cirugía debe considerarse ⁽¹¹⁶⁾. Los autores no recomiendan el tratamiento de pacientes con GD inducida por IFN α con fármacos antitiroideos, ya que empeoran la disfunción hepática.

Hipotiroidismo

El tratamiento generalmente consiste en reemplazo de la hormona tiroidea, sin necesidad de detener la terapia con IFN α . A los pacientes se les debe monitorizar la función tiroidea cada 2 meses, debido a que la enfermedad puede progresar, llevando a un incremento de los requerimientos de T4. Además, el reemplazo de los requerimientos de T4 se puede incrementar en aquellos pacientes tratados con un segundo ciclo de IFN, o puede disminuir e incluso terminar por completo después del cese de tratamiento con IFN α ^(30,38).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interferón alfa (IFN α) es la piedra angular como agente terapéutico para la infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC). Los estudios prospectivos han

demostrado que hasta un 15% de los pacientes con VHC que reciben IFN α desarrollan enfermedad clínica de tiroides, y a la fecha no contamos con reportes que registren la prevalencia de la asociación entre infección crónica por virus de Hepatitis C (VHC) en tratamiento con interferón alfa y disfunción tiroidea en los pacientes de la clínica de hepatitis del Hospital 1° de Octubre ISSSTE, y que nos permita compararlos con los reportes de la literatura.

Es importante para el conocimiento de la clínica puesto que dichas alteraciones pueden resultar en la interrupción del tratamiento con interferón, lo cual representa un problema clínico importante para los pacientes con hepatitis C.

De ahí que nos planteamos, la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de disfunción tiroidea en pacientes con infección por virus de Hepatitis C en tratamiento con interferón alfa, del Hospital Regional “1° de Octubre, ISSSTE”?

JUSTIFICACION

Estudios prospectivos han demostrado que 15% de los pacientes con VHC que reciben IFN α desarrollan enfermedad clínica de tiroides.

Se requiere determinar si el comportamiento en nuestra población es similar a la reportada en la literatura. Posteriormente se tomarán decisiones diagnóstico-terapéuticas para mejorar el seguimiento y manejo integral de los pacientes, siendo beneficiada de forma secundaria la optimización de costos para la institución.

HIPÓTESIS

En pacientes tratados en la clínica de hepatitis por infección por VHC, se espera encontrar una prevalencia del 15% de alteración tiroidea, asociada al manejo con interferon alfa.

OBJETIVOS

General

- Reportar la prevalencia de las alteraciones tiroideas en una serie de pacientes con infección crónica por virus de Hepatitis C y tratamiento con interferón alfa en la población de pacientes de la clínica de Hepatitis del Hospital.

Específicos

1. Reportar el tipo de alteración tiroidea que se presentó en estos pacientes.

2. Reportar la conducta terapéutica que fueron tomadas para los pacientes con problemas tiroideos detectados.
3. Reportar el momento del diagnóstico del problema tiroideo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrolectivo, donde la unidad de investigación fueron los expedientes Clínicos de todos aquellos pacientes atendidos en la clínica de hepatitis del Hospital Regional 1º de Octubre de enero del 2006 a diciembre del 2014, con diagnóstico de infección por virus de Hepatitis C y que hayan recibido manejo con IFN α , y que cumplieron con los criterios de inclusión:

- Expedientes completos de pacientes que cuenten con diagnóstico de VHC con las siguientes características:
 - Aquellos que se encuentren bajo tratamiento con IFN α , o que cuente con el antecedente de haber recibido esquema de tratamiento con IFN α de enero de 2006 a diciembre de 2014.
 - Y que cuenten con la realización de pruebas de función tiroidea iniciales de rutina al ingreso a la clínica

Los criterios de exclusión fueron:

- Los expedientes de aquellos paciente que cuenten con las siguientes características:
- Enfermedad Tiroidea previa al uso de IFN α .
- Diagnóstico de cirrosis o carcinoma hepatocelular que no se encuentren recibiendo manejo con interferon α .
- Antecedente de haber recibido radioterapia en cuello.
- Todos aquellos pacientes que no se encuentren bajo tratamiento con IFN α .
- Infección por VHB.

Y los criterios de eliminación fueron:

- Aquellos expedientes incompletos

Grupo control: No requiere.

