



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON PÚRPURA  
TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA E INFECCIÓN  
POR VIRUS DE LA HEPATITIS C”

## TESIS

QUE PRESENTA

**DRA. MARÍA DE LOURDES BETANCOURT ACOSTA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
**HEMATOLOGÍA**

ASESOR:

**DR. GUILLERMO R. GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA**



**IMSS**

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2008



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAS HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CNH SIGLO XXI

"CURSO CLINICO DE PACIENTES CON PURPURA  
TROMBOCITOPENICA INMUNOLOGICA E INFECCION  
POR VIRUS DE LA HEPATITIS C"

T E S I S

QUE PRESENTA:

DRA. MARIA DE LOURDES BETANCOURT ACOSTA

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

HEMATOLOGIA



INSS

ASESOR: DR. GUILLERMO R. GUTIERREZ ESPINDOLA

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2003



DOCTORA

DRA DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



DOCTOR

LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCIA.

PROF. TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA UNAM.

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTOR

GUILLERMO R. GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI.



## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

**A MIS PADRES CON TODO MI AMOR Y ADMIRACIÓN:**

**POR QUE ESTOY MUY ORGULLOSA DE USTEDES Y DE SER SU HIJA. POR QUE AMBOS SON EL PILAR DE MI VIDA, EJEMPLO DE DEDICACIÓN Y RESPETO Y LOS AMO.**

**A MI PADRE POR SER EL MEJOR EJEMPLO A MI VIDA,**

**A MI MADRE POR SU FORTALEZA, VALOR Y DEDICACIÓN A SU FAMILIA COMO MUJER EJEMPLAR.**

**A MI QUERIDO HERMANO QUE SIEMPRE VA A SER MI "CUATE".**

**AL DR GUTIÉRREZ ESPÍNDOLA:**

**POR HABER CONFIADO EN MI Y POR LA DEDICACIÓN Y EMPEÑO MANIFESTADA A MI TRABAJO Y FORMACIÓN.**

**A LA INSTITUCIÓN:**

**POR LA ENSEÑANZA Y APOYO QUE HA PRESTADO Y SIGUE OTORGANDO A MIS PROYECTOS.**

## INDICE.

**RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN.** *pp7*

**OBJETIVOS** *pp17*

**MÉTODO** *pp18*

**RESULTADOS** *pp22*

**DISCUSIÓN** *pp31*

**CONCLUSIONES** *pp37*

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS** *pp39*

## RESUMEN.

**INTRODUCCIÓN:** La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) es un padecimiento inmunológico que se caracteriza por incremento en la destrucción plaquetaria. Se ha determinado que el virus de la hepatitis C (VHC), por alteración al sistema inmune, se relaciona con PTI complicando su evolución.

**OBJETIVO:** Describir el comportamiento clínico en pacientes con PTI e infección por virus de la hepatitis C.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Analizar los datos de pacientes portadores de PTI e infección por VHC consignados en los expedientes clínicos del servicio de hematología del UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI de enero de 2005 a diciembre de 2006, describiendo las características generales de cada paciente y su evolución clínica.

**RESULTADOS:** Se detectaron 14 pacientes portadores de PTI e infección por VHC con una mediana de edad de 49 años y con predominio del sexo femenino. 12 pacientes (85%) eran portadores de PTI primaria y 2 (15%) de PTI secundaria. Todos los pacientes tenían antecedentes de haber recibido glucocorticoides y en 12 de ellos (85%) diversos inmunosupresores. Durante los dos años de seguimiento 7 pacientes (50%) quedaron en observación al final del seguimiento ameritando el resto de la cohorte algún tipo de tratamiento y 3 pacientes se mantuvieron sin respuesta. 5 pacientes recibieron tratamiento antiviral para la infección por VHC teniéndose que suspender en 3 de ellos por trombocitopenia. El estado de la infección por VHC se mantuvo como hepatopatía crónica durante el seguimiento. No se detectaron otras alteraciones inmunológicas relacionadas con la infección por el VHC.

**CONCLUSIONES:** En la mayoría de nuestros pacientes al parecer la infección viral no tuvo repercusión en el curso clínico de la PTI ya que durante el seguimiento la mayoría presentó incremento en sus cifras plaquetarias, sin embargo, en este estudio no es posible establecer relaciones causales.

**PALABRAS CLAVE:** Púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), virus de la hepatitis C (VHC), trombopoyetina (TPO), síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF).

**1. DATOS DEL ALUMNO:**

BETANCOURT

ACOSTA

MARÍA DE LOURDES.

56-66-21-36.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

HEMATOLOGÍA.

9231941-5.

**2. DATOS DEL ASESOR:**

GUTIÉRREZ

ESPÍNDOLA

GUILLERMO R.

**3. DATOS DE LA TESIS.**

CURSO CLÍNICO DE PACIENTES CON PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA  
E INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

41

2008

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

### **ANTECEDENTES DE LA PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNOLÓGICA Y LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

La púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) es un padecimiento inmunológico caracterizado por un incremento en la destrucción plaquetaria causada por anticuerpos antiplaquetarios que opsonizan la membrana plaquetaria, dando lugar a destrucción a través del sistema reticuloendotelial principalmente por su paso a través del bazo.

La incidencia en Estados Unidos de PTI en adultos se estima en 38 nuevos casos por millón por año, reportándose actualmente que 30 – 40% de los adultos portadores de PTI presentan un curso asintomático detectado de manera incidental.

Los estudios de cinética plaquetaria utilizando plaquetas autólogas marcadas con radioisotopos han demostrado que la supervivencia media plaquetaria se encuentra disminuida consistente con destrucción plaquetaria periférica como principal mecanismo de trombocitopenia, siendo el bazo el principal sitio de secuestro y destrucción plaquetaria.

Algunos autores como Beutler y cols (2001) han reportado que la presencia de anticuerpos antiplaquetarios pueden afectar la producción plaquetaria a nivel central o medular al inhibir su maduración o liberación de los megacariocitos (megacariopoyesis ineficaz).

La determinación de estos autoanticuerpos sugiere que se originan de clonas de células B estimuladas por mecanismos directos de presentación por linfocitos T cooperadores y a través de células presentadoras de antígeno, lo que origina expansión clonal de la célula B y respuesta predominante de tipo TH1 con predominio de producción de IL-2 e IF $\gamma$  así como de incremento en la expresión del receptor para IL-2. Bajo el efecto de IL-2, las células T reactivas presentan expansión clonal y diferenciación hacia células efectoras.