Tamaño de la muestra: datos de 118 expedientes de la clínica de hepatitis del Hospital 1ro de Octubre, de pacientes con infección por VHC que recibieron tratamiento a base de INF- α , y se registraron las alteraciones tiroideas que secundariamente hallan desarrollados los pacientes.

Tipo de muestreo: aleatorio simple.

Las variables que fueron registradas, datos demográficos, tiempo de diagnóstico de infección por VHC, duración del tratamiento, TSH (hormona estimulante de tiroides) T3 (triyodotironina), T4 (tiroxina), para catalogar a los paciente como eutiroides, hipotiroideos o hipertiroideos, y así también el momento del diagnóstico de la alteración tiroidea y la conducta terapéutica.

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación del Hospital 1º de Octubre.

VARIABLES

Variable	Definición operacional	Nivel de Medición	Categorías
Género (Sexo)	Características fenotípicas del individuo, referida en el expediente clínico	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Edad	Edad referida por el sujeto, y sustentada en el expediente clínico	Cuantitativa discreta	Años Cumplidos
Tiempo de diagnóstico de Infección por VHC	Tiempo de evolución desde el momento del diagnóstico de infección por VHC	Cualitativa Nominal	Menos de 1 mes 1 a 12 meses mas de 12 meses
Duración de tratamiento con IFN α	Tiempo de tratamiento con IFN α desde su intauración hasta su conclusión o retiro	Cuantitativa Discreta	Semanas
TSH	Hormona Estimulante de Tiroides. (Valores normales: 0,3 – 6)	Cuantitativa Continua	mU/L
T3	Triyodotironina (Valores normales: 2,3 – 4,2)	Cuantitativa Continua	pg/mL
T4	Tiroxina (Valores normales: 7-20)	Cuantitativa Continua	ng/L
Eutiroidismo	Ausencia de manifestaciones clínicas y características bioquímicas para las hormonas tiroideas TSH, T3 y T4 libres dentro de valres normales.	Cualitativa Nominal	Si No
Hipotiroidismo	Manifestaciones Clínicas y bioquímicas caracterizadas por hormonas tiroideas fuera de rango con el siguiente patrón: TSH incrementada, T3 y T4 libres disminuidas.	Cualitativa Nominal	Si No

Hipertiroidismo	Manifestaciones Clínicas y bioquímicas caracterizadas por hormonas tiroideas fuera de rango con el siguiente patrón: TSH disminuida, T3 y T4 libres incrementadas.	Cualitativa Nominal	Si No
Momento del diagnóstico de alteraciones tiroideas	Momento durante el tratamiento con IFN α en el que se identificaron alteraciones en las hormonas tiroideas y se emitió un diagnóstico	Cualitativa Nominal	Previo al inicio IFN α Durante el empleo IFN α Posterior a concluido el tratamiento con IFN α
Conducta Terapéutica	Consideraciones terapéuticas al momento del diagnóstico de las alteraciones tiroideas	Cualitativa Nominal	Suspensión de IFN α Inicio de tratamiento Farmacológico Referencia a Endocrinología

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en su Título segundo, Capítulo I, artículo 17º el presente estudio es una investigación sin riesgo para la salud, puesto que emplearemos técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, sin ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos ; puesto que, se realizará una revisión de expedientes clínicos, sin identificarse o tratar aspectos relacionados con la conducta.

Se resguardará la confidencialidad de la información del expediente clínico de los pacientes por medio de la desvinculación de los datos.

El presente estudio se regirá en base a estos principios.

- Autonomía: guardando la privacidad y confidencialidad de los datos contenidos en el expediente clínico protegiéndolos a través de un proceso de disociación desligando la información de salud de los datos de carácter personal de los pacientes; así mismo durante el proceso de atención medica se informó a los pacientes por parte del médico tratante de las ventajas y riesgo del tratamiento con interferón, siendo aceptado su uso por cada uno de los pacientes.

- Beneficencia: el equipo investigador veló por el bienestar del sujeto, garantizándole en su momento todas las atenciones médicas necesarias para su padecimiento dentro de la institución.
- Justicia: se realizó una selección equitativa de los datos de los sujetos de investigación, dando un trato igual a todos los expedientes, resaltando además que los resultados de la investigación van en beneficio de todos los pacientes de la clínica de hepatitis del hospital.
- No maleficencia: Este principio establece que no se debe causar daño a otra persona, en primer lugar, durante el proceso de atención médica de los pacientes se evaluó en cada uno de ellos el riesgo-beneficio del uso del interferón, en segundo lugar este estudio es de tipo observacional, por lo que no plantea ningún riesgo adicional al de la propia práctica clínica. Por último el grupo de investigadores garantizamos que no se va a hacer un uso indebido de los datos y que no se van a ceder a terceros.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo estadística descriptiva (no paramétrica), tendencia central y de dispersión. Por medio de frecuencias, tazas, razones, proporciones y prevalencia. Para la asociación de variables cualitativas se utilizó la prueba $J^2 \chi$. Se consideró significativa una P menor de 0.05, con un nivel de seguridad o confianza del 95% y con un alfa o error aleatorio del 5%. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS edición 20.

RESULTADOS

Se estudió un total de 118 expedientes de pacientes de la clínica de hepatitis del Hospital Regional 1º de Octubre del ISSSTE, los cuales recibieron tratamiento con interferón (INF) para tratamiento por infección del virus de hepatitis, le promedio de **edad fue de 60 ± 10** años, con predominio del género femenino en un 76%.

Cuadro 1. Descripción de la población de estudio.

Característica	Frecuencia (n= 118)
Edad	60 ± 10
Sexo	
Femenino	90 (76%)
Masculino	28(24%)
Duración del tratamiento de INF (semanas)	40 ±20
Pacientes con comorbilidades	42 (36%)

Tiempo de diagnóstico de VHC	
< 1 mes	4 (3%)
2 mes-1 año	27 (23%)
>1 año	87(74%)
Trastorno tiroideo	
Eutiroidismo	81 (68%)
Hipotiroidismo	36 (31%)
Hipertiroidismo	1 (1%)

Abreviaturas: VHC virus de hepatitis C

Género

■ Femenino ■ Masculino

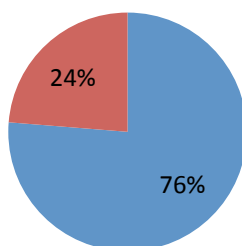


Figura 1. Distribución por género

Además de cursar con infección por el virus de hepatitis, el 36% de los pacientes contaban con otras comorbilidades, de las cuales la principal fue esteatosis hepática, seguida de colecistitis y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

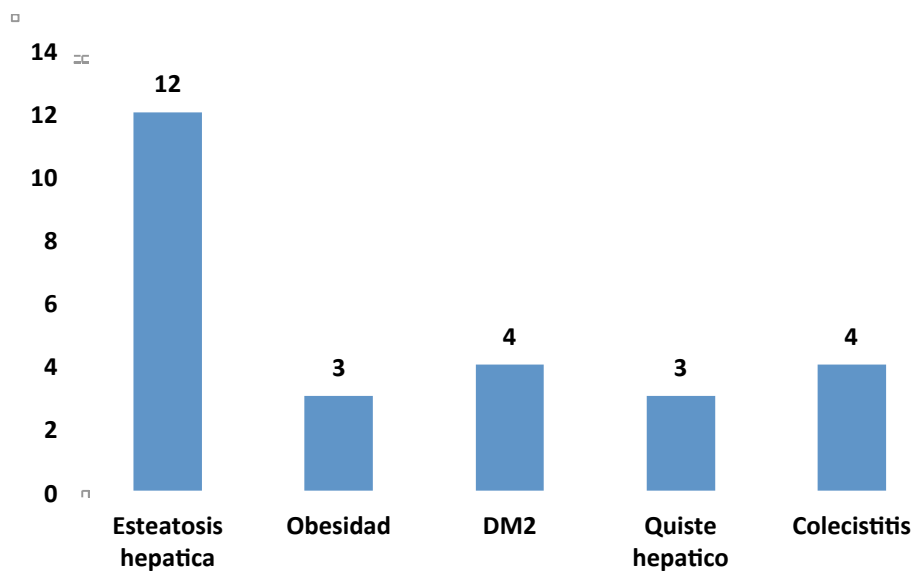


Figura 2. Principales comorbilidades asociadas

Del total de la muestra, el 32% de los pacientes cursaron con trastorno tiroideo, caracterizado en su mayoría por hipotiroidismo en un 97% y el 3% hipertiroidismo. Los niveles promedio de hormonas tiroideas en los pacientes con hipotiroidismo se enlistan en el cuadro 2.