En estos pacientes las células T estimulan la síntesis de anticuerpos después de la exposición a fragmentos de GP IIb/IIIa. No se conoce con exactitud el papel de la estimulación sostenida de las células T y la participación del complejo mayor de histocompatibilidad en esta patología (Cines 2002).

Los principales anticuerpos antiplaquetarios son aquellos que se dirigen contra el complejo de glucoproteína (GP) IIb/IIIa y Ib/V/IX localizados en la membrana plaquetaria, que son los más abundantes e inmunogénicos. Otros autoanticuerpos se dirigen contra epitopes en las glicoproteínas Ib/V/IX, Ia/IIa, y IV dando reacción cruzada entre sí y con más de una glicoproteína (Reid 1994).

Los anticuerpos frecuentemente son de la clase IgG y se pueden medir como inmunoglobulina asociada a la plaqueta. La presencia de destrucción plaquetaria mediada por IgM es poco frecuente y de ordinario el complemento no se activa.

El tiempo de supervivencia de la plaqueta está disminuido en esta patología, variando desde unos cuantos minutos hasta 2 a 3 días, y el nivel al cual disminuye la cifra plaquetaria depende de la concentración y de la actividad del anticuerpo, de la función de los macrófagos *Fc* y de la capacidad de la respuesta medular de compensar la destrucción plaquetaria.

La PTI aguda se presenta frecuentemente en niños de 2 a 6 años, con igual proporción de sexo y a menudo con antecedentes de haber sufrido algún proceso infeccioso previo. La mayor parte de los casos experimenta remisión espontánea en 2 a 6 semanas.

La presentación en adultos a menudo es insidiosa y raramente se resuelve de manera espontánea. El grado de afectación es predominante en mujeres, con una proporción 3:1 con respecto a los hombres. Se ha descrito que la incidencia con respecto al sexo en los adultos mayores es indistinta.

La forma crónica de la PTI tiene una incidencia de 43% presentándose a cualquier edad pero siendo más frecuente en adultos de 20 a 40 años.

La cifra plaquetaria al diagnóstico suele variar de 30 a 80 mil por lo que el inicio de las manifestaciones clínicas suele ser insidioso. El curso clínico es fluctuante entre remisiones y recidivas y en algunos casos la respuesta obtenida no es completa, con cifras plaquetarias por debajo de los valores normales (menos 150,000).

Portielje y cols han reportado recaídas tempranas en el 10% de los individuos que inicialmente presentaban respuesta completa, sin embargo, dado el curso clínico fluctuante de la enfermedad es difícil precisar el porcentaje de recaídas que pudieran presentarse, especialmente cuando son asociadas a procesos infecciosos concomitantes. Otro de los factores que hace difícil precisarlo se debe a que aquellos episodios de trombocitopenia leve no representan o causan morbimortalidad.

La hemorragia mucocutánea, epistaxis y gingivorragia son frecuentes, siendo menos comunes la hematuria y el sangrado gastrointestinal, así como el intracerebral.

La mortalidad general relacionada se estima en 5%. Los individuos con PTI crónica y clínicamente sin respuesta o con cuentas plaquetarias menores a  $30 \times 10^9/L$ , tienen un riesgo de muerte cuatro veces mayor comparados con la población general. La hemorragia y los procesos infecciosos concomitantes secundarios al uso crónico de inmunosupresores son las principales causas de muerte en este grupo de pacientes (Portielje 2001).

En nuestro Hospital en 1984, el Dr Pizzuto y cols. reportaron que la mortalidad no relacionada a eventos hemorrágicos secundarios a cuentas plaquetarias disminuidas se debe a los numerosos efectos adversos de los regímenes de tratamiento empleados para obtener una respuesta sostenida en aquellos pacientes que han fallado a una primera línea de tratamiento, describiéndose estos efectos hasta en 50% de los pacientes que son sometidos a tratamientos de segunda línea con uso de diversos inmunosupresores.

La realización de citometría hemática es indispensable para la evaluación de la trombocitopenia que excluya otras citopenias, lo cual también se confirma mediante observación de frotis de sangre periférica siendo la evaluación normal, solo en algunos casos puede haber un número incrementado de linfocitos y eosinofilia leve.

Es necesario descartar pseudotrombocitopenia o aglutinación plaquetaria dependiente del anticoagulante EDTA, que puede ocurrir en 0.1% de las citometrías hemáticas rutinarias.

Los hallazgos en médula ósea corresponden a un número normal o incrementado de megacariocitos de características morfológicas normales. La producción plaquetaria es normal o disminuida, debido a que los anticuerpos antiplaquetarios pueden alterar la producción y maduración de los megacariocitos. En casos de trombocitopenia intensa la médula ósea puede incrementar la producción plaquetaria hasta en cinco veces así como también la ploidía de los megacariocitos.

Los niveles plasmáticos de trombotopoyetina se encuentran dentro de límites normales, a diferencia de otros casos de trombocitopenia, en las que el estímulo por trombocitopenia origina su incremento.

La realización de aspirado de médula ósea se considera en aquellos pacientes mayores de 60 años en que es necesario descartar mielodisplasia, en casos de nula respuesta a primera línea terapéutica o para descartar otras causas de trombocitopenia. Se considera de poca utilidad en aquellos casos con trombocitopenia leve o moderada que no requieran de tratamiento.

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de trombocitopenia, tales como toxicidad a medicamentos, enfermedades reumatológicas, infecciones virales como la infección por VIH o hepatitis virales principalmente por virus B y C, síndrome mielodisplásico, hiperesplenismo, entre otros.

Los ensayos bioquímicos para la determinación de anticuerpos ligados a las plaquetas tienen una sensibilidad estimada de 49 – 66% y especificidad de 78 – 92% con un valor predictivo positivo de 80 – 83%. Un resultado negativo no puede ser usado para excluir el diagnóstico. La determinación de anticuerpos libres en plasma es menos útil (Brighton 1996).

La decisión de iniciar tratamiento se basa en la cuenta plaquetaria, los eventos hemorrágicos concomitantes y el estilo de vida del paciente. Aunque los eventos hemorrágicos no son frecuentes con cifras plaquetarias mayores a 30,000, la terapéutica es iniciada cuando la cuenta de plaquetas se encuentra por debajo de esta cifra.

Parte de la terapéutica actual tiene la finalidad de interferir con la destrucción mediada por anticuerpos inhibiendo la función de los receptores  $Fc\gamma$  de los macrófagos o disminuyendo la producción de anticuerpos antiplaquetarios.

Los corticoesteroides son la terapia principal en el tratamiento inicial alcanzando respuestas en el incremento plaquetario en 50 – 80%, sin embargo, cuando la dosis es disminuida o suspendida la cuenta plaquetaria se mantiene en 10 – 30% de los casos. Los regímenes que incluyen dexametasona pueden alcanzar periodos prolongados o sostenidos de remisión tal como lo describieron en 2003 Pizzuto y Gutiérrez-Espíndola en pacientes de esta misma institución (Cheng 2003, Maloie 2004).

El uso de inmunoglobulina humana es recomendado en cuadros agudos en los que se alcanza respuesta en hasta 75% de los casos, sin embargo, la respuesta es de duración transitoria (3 – 4 semanas).

La metilprednisolona se considera una terapéutica útil en especial en aquellos pacientes en que es necesario un incremento rápido en la cuenta plaquetaria.

La esplenectomía se considera una segunda línea de tratamiento para aquellos pacientes que han fallado a la terapéutica inicial o en quienes los efectos adversos a la terapia con corticoesteroides no recomienda continuar con su uso. La respuesta completa o parcial postesplenectomía ocurre hasta 60% de los casos, sin embargo, se puede presentar recaída en 15 – 25% con falla a esplenectomía en 34%.

Otros agentes utilizados corresponden a aquellos tales como globulina anti-Rh (D), sin embargo, la remisión sostenida es infrecuente.

El uso de azatioprina, ciclofosfamida, y micofenolato de mofetilo con actividad en la respuesta T citotóxica; danazol y alcaloides de la vinca solos o en combinación ofrecen diversas respuestas, observándose la mayor parte de las veces solo remisión parcial o no respuesta, con el inconveniente de que su efecto tarda meses en hacerse presente siendo de 4 – 26 meses en el caso de azatioprina y de 1 – 6 meses con la ciclofosfamida y en otros casos la respuesta, en caso de obtenerse, solo es transitoria, como en el caso de los alcaloides de la vinca. Otra de las consideraciones con este tipo de inmunosupresores corresponde a las complicaciones a largo plazo que incluyen alteraciones medulares o procesos infecciosos (Maloise 2004).

Otras terapias como inmunoadsorción, ácido ascórbico, 2-clorodeoxyadenosina, ciclosporina y colchicina no se han encontrado efectivas (George 1994).

Otra línea de terapia incluye el uso de anticuerpos monoclonales tales como el antiCD20, el cual reconoce dicho marcador expresado en linfocitos B causando su depleción y disminuyendo así su respuesta de citotoxicidad mediada por anticuerpos y con ello la destrucción plaquetaria (Bromberg 2006).

El uso de plasmaféresis remueve de forma transitoria autoanticuerpos presentes en plasma con poca efectividad que depende de la velocidad de producción de anticuerpos e inmunoglobulinas, por lo que se ha considerado una terapéutica poco efectiva.

Finalmente la transfusión de plaquetas está indicada en situaciones de procesos hemorrágicos severos que puedan poner en peligro la vida o también previo a un evento quirúrgico siendo los inconvenientes la sobrevida plaquetaria corta, el riesgo de alosensibilización y los efectos potenciales de adquirir infecciones virales tales como hepatitis o virus de la inmunodeficiencia humana.

Algunas infecciones virales se han asociado con PTI, principalmente aquellas que predisponen a alteración en el sistema inmune tal como ocurre en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), determinándose una prevalencia de infección por VHC de 13 a 30% de los pacientes portadores de PTI (Nakajima 2005).

El impacto global de la infección producida por el virus de la hepatitis C se considera actualmente un problema de salud pública. Se estima que alrededor de 70 millones de individuos en el mundo están infectados con VHC y que ésta es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad (Uribe 2001).

Se ha determinado que la prevalencia mundial de VHC en los donadores de sangre es de 0.5 a 1.5%. Se estima que la incidencia en México oscila alrededor de 1,200,000 enfermos, siendo la mayoría atribuibles a contaminación por hemotransfusión, reconociéndose como el principal mecanismo de transmisión antes de 1994. Además en nuestro país, dentro de los hospitales, existen otros factores de riesgo que deben estudiarse, como la exposición a endoscopios, las intervenciones quirúrgicas y las inyecciones con viales de usos múltiples. La transmisión ocupacional se ha determinado baja de 1 – 2%. El genotipo más frecuente en pacientes mexicanos es el 1b (> 60%) (AMH 2002).

A pesar de una importante respuesta inmunológica humoral y celular la enfermedad progresa en 80% de los casos a la cronicidad, manifestándose principalmente como cirrosis o carcinoma hepatocelular.

El receptor de membrana CD81 juega un papel importante en la entrada viral a los hepatocitos, sin embargo, ha quedado de manifiesto la activación de linfocitos B mediada por el mismo receptor llevando a alteraciones proliferativas (Chen 2006).

El linfotropismo viral está estrechamente relacionado con proliferación monoclonal o policlonal de linfocitos B con la subsiguiente producción de complejos inmunes circulantes.

Los pacientes con hepatitis viral crónica tienen manifestaciones inmunológicas, incluyendo la formación de autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes concurrentes. Estos hallazgos reflejan una alteración autoinmune predominante en la cual la infección viral puede ser incidental o facilitadora. Las alteraciones inmunológicas pueden ser derivadas del propio antígeno viral o asociada a la formación de complejos inmunes (Czaja 1997).

Ciertos factores genéticos pueden influenciar el inicio de alteraciones autoinmunes en portadores de VHC. Se ha reportado que el fenotipo de HLA clase- I A1-B8-DR3 se asocia con seropositividad para anticuerpos antinucleares, mientras que la presencia de enfermedades inmunológicas autoinmunes se asocia con HLA-DR4 (20). Otros reportes han asociado factores genéticos determinantes en otro tipo de manifestaciones autoinmunes relacionadas con la infección del VHC, como en el caso de la crioglobulinemia (HLA-B8 y -DR3), sin embargo, esto no ha sido reportado para pacientes portadores de trombocitopenia autoinmune (Olivieri 2003, Ramos-Casals 2005).

Un gran número de autoanticuerpos puede detectarse en el suero de individuos con infección por VHC, tales como anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos SSA/Ro, SSB/LA y anticardiolipinas entre otros. La prevalencia de estos autoanticuerpos varía de acuerdo al área geográfica, siendo la discrepancia atribuida a factores genéticos o ambientales diversos así como a los diferentes genotipos virales (Thurz 1999, Thomas 2005).