Cuadro 2. Valores promedio de las hormonas tiroideas en los pacientes con hipotiroidismo asociado a tratamiento de la hepatitis con INF.

Hormonas tiroideas	Niveles séricos
TSH	5±4
T3T	1.6 ±1.4
T4T	10±2.5
T4L	1.2±1.3

Abreviaturas TSH, hormona estimulante de tiroides; T3T, triyodotironina total; T4T, tiroxina total; T4L, libre.

Se suspendió el tratamiento en el 70% de los pacientes que desarrollaron trastorno tiroideo, el 16% recibió tratamiento para el trastorno y el 5% fue enviado a la clínica de tiroides.

□

Conducta terapeutica del transtorno tiroideo

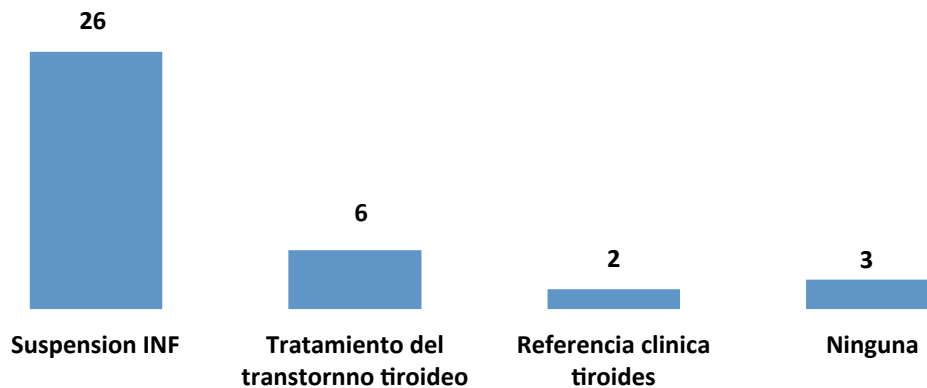
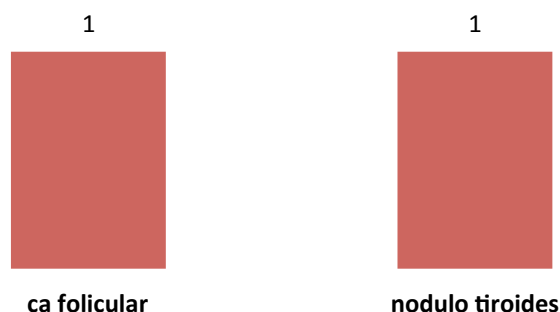


Figura 3. Conducta terapéutica del trastorno tiroideo

Figura 4. Otros trastornos tiroides reportados (Solo 2 pacientes cursaron con otras patologías tiroides).

Otras alteraciones tiroideas



El promedio de duración del tratamiento con INF fue de 40 ± 20 semanas. Se realizó un análisis comparativo entre los pacientes que desarrollaron trastorno tiroideo y los que no lo presentaron, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron tratamiento por más de 40 semanas, y los que tuvieron más de 1 año de diagnóstico de hepatitis viral, los cuales fueron más propensos a desarrollar algún trastorno tiroideo.

Cuadro 2. Diferencias de la población según la presencia de alteraciones tiroideas asociado al tratamiento con interferón.

Característica	Con alteraciones tiroideas (n= 37)	Sin alteraciones tiroideas (n= 81)
Edad	61 ± 12	60 ± 10
Sexo		
Femenino	28 (76%)	62 (77%)
Masculino	9(24%)	19(23%)
Tiempo de diagnóstico de VHC		
< 1 año	5 (13%)	25 (31%)
>1 año	32(87%)*	55 (69%)
Tiempo de tratamiento		
Menos de 40 semanas	12 (32%)	51(63%)
Más de 40 semanas	25 (68%)*	30(37%)

* Prueba de $Ji^2 \chi$, $p < 0.003$

DISCUSIÓN

El interferon alfa es la modalidad de tratamiento más común para los paciente con infección crónica por el virus de hepatitis C. Estudios prospectivos han mostrado que la anormalidad de tiroides mas común asociada a tratamiento con interferón-alfa es el desarrollo de anticuerpos antitiroideos sin enfermedad clínica (5 a 40%).