La presencia del RNA del virus de la hepatitis C se ha detectado en las plaquetas de los pacientes infectados por medio de análisis de RT-PCR, lo cual ha sugerido un mecanismo autoinmune como causa de trombocitopenia independientemente de las citopenias relacionadas a hiperesplenismo (Nakajima 2005).

Se ha determinado también que los megacariocitos constituyen un hábitat ideal para la replicación de los virus, lo cual es causa de disfunción en la megacariopoyesis.

La asociación de pacientes con PTI e infección por virus de la hepatitis C se ha propuesto mediante los siguientes mecanismos:

1. Alteración en el sistema inmune secundario a infección por VHC y estímulo de procesos autoinmunes.
2. La destrucción plaquetaria puede ser debida a complejos inmunes y/o lesión directa por antígenos virales adheridos a la membrana plaquetaria con posterior fagocitosis por su paso a través del sistema reticuloendotelial, representado principalmente por el bazo.
3. Cambio en la antigenicidad de las plaquetas debido a la infección por VHC induciendo reactividad cruzada entre las plaquetas y el propio virus.
4. Reactividad inmunológica cruzada entre ciertas proteínas de la membrana plaquetaria y antígenos exógenos víricos o de otro tipo.
5. Modificación de las proteínas de membrana plaquetaria (Sansunno 2005).

Otras causas de trombocitopenia relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C corresponden a hepatopatía que resulta en hiperesplenismo -con incremento del secuestro de plaquetas- así como la baja producción de tromboyetina (TPO).

Siendo el hígado el sitio primario de producción de TPO se ha encontrado que en pacientes con infección por VHC con grados avanzados de fibrosis o cirrosis existe un incremento en el riesgo de trombocitopenia (Herbert 2001).

Por otra parte se han descrito alteraciones plaquetarias relacionadas a trombocitopatía y se deben a disfibrinogenemia, la cual interfiere con el funcionamiento plaquetario adecuado debido a alteraciones en la adhesión y agregación plaquetaria al interactuar con las glucoproteínas de membrana, principalmente de los complejos I/IIb/IIIa.

La prevalencia de trombocitopenia severa (menor a 10,000 plaquetas) se ha considerado en 4% de los casos, con hemorragia mayor en hasta 25% y se ha asociado con la presencia de crioglobulinas en 90% así como en 62% se ha determinado incremento en el título de anticardiolipinas y positividad en la determinación de anticuerpos antinucleares en 43% (Mentha 2005).

Se ha reportado que la respuesta al uso de glucocorticoides (prednisona) es marcadamente disminuida en pacientes con infección por VHC, sin diferencia en la respuesta a esplenectomía entre los individuos infectados y los no infectados (29, 30), sin embargo, en el trabajo de Augusto y cols se concluye que la esplenectomía en población adulta con PTI refractaria e infección por VHC puede ser el tratamiento más efectivo para la trombocitopenia refractaria (Augusto 2005).

Otras citopenias de origen autoinmunes relacionadas con la infección por el VHC corresponden a anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica, neutropenia severa, anemia sideroblástica refractaria y aplasia pura de serie roja (Zhang 2003).

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

Siendo la PTI un padecimiento autoinmune se considera de importancia determinar su curso clínico cuando se asocia con la presencia de infección por virus de la hepatitis C, debido a que esta última condición también puede generar trombocitopenia inmunológica.

## **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Describir el comportamiento clínico de los pacientes portadores de púrpura trombocitopénica idiopática e infección por virus de la hepatitis C.

## **4.- OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Describir el comportamiento clínico en pacientes con PTI e infección por VHC.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

1. Determinar la prevalencia de infección por VHC en pacientes con PTI del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades UMAE CMN SXXI.
2. Informar la respuesta del tratamiento para pacientes con PTI y portadores de infección por hepatitis C en el periodo comprendido de enero 2005 a diciembre 2006.
3. Describir la posible influencia de la infección por el virus de la hepatitis C sobre el curso clínico de la púrpura trombocitopénica idiopática.

## **5.- MÉTODO.**

### **A) DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Estudio de cohorte histórica cerrada, observacional y descriptivo.

### **B) UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes portadores de púrpura trombocitopénica idiopática definida por criterios habituales y determinación serológica de infección por virus de la hepatitis C.

### **C) DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.**

#### **i. Independientes:**

Púrpura trombocitopénica inmunológica.

#### **ii. Dependientes:**

2. Tratamiento farmacológico:

- a. Inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetilo).
- b. Andrógenos (danazol).
- c. Glucocorticoides.
- d. Quirúrgico: esplenectomía.
- e. Otros: vincristina, colchicina.

3. Tratamiento para infección del virus hepatitis C.

- a. Interferón.
- b. Antivirales (rivabirina o amantadina).

#### **iii. Otras:**

- a. Edad.
- b. Sexo.
- c. Grado de afectación hepática.

## **D) SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Pacientes portadores de púrpura trombocitopénica idiopática e infección de virus de la hepatitis C conocidos en el servicio de Hematología de nuestro hospital.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

#### **a. INCLUSIÓN.**

- i. Pacientes mayores de 16 años.
- ii. Sexo indistinto.
- iii. Pacientes con más de dos años de evolución de PTI atendidos en nuestro servicio que sean portadores del virus de la hepatitis C.

#### **b. ELIMINACIÓN.**

- i. Pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión.
- ii. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

## **E) PROCEDIMIENTOS.**

Se analizarán los datos de los pacientes portadores de PTI e infección por virus de la hepatitis C consignados en los expedientes clínicos, obteniéndose la cifra plaquetaria durante los dos últimos años (de enero de 2005 a diciembre de 2006), la cual se reportará como promedio trimestral.

- a. Se consignará a los pacientes de acuerdo a la cuenta plaquetaria para determinar el estado de la respuesta de la PTI con base en los criterios de respuesta completa, parcial o sin respuesta durante el periodo a analizar que comprende de enero de 2005 a diciembre de 2006.
- b. De acuerdo al número de plaquetas se obtendrá el grado de remisión de la PTI que tenían los pacientes (Remisión completa, parcial o no respuesta).

- c. Se mencionarán los tratamientos de la PTI previos a este estudio.
- d. Se informarán los eventos hemorrágicos que hayan complicado el curso clínico de la PTI durante el periodo de estudio.
- e. Se determinará la incidencia de la infección por VHC en pacientes portadores de PTI.
- f. Como medición de marcadores inmunológicos se determinará el nivel de complemento, la presencia de anticuerpos antinucleares y la medición de anticardiolipinas, siempre y cuando hayan sido realizadas y se encuentren registradas en los expedientes clínicos.
- g. Se consignará el uso de agentes antivirales como parte del tratamiento del VHC y la cifra plaquetaria mensual durante su administración. Asimismo se consignaran las complicaciones hematológicas en caso de haberse presentado.
- h. Se utilizará mediana para el análisis de la edad de los pacientes, promedio para el análisis de los tiempos de evolución con PTI e infección por VHC y prevalencia para los pacientes portadores de infección por VHC dentro del universo de los pacientes con PTI.

#### **F) CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA PTI:**

- a. Respuesta completa: Cuenta plaquetaria mayor a 150,000.
- b. Respuesta parcial: Cuenta plaquetaria mayor de 50,000 y menor de 150,000.
- c. No respuesta: Cuenta plaquetaria menor a 50,000.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El estudio es unicamente observacional y descriptivo, verificándose el diagnóstico de púrpura trombocitopénica idlopática e infección por virus de la hepatitis C. No se modificará en ningún momento el tratamiento del paciente en base a este trabajo, por lo que no consideramos algún problema ético en especial.

Los datos serán confidenciales.

No se realizaron maniobras invasivas ni estudios fuera de los acostumbrados en este tipo de pacientes.

## **7.- RECURSOS PARA EL ESTUDIO.**

Recursos humanos: Las personas señaladas al inicio como autores.

Recursos institucionales y materiales: expedientes clínicos.

No requiere recursos financieros, ni apoyo externos a la institución.

## 8.- RESULTADOS.

De un grupo de 120 pacientes portadores de PTI, 14 de ellos (11%) presentaron infección asociada por el virus de hepatitis C. 13 pacientes fueron mujeres (93%) y un paciente masculino (7%), siendo la mediana de edad de 49 años. El tiempo de evolución con PTI desde el diagnóstico hasta el presente estudio fue de 240 meses (28 a 600 meses) y con la infección viral de 103 meses (14 a 144 meses) como se anota en la tabla 1.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES CON PTI Y VIRUS DE HEPATITIS C.**

No casos	14
Femenino.	13 (93 %)
Masculino.	1 (7 %)
Mediana de edad (años).	49 (30 - 60)
Tiempo evolución PTI (meses).	240 (28 - 600)
Tiempo evolución VHC (meses).	103.9 (14 - 144)
PTI primaria	12 (85%)
PTI secundaria	2 (15%)

Como factores de riesgo para la infección por VHC se consideró a los antecedentes transfusionales y a los eventos quirúrgicos, observándose que 6 pacientes (42%) tuvieron historia de transfusiones previo al diagnóstico de PTI presentándose la infección por VHC hasta después del diagnóstico de PTI. En cuanto a la historia de cirugías previas a la PTI, 8 pacientes (57%) habían sido sometidos a algún procedimiento quirúrgico y posterior al diagnóstico de PTI desarrollaron la infección viral. En 5 pacientes (35%) había historia conjunta de transfusión y cirugías previas al diagnóstico de PTI y en 5 no hubo ninguno de estos antecedentes (tabla 2).

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON PTI.**

No paciente	Edad (años)	Género.	Tiempo de evolución (meses).		Transfusiones previas a la PTI.		Cirugías previas a la PTI.	
			Con PTI	Con VHC	Sí	No	Sí	No
1	52	F	343	36		x	x	
2	36	M	228	41		x		x
3	48	F	53	53	x		x	
4	47	F	73	44		x	x	
5	54	F	504	108		x		x
6	30	F	156	144		x		x
7	48	F	28	28	x		x	
8	60	F	103	103	x		x	
9	49	F	480	132	x		x	
10	45	F	168	108	x		x	
11	50	F	456	14		x		x
12	30	F	192	84		x		x
13	55	F	600	120	x			x
14	58	F	144	32		x	x	

Después de realizado el diagnóstico de PTI los pacientes recibieron diferentes tratamientos, siendo principalmente los esteroides en los 14 pacientes (100%); en 12 pacientes (85%) se emplearon inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) y en 8 de ellos (57%) hubo necesidad de realizar esplenectomía como se consigna en la tabla 3.

En esta tabla también se describen los tratamientos recibidos por nuestra cohorte durante los 2 años de seguimiento del presente estudio en donde se muestra que 7 pacientes (50%) quedaron en observación al final del seguimiento (pacientes 2, 3, 4, 5, 6, 9 y 12) y el resto de ellos amerita de algún tipo de tratamiento para la PTI.

Con base en la última cifra plaquetaria, 6 pacientes (42%) se encontraron en remisión completa ( $\geq 150 \times 10^9 /L$ ), 5 pacientes (35%) en remisión parcial ( $\geq 50$  y  $\leq 150 \times 10^9 /L$ ) y sólo 3 (21%) seguían sin respuesta de su PTI ( $\leq 50 \times 10^9 /L$ ). En 3 pacientes se logró suspender el tratamiento por respuesta de la PTI (21%).

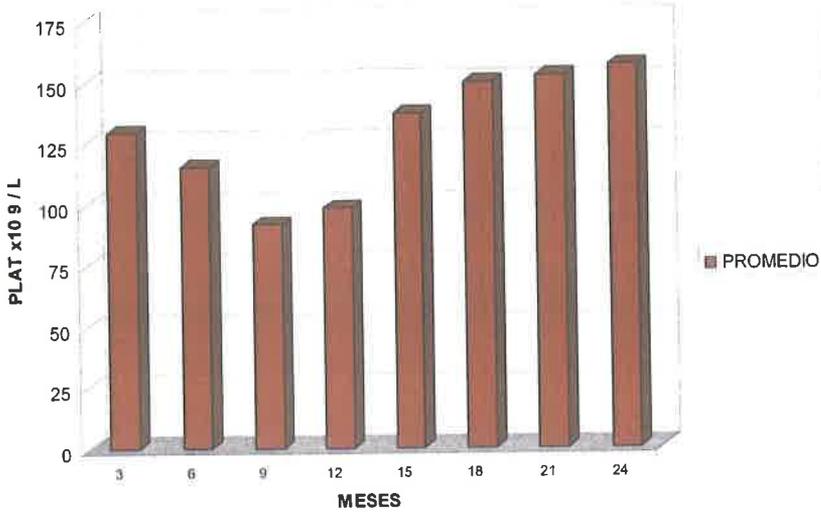
**TABLA 3. TRATAMIENTOS RECIBIDOS Y CIFRAS PLAQUETARIAS EN PACIENTES CON PTI Y VIRUS DE HEPATITIS C.**