Y, aproximadamente de un 5 a 15% de los pacientes desarrollan enfermedad clínica de tiroides, incluyendo la tiroiditis sin dolor, la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves [27]. Por lo que la frecuencia informada de los trastornos de la tiroides después de los interferones tipo 1 varía; esto puede ser debido a varios factores que incluyen diferentes criterios diagnósticos y poblaciones de estudio, dosis y duración del tratamiento con interferón, y las medicaciones concomitantes. En nuestro estudio, encontramos una prevalencia del 32% de los pacientes cursaron con algún trastorno tiroideo, de los cuales en su mayoría se manifestaron como hipotiroidismo (97%) y como hipertiroidismo (3%).

Los cambios en la función tiroidea generalmente aparecen después de 12 semanas (3 meses) de tratamiento, pero pueden ocurrir en cualquier momento del manejo con IFN-alfa. Sin embargo, pocos pacientes desarrollan anticuerpos antitiroideos después de que el tratamiento con interferón-alfa se ha completado [41]. En nuestra población estudiada, se tuvo rango de tratamiento con IFN-alfa de 20 a 60 semanas, encontrándose una mayor prevalencia de trastornos tiroideos en aquellos paciente que recibieron tratamiento por más de 40 semanas.

Además de la presencia de anticuerpos antitiroideos peroxidasa como factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad de la tiroides clínica durante la terapia con interferón [28], existen otros factores de riesgo para la enfermedad de la tiroides durante el tratamiento y estos pueden incluir el sexo femenino, la edad avanzada, y la presencia de otros autoanticuerpos [38]. De hecho, las mujeres con hepatitis C crónica y altos títulos de anticuerpos antitiroideos peroxidasa están en riesgo particular. Nuestra prevalencia se relaciona con los datos reportados, y aunque el objetivo del estudio actual no es sobre factores de riesgo, encontramos una prevalencia mayor de trastornos tiroideos en la población femenina (76%) contra la población masculina (24%), y un promedio de edad mayor de 60 años para la población que recibió tratamiento con INF-alfa.

La mayoría de los pacientes con disfunción de la tiroides se recuperarán después de la finalización de la terapia antiviral. Por lo tanto, la interrupción del tratamiento con interferón puede no siempre ser necesaria, pero sin embargo debe ser recomendado para los pacientes con síntomas graves. Tras la retirada del interferón, la normalización espontánea de la función tiroidea se puede esperar en muchos pacientes con tiroiditis sin dolor y bifásica (Hipertiroidismo e Hipotiroidismo) [117], mientras que las anormalidades de la tiroides generalmente persisten en aquellos con tirotoxicosis (“enfermedad de Graves-Basedow”) [34]. La conducta terapéutica realizada en la mayoría de los casos de aquellos pacientes que se identificaron con trastornos tiroideos durante la terapéutica con IFN-a en nuestra población fue la suspensión del manejo (70%), alguna intervención ya sea el tratamiento del trastorno subyacente o la referencia a endocrinología se realizó en el 21% de los casos, y en 9% de tales casos no se realizó ninguna intervención y se continuo con el manejo de IFN-a.

CONCLUSION

Nuestra prevalencia (en la clínica de hepatitis C) es muy similar a la reportada en la bibliografía, sin embargo, aún no contamos dentro del protocolo para el manejo

del INF-a, con el screening de anticuerpos antitiroideos peroxidasa previo al inicio de la terapia, lo cual podría ayudar a indentificar aquellos casos con altas posibilidades de cursas con trastornos tiroideos, sin retirar el manejo, y optimizar sus seguimiento y tratamiento, en manera conjunta con endocrinología, ayudando así, a completar esquemas de tratamiento, el cual se ha visto interrumpido en un alto porcentaje. Puesto que la presencia de anticuerpos antitiroideos peroxidasa antes del tratamiento parece ser el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad de la tiroides clínica durante la terapia con interferón. Hallazgo que sugiere que el IFN-alfa de alguna manera exacerba la enfermedad tiroidea autoinmune subyacente Por lo que se propondrá la medición de anti-TPO como parte de la evalaución pre, trans y postratamiento con INF-a en paciente con infección crónica por VHC.