Paciente	Tratamientos previos al estudio.	AÑO	Tratamientos recibidos durante estudio.	Cifra plaquetaria durante estudio (x10 <sup>9</sup> /L) meses			
				3	6	9	12
1	PDN, DAN, COL, CFA, DXM, AZA, IgG	2005	PDN, COL.	101	73	68	63.
		2006	PDN, MMF.	36	74	62	64.
2	PDN, ESPL, DAN, MPD, VCR, DXM, IgG, AZA.	2005	AZA.	329	186	185	276.
		2006	OBS.	489	349	447	387.
3	PDN, IgG, AZA.	2005	PDN, AZA.	80	61	95	67.
		2006	ESPL, OBS.	256	331	320	305.
4	PDN	2005	OBS.	99	83	79	73.
		2006	OBS.	113	134	96	109.
5	PDN, ESPL, GROPS, DAN, AZA	2005	OBS.	57	53	59	67.
		2006	OBS.	77	100	115	88.
6	PDN, CFA, AZA, DAN, VCR, ESPL, IgG	2005	PDN.	348	240	92	28.
		2006	OBS.	141	253	295	269.
7	PDN, DXM, DAN, IgG, AZA	2005	AZA, DAN.	91	104	88	36.
		2006	AZA, PDN.	78	176	137	130.
8	PDN, CFA, AZA	2005	PDN, COL.	59	70	68	74.
		2006	PDN, COL.	72	64	59	68.
9	PDN, ESPL.	2005	OBS.	47	71	42	85.
		2006	OBS.	85	100	77	210.
10	PDN, CFA.	2005	DAN.	69	131	174	150.
		2006	PDN.	128	110	89	170.
11	DAN, AZA, PDN, MMF, ESPL	2005	AZA, DAN, PDN.	99	179	43	41.
		2006	DAN, AZA, COL, MMF.	38	31	28	17.
12	PDN, ESPL, DXM DAN, CFA, AZA, GROPS	2005	OBS.	398	304	236	364.
		2006	OBS.	346	321	362	331.
13	ESPL, PDN, GR OPS, DAN, AZA, CFA, DXM, COL.	2005	PDN.	19	20	19	17.
		2006	PDN.	23	14	18	17.
14	ESPL, PDN, GR OPS, DAN, AZA, CFA, DXM, COL	2005	PDN, COL, AZA.	15	42	40	38.
		2006	PDN, MMF, COL.	35	42	29	27.

PDN: PREDNISONA. MMF: MICOFENOLATO DE MOFETILO. COL: COLCHICINA, AZA: AZATIOPRINA. ESPL: ESPLENECTOMÍA. GR OPS. GLOBULOS ROJOS OPSONIZADOS. IgG: GAMAGLOBULINA. CFA: CICLOFOSFAMIDA. DAN: DANAZOL. VCR: VINCRISTINA. DXM: DEXAMETASONA. MPD: METILPREDNISOLONA. OBS: OBSERVACIÓN.

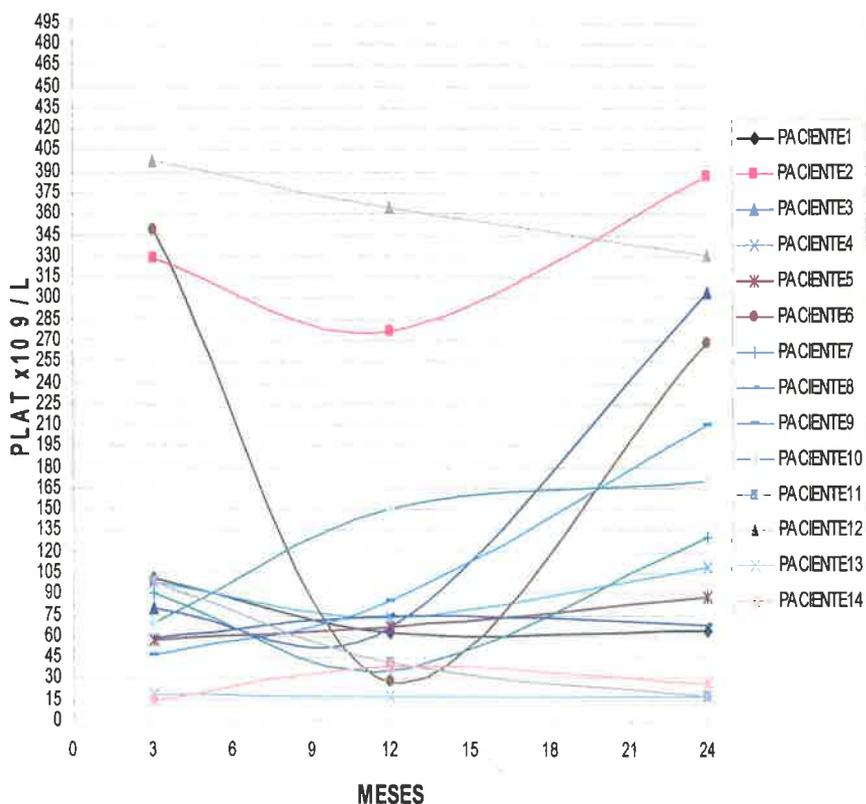
El promedio global de plaquetas de los 14 pacientes disminuyó durante los meses 6 a 12 de seguimiento (figura 1) debido en parte a que los pacientes 6, 7 y 11 tuvieron recaída con menos de 50x/L p10<sup>9</sup> plaquetas. Los pacientes 6 y 7 nuevamente lograron remisión completa mientras que los pacientes 11, 13 y 14 se mantuvieron con cifras plaquetarias menores a 50x/L 10<sup>9</sup> (fig. 1).

**FIGURA 1.- PROMEDIO DE PLAQUETAS DURANTE EL SEGUIMIENTO EN TODOS LOS PACIENTES CON PTI Y VHC**



En la figura 2 se observa la cifra de plaquetas a los 3, 12 y 24 meses de seguimiento observándose un incremento en 8 pacientes (57%) correspondiendo a los pacientes 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 y 14; un descenso en 3 pacientes (21%) (1, 11 y 13) y 3 pacientes (21%) mantuvieron cifras plaquetarias normales (pacientes número 2, 6 y 12).

**FIGURA 2.- CURSO DE PLAQUETAS DURANTE EL SEGUIMIENTO EN LOS PACIENTES CON PTI Y VHC**



El estado de la infección por el VHC al final del seguimiento se manifestó como hepatopatía crónica sin evidencia de evolución a cirrosis u otras complicaciones hepáticas, mostrándose transaminasemia en 8 casos (57%) de los cuales 4/8 (50%) presentaron también cifra plaquetaria menor  $100 \times 10^9 / L$  requiriendo solo 3/4 de ellos (75%) tratamiento para la PTI (pacientes 1, 8 y 13). El resto de los pacientes tuvieron transaminasas normales.

Los hallazgos de laboratorio al momento del corte demostraron leucopenia en un caso (paciente 12 con 2800 leucocitos). La cifra de hemoglobina fue normal en todos los pacientes.

Los anticuerpos anticardiolipinas se realizaron en 11 pacientes, en 7 fueron negativos y en 4 fueron positivos pero solo 2 de éstos últimos pacientes reunieron otros criterios para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. La determinación de anticuerpos antinucleares se hizo en 9 pacientes, en 7 fueron negativos y en 2 positivos, sin embargo, no se encontraron otros criterios para lupus eritematoso sistémico en éstos últimos pacientes. Los niveles de complemento se midieron en todos los casos y solo 4 estuvieron disminuidos sin tener asociados otros cambios clínicos de interés. Al momento de realizar el corte de nuestro estudio, 10 pacientes tuvieron la determinación de carga viral del VHC mediante PCR, sólo 2 de éstos pacientes tenían una carga viral por debajo de la cifra de corte ( $\leq 600$ ) y el resto se encontraba por arriba de dicha cifra, sin embargo los niveles altos en la determinación de la carga viral no se relacionó directamente con una cuenta baja de plaquetas. También al finalizar este estudio 7 pacientes (50%) se encontraban recibiendo algún tipo de tratamiento para su PTI y los otros sólo se encontraban en observación (ver tabla 4).

**TABLA 4. ESTADO ACTUAL DE LA PTI Y DE LA HEPATOPATÍA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

Paciente	Plat x10 <sup>9</sup> L	Tiempo de evolución (meses). PTI VHC	ALT	AST	Cambios inmunológicos	Tratamiento vs VHC	PCR VHC NL<600	Tx PTI actual
1	64	343 36	97	74	ANA - COMPL ↓ ACL -	No	351000	PDN MMF
2	387	228 41	87	53	ANA - COMPL. NL ACL NR	No	2700000	OBS
3	305	53 53	135	98	ANA - COMPL NL ACL -	No	141000	OBS
4	109	73 44	42	36	ANA + COMPL ↓ ACL -	Sí	< 600	OBS
5	88	504 108	186	195	ANA NR COMPL NL ACL NR	Sí	748000	OBS
6	269	156 144	36	29	ANA NR COMPL NL ACL -	Sí	188000	OBS
7	130	28 28	37	35	ANA - COMPL ↓ ACL +	No	196,000	PDN AZA
8	59	103 103	95	96	ANA - COMPL NL ACL NR	No	---	PDN COL
9	210	480 132	160	164	ANA - COMPL NR ACL +	Sí	277,000	OBS
10	170	168 108	45	30	ANA + COMPL ↓ ACL +	No	3490000	PDN (SAF)
11	17	456 14	29	28	ANA NR COMPL NL ACL -	No	---	MMF DAN
12	331	192 84	78	54	ANA - COMPL NL ACL -	Sí	552	OBS
13	17	600 120	96	61	ANA NR COMPL NL ACL +	No	---	PDN
14	27	144 32	14	31	ANA NR COMPL NL ACL -	No	---	PDN COL MMF (SAF)

PDN: PREDNISONA. MMF: MICOFENOLATO DE MOFETILO. COL: COLCHICINA, AZA: AZATIOPRINA.

ANA: ANTICUERPOS ANTINUCLEARES. COMPL.: NIVEL DE COMPLEMENTO.

ACL: ANTICARDIOLIPINAS.

-: VALOR NEGATIVO. ↓ NIVEL BAJO. NL: NORMAL. NR: NO REALIZADO.

SAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

\*Cambios de laboratorio del último seguimiento.

Hasta el momento de este informe 5 pacientes (pacientes número 4, 5, 6, 9 y 12) evaluados por la clínica de hepatitis recibieron tratamiento antiviral para VHC, siendo los medicamentos empleados el interferón, ribavirina y amantadina (ver tabla 5). La duración del tratamiento antiviral varió de 4 a 11 meses, la cuenta de plaquetas disminuyó en 3 pacientes (pacientes número 4, 6 y 12) obligando a la suspensión del tratamiento antiviral por púrpura mucocutánea. La trombocitopenia fue manejada con esteroides observándose recuperación posterior. Actualmente 3 pacientes se encuentran en recaída de la infección por VHC (pacientes número 5, 6 y 9). Los pacientes 6 y 12 recibieron el tratamiento antiviral en 2 ocasiones presentando trombocitopenia durante ambos tratamientos. El resto de los pacientes que no se ha aplicado tratamiento antiviral se debe a trombocitopenia en 5 pacientes (pacientes 1, 8, 11, 13 y 14) y el resto están pendientes de ser evaluados.

**TABLA 5. PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO ANTIVIRAL PARA VIRUS DE LA HEPATITIS C.**

No paciente	Tipo	Año	Duración tx (meses)	Cifra plaquetas		PCR para VHC		Observaciones
				Pre	post	Pre	Post	
4	Ribavirina IFN	2004	4	50	34	128000	<600	Tx suspendido por ↓ plat.
5	Ribavirina IFN Amantadina	2003	11	87	104	2330000	<600	Recaída de VHC a los 6 m post tx
6	IFN	1995	5	119	28	--	--	Tx suspendido por ↓ plat.
	Ribavirina IFN	2005	4	273	28	188000	--	Tx suspendido por ↓ plat.
9	Ribavirina IFN Amantadina	2004	7	40	52	2430000	277000	Suspendió tx por falta de respuesta
12	IFN Ribavirina	2001	10	242	410	--	--	Recaída de VHC
	IFN Ribavirina Amantadina	2003	5	307	7	--	552.	Suspendió Tx por ↓ plat.

Otras alteraciones de origen inmunológico observada en nuestros pacientes con PTI correspondieron a anemia hemolítica autoinmune (1 paciente), inhibidor contra el factor XI de la coagulación (1 paciente) y neutropenia crónica (1 paciente); todos ellos sin relación con la infección por VHC ya que se detectaron estos cambios previos a la adquisición de dicha entidad y como ya se mencionó 2 pacientes eran portadores de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos con PTI secundaria.

## DISCUSIÓN.

La PTI es un padecimiento inmunológico caracterizado por un incremento en la destrucción plaquetaria en el sistema retículoendotelial por reconocimiento de plaquetas opsonizadas por anticuerpos antiplaquetarios, disminuyendo con ello la cifra plaquetaria en sangre periférica.