Bibliografía:

1. Gumber S, Chopra S. Hepatitis Ca multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;123:615-20.
2. Ferri C, Zignego AL. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:53-60.
3. Ferri C, Monti M, La Civita L, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993;82:3701-4.
4. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C versus hepatitis B before, during and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1445-8.
5. Huang MJ, Wu SS, Liaw YF. Thyroid abnormalities in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1994;20:1651-2.
6. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-93.
7. Quaranta JF, Tran A, Regnier D, et al. High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Hepatol* 1993;18:136
8. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cancer in patients with hepatitis C infection. *JAMA* 1999;281:1588.
9. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:693-6.
10. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
11. Libro de endocrinología clínica
12. Pfeffer L.M., Dinarello C.A., Herberman R.B., et al: Biological properties of recombinant alpha interferons: 40th anniversary of the discovery of interferons. *Cancer Res* 1998;58. (12): 2489-2499.
13. Parmar S., Platanius L.C.: Interferons: mechanisms of action and clinical applications. *Curr Opin Oncol* 2003;15. (6): 431-439.2003;
14. Jonasch E., Haluska F.G.: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 2001;6. (1): 34-55.
15. Baron S., Tyring S.K., Fleischmann , Jr. , W.R., et al: The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991;266. (10): 1375-1383.
16. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358 (9286): 958–65.
17. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13): 975–82.
18. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(6): 1711–9.
19. Burman P, Totterman TH, Oberg K, et al. Thyroid autoimmunity in patients on long-term therapy with leukocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63(5): 1086–90.
20. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, et al. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1(8438): 1166.
21. Prummel MF, Laurberg P. Interferon alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(6): 547–51.
22. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon alpha-induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997;7(6): 891–6.
23. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon alpha. *Am J Med* 1996;101(5): 482–7.
24. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type 1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2002;25(7): 624–30.

25. Villanueva RB, Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon alpha treatment for hepatitis C. *Thyroid* 2002;12(8): 737–8.
26. Kryczka W, Brojer E, Kowalska A, et al. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2001;7(Suppl 1): 221–5.
27. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al. The clinical and physiological spectrum of interferon alpha-induced thyroiditis: toward a new classification. *Hepatology* 2006;43(4): 661–72.
28. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, et al. The risk factor for development of thyroid disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 399–403.
29. Martocchia A, Labbadia G, Paoletti V, et al. Hashimoto's disease during interferon alpha therapy in a patient with pretreatment-negative antithyroid autoantibodies and with the specific genetic susceptibility to the thyroid disease. *Neuro Endocrinol Lett* 2001;22(1): 49–52.
30. Baudin E, Marcellin P, Pouteau M, et al. Reversibility of thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in chronic hepatitis C. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39(6): 657–61.
31. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. Long-term outcome of interferon alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5): 1925–9.
32. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132(5): 587–93.
33. Imagawa A, Itoh N, Hanafusa T, et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(3): 922–6.
34. Wong V, Fu AX, George J, et al. Thyrotoxicosis induced by alpha interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6): 793–8.
35. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992;102(6): 2155–60.
36. Hollowell JG, Staehling NW, FlandersWD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2): 489–99.
37. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43: 55–68.
38. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44(6): 635–42.
39. Kohno T, Tsunetoshi Y, Ishikawa E. Existence of antithyroglobulin IgG in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155:224–9.
40. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell J. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;37: 154–62.
41. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995;44(3): 110–4.
42. Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med* 2004;3(4): 199–210.
43. Volpe R. Etiology, pathogenesis, and clinical aspects of thyroiditis. *Pathol Annu* 1978;13: 399–413.
44. Weetman AP, Smallridge RC, Nutman TB, et al. Persistent thyroid autoimmunity after subacute thyroiditis. *J Clin Lab Immunol* 1987; 23:1–6.
45. Parana R, Cruz M, Lyra L, et al. Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. *J Viral Hepat* 2000;7(5): 393–5.

46. Okanoué T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25(3): 283–91.
47. Oppenheim Y, Ban Y, Tomer Y. Interferon-induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004;3(5): 388–93.
48. Tomer Y, Davies TF. Infection. Thyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993; 14: 107–20.
49. Tomer Y, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? *Am J Med* 2004; 117(1):60–1.
50. Loviselli A, Oppo A, Velluzzi F, et al. Independent expression of serological markers of thyroid autoimmunity and hepatitis virus C infection in the general population: results of a community-based study in northwestern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(9):660–5.
51. Metcalfe RA, Ball G, Kudesia G, et al. Failure to find an association between hepatitis C virus and thyroid autoimmunity. *Thyroid* 1997; 7(3):421–4.
52. Boadas J, Rodriguez-Espinosa J, Enriquez J, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 1995; 22(6):611–5.
53. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S, et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18(2):253–7.
54. Ganne-Carrie N, Medini A, Coderc E, et al. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case–control study. *J Autoimmun* 2000; 14(2): 189–93.
55. Fernandez-Soto L, Gonzalez A, Escobar-Jimenez F, et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158(13):1445–8.
56. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004; 117(1):10–3.
57. Pateron D, Hartmann DJ, Duclos-Vallee JC, et al. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. *J Hepatol* 1993; 17(3):417–9.
58. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol Oxf* 1977; 7:481–93.
59. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146(6):743–9.
60. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006; 16(6):563–72.
61. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144(10):705–14.
62. Seef LB, Hoofnagle JH. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis* 2003: 7.
63. Valdespino JL, Olaiz G, Conde C, et al. Reto de hepatitis C. Resumen de cifras para tomadores de decisiones. Instituto Nacional de Salud Pública; Centro de Información para Decisiones en Salud. México; 2005.
64. Vera L, Juárez J, Díaz M, et al. Panorama epidemiológico y situacional de la hepatitis C en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70:25-32.
65. Chiquete E, Panduro A, Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: a systematic review. *Intervirology* 2007; 50: 1-8.
66. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 7): 1631–48.
67. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus 15 years on. *J Gen Virol* 2004; 85(Pt 11):3173–88.
68. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther* 2005; 10(1):1–11.
69. Hsieh MC, Yu ML, Chuang WL, et al. Virologic factors related to interferon alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Endocrinol* 2000;142:431–7.

70. GaleMJr, Foy EM. Evasion of intracellular host defense by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436(7053):939–45.
71. Barth H, Liang TJ, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular biology and clinical implications. *Hepatology* 2006; 44(3):527–35.
72. Fang X, Zeisel MB, Wilpert J, et al. Host cell responses induced by hepatitis C virus binding. *Hepatology* 2006;43(6): 1326–36.
73. Crotta S, Stilla A, Wack A, et al. Inhibition of natural killer cells through engagement of CD81 by the major hepatitis C virus envelope protein. *J Exp Med* 2002; 195(1):35–41.
74. Wack A, Soldaini E, Tseng C, et al. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 provides a costimulatory signal for human T cells. *Eur J Immunol* 2001; 31(1): 166–75.
75. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KE. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology* 2006; 44(1):15–22.
76. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, et al. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 1998;28(5):1398–401.
77. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism. *J Infect Dis* 2003; 188(8):1192–204.
78. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Signal transducer and activator of transcription factor 1 mediates apoptosis induced by hepatitis C virus and HIV envelope proteins in hepatocytes. *J Infect Dis* 2006; 194(5):670–81.
79. Balasubramanian A, Koziel M, Groopman JE, et al. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 1):S32–7.
80. Balasubramanian A, Ganju RK, Groopman JE. Hepatitis C virus and HIV envelope proteins collaboratively mediate interleukin-8 secretion through activation of p38 MAP kinase and SHP2 in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003; 278(37):35755–66.
81. Tomer Y, Davies TF. Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003; 24:694–717.
82. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med* 2002; 251(5):400–6.
83. Grossman CJ, Roselle GA, Mendenhall CL. Sex steroid regulation of autoimmunity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40(4-6):649–59.
84. Barbesino G, Tomer Y, Concepcion ES, et al. Linkage analysis of candidate genes in autoimmune thyroid disease: 2. Selected gender-related genes and the X chromosome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3290–5.
85. Oppenheim Y, Kim G, Ban Y, et al. The effects of alpha interferon on the development of autoimmune thyroiditis in the NOD H2h4 mouse. *Clin Dev Immunol* 2003; 10(2–4):161–5.
86. Jacobson EM, Tomer Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 2007; 28:85–98.
87. Stenszky V, Kozma L, Balazs C, et al. The genetics of Graves' disease: HLA and disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:735–40.
88. Ban Y, Davies TF, Greenberg DA, et al. Arginine at position 74 of the HLA-DRb1 chain is associated with Graves' disease. *Genes Immun* 2004; 5:203–8.
89. Yanagawa T, Hidaka Y, Guimaraes V, et al. CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:41–5.
90. Vaidya B, Imrie H, Perros P, et al. The cytotoxic T lymphocyte antigen-4 is a major Graves' disease locus. *Hum Mol Genet* 1999; 8(7):1195–9.
91. Tomer Y, Greenberg DA, Barbesino G, et al. CTLA-4 and not CD28 is a susceptibility gene for thyroid autoantibody production. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1687–93.
92. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53(11):3020–3.

93. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, et al. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5862–5.
94. Ban Y, Greenberg DA, Concepcion E, et al. Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:15119–24.
95. Hiratani H, Bowden DW, Ikegami S, et al. Multiple SNPs in intron 7 of thyrotropin receptor are associated with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2898–903.
96. Kakizaki S, Takagi H, Murakami M, et al. HLA antigens in patients with interferon alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30(5):794–800.
97. Jacobson EM, Chaudhry S, Mandac JC, et al. Immune-regulatory gene involvement in the etiology of interferon-induced thyroiditis (IIT). *Thyroid* 2006; 16:926.
98. Nguyen KB, Watford WT, Salomon R, et al. Critical role for STAT4 activation by type 1 interferons in the interferon gamma response to viral infection. *Science* 2002; 297(5589):2063–6.
99. Corssmit EP, de Metz J, Sauerwein HP, et al. Biologic responses to IFN-alpha administration in humans. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20(12):1039–47.
100. You X, Teng W, Shan Z. Expression of ICAM-1, B7.1 and TPO on human thyrocytes induced by IFN-alpha. *Chin Med J (Engl)* 1999; 112(1):61–6.
101. Farrar JD, Murphy KM. Type I interferons and T helper development. *Immunol Today* 2000; 21(10):484–9.
102. Tilg H. New insights into the mechanisms of interferon alpha: an immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology* 1997; 112(3):1017–21.
103. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, et al. Innate and acquired immune system in patients developing interferon alpha-related autoimmune thyroiditis: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4138–44.
104. Land KJ, Moll JS, Kaplan MH, et al. Signal transducer and activator of transcription (Stat)-6-dependent, but not Stat4-dependent, immunity is required for the development of autoimmunity in Graves' hyperthyroidism. *Endocrinology* 2004;145(8):3724–30.
105. Mazziotti G, Sorvillo F, Carbone A, et al. Is the IFN-alpha-related thyroid autoimmunity an immunologically heterogeneous disease? *J Intern Med* 2002; 252(4):377–8.
106. Nagayama Y, Mizuguchi H, Hayakawa T, et al. Prevention of autoantibody-mediated Graves'-like hyperthyroidism in mice with IL-4, a Th2 cytokine. *J Immunol* 2003; 170(7): 3522–7.
107. Corssmit EP, Heijligenberg R, Hack CE, et al. Effects of interferon alpha (IFN-alpha) administration on leucocytes in healthy humans. *Clin Exp Immunol* 1997; 107(2):359–63.
108. Aulitzky WE, Tilg H, Vogel W, et al. Acute hematologic effects of interferon alpha, interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, and interleukin 2. *Ann Hematol* 1991;62(1): 25–31.
109. Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, et al. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 1996; 105(3):523–8.
110. Sato K, Satoh T, Shizume K, et al. Inhibition of 125I organification and thyroid hormone release by interleukin-1, tumor necrosis factor alpha, and interferon gamma in human thyrocytes in suspension culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(6):1735–43.
111. Krause I, Valesini G, Scrivo R, et al. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. *Am J Med* 2003; 115(5):390–7.
112. Lindahl P, Leary P, Gresser I. Enhancement by interferon of the expression of surface antigens on murine leukemia L 1210 cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70(10):2785–8.
113. Caraccio N, Giannini R, Cuccato S, et al. Type I interferons modulate the expression of thyroid peroxidase, sodium/iodide symporter, and thyroglobulin genes in primary human thyrocyte cultures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):1156–62.
114. Akeno N, Tomer Y. Dissecting the mechanisms of interferon-induced thyroiditis (IIT): direct effects of interferon alpha on thyroid epithelial cells. Presented at the 89th Meeting of the Endocrine Society, Toronto (Canada), June 2, 2007.

115. Deutsch M, Koskinas J, Tzannos K, et al. Hashimoto encephalopathy with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Ann Pharmacother* 2005; 39(10):1745–7.
116. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343(17):1236–48
117. Tran HA, Jones TL, Ianna EA, Reeves GE. The natural history of interferon-a induced thyroiditis in chronic hepatitis C patients: a long term study. *Thyroid Res* 2011;4:2.