La PTI es predominante en mujeres, con una proporción 3:1 con respecto a los hombres (2); el 93% de los casos evaluados en nuestro estudio correspondieron a mujeres (Tabla 1).

El curso clínico en adultos presenta remisiones y exacerbaciones, manifestándose principalmente por sangrados mucocutáneos los cuales raramente se resuelven de manera espontánea y habitualmente ameritan de tratamiento. En nuestros pacientes se observaron exacerbaciones de la PTI con disminución en la cifra plaquetaria principalmente después de la administración de los antivirales empleados para tratar la infección por VHC.

Los pacientes con PTI con más de seis meses de evolución son considerados crónicos, semejante a todos los pacientes de nuestro estudio. Aquellos que además de tener seis meses de evolución han sido refractarios a los tratamientos primarios (esteroides y esplenectomía) son considerados con enfermedad crónica y refractaria, que corresponden a un 30% de todos los pacientes con PTI (Portielje 2001); en nuestro estudio solo 4 pacientes se consideraron crónicos y refractarios a los tratamientos primarios (tabla 3).

La PTI se considera de origen primario o idiopático y secundaria a otras enfermedades inmunológicas, como dos casos observados en este reporte que contaban con diagnóstico previo de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y lupus eritematoso sistémico. El resto de la cohorte no tenía antecedentes previos de padecimiento inmunológico o infeccioso por lo que se consideraron de tipo primario.

Existen múltiples tratamientos para la PTI siendo el principal el uso de glucocorticoides debido a que se puede alcanzar respuesta hasta en 70% de los casos, otras alternativas terapéuticas son la esplenectomía con respuestas de 60% (10). El apoyo transfusional con plaquetas se ha recomendado en casos muy graves con sangrados o riesgo de sangrado o antes de alguna intervención quirúrgica. Dentro de otros tratamientos figuran el uso de inmunosupresores, anti D, gamaglobulina, etc.

Todos los pacientes de este estudio habían recibido tratamiento con esteroides, inmunosupresores e incluso en 8 pacientes se requirió de esplenectomía para el control de su PTI.

El uso de transfusiones de hemoderivados ofrece el riesgo de infecciones virales tales como VHC, VHB o VIH. Los eventos quirúrgicos también se han considerado como un factor de riesgo para la adquisición de dichas infecciones virales. En nuestra cohorte de pacientes portadores de PTI se encontró que 6 de ellos (42%) tenían antecedentes de transfusiones previas al desarrollo de PTI y más de la mitad (57%) tenían antecedentes de haberse sometido a algún procedimiento quirúrgico antes de tener la PTI (Tabla 2).

La incidencia reportada de pacientes con infección por VHC portadores de PTI se estima en 13 - 30% (Nakajima 2005) encontrándose en nuestra cohorte una incidencia de 11% (14 pacientes) de un total de 120 pacientes registrados como portadores de PTI, teniéndose tanto antecedentes transfusionales como quirúrgicos previos a la PTI como los principales factores de riesgo para la adquisición de dicha infección viral.

La aparición de trombocitopenia inmunológica en pacientes portadores de VHC se ha determinado por la presencia del RNA viral en las plaquetas y en los megacariocitos de los pacientes infectados por VHC, por lo que se ha considerado a la PTI como una manifestación extrahepática de la infección por VHC debido a la alta prevalencia de anticuerpos antiplaquetarios en pacientes con infección por VHC en comparación con los pacientes infectados con virus de la hepatitis B en donde la asociación no es reportada (Czaja 1997).

La destrucción plaquetaria en pacientes con VHC puede ser debida a complejos inmunes y/o lesión directa por antígenos virales adheridos a la membrana plaquetaria, por cambios en la antigenicidad de las plaquetas induciendo reactividad cruzada entre las plaquetas y el propio virus o por reactividad inmunológica cruzada entre ciertas proteínas de la membrana plaquetaria y antígenos víricos que modifican las proteínas de membrana plaquetaria (Koichi 1995).

Otras causas de trombocitopenia relacionada con la infección por el virus de la hepatitis C no inmunológicas corresponden a hiperesplenismo con incremento del secuestro de plaquetas así como la baja producción de TPO.

La prevalencia de trombocitopenia severa (menor a 10,000 plaquetas) en pacientes con PTI e infección por VHC se ha considerado en 4% de los casos, con incremento del riesgo de hemorragia mayor y elevada mortalidad en estos pacientes. Las complicaciones hemorrágicas presentadas en 28% de nuestros casos fueron mucocutáneas leves a moderadas y como ya mencionamos se observaron después del uso de antivirales. No se registraron hemorragias graves, a diferencia de lo señalado por Mentha y cols que reportan el riesgo de hemorragia mayor en 25% de los casos de PTI y VHC con elevada mortalidad (Mentha 2005).

Se ha reportado que la respuesta de los pacientes con PTI al uso de glucocorticoides es marcadamente disminuida en aquellos portadores de infección por VHC (Sakuraya 2002).

Durante nuestro seguimiento 9 pacientes (64%) recibieron tratamiento con glucocorticoides de los cuales solo 4 lo mantuvieron al final del seguimiento; en un paciente se cambió por otro inmunosupresor y en un caso la terapia se suspendió por evolución estable de su cifra plaquetaria quedando solo en observación. Se observó el uso de otras terapias tales como azatioprina, micofenolato de mofetilo, danazol y colchicina, las cuales fueron bien toleradas por los pacientes. Un paciente fue sometido a esplenctomía evolucionando hacia la remisión completa de la PTI, manteniéndose hasta el momento del seguimiento solo en observación (Tabla 3). Existen pocos casos publicados de esplenctomía realizada como terapia para los

pacientes portadores de PTI e infección por VHC cuyas conclusiones son diversas ya que en el estudio de Mentha y cols (2002) no se notifica diferencia entre los pacientes con esplenectomía y sin ella (28), mientras que Augusto y cols. (2005), basados en los trabajos previos de Altaca, Kita y Troisi la mencionan como la terapia más efectiva en los casos de trombocitopenia refractaria, reportando incluso cifras normales de cuentas plaquetarias tras haber sometido a los pacientes a tal procedimiento (Augusto 2005).

Durante nuestro seguimiento 3 pacientes evolucionaron a la remisión completa quedando en observación y 4 se mantuvieron en observación. Otros 7 pacientes que aun reciben tratamiento de mantenimiento para la PTI, 4 tienen cifra de plaquetas >30,000 y 3 pacientes se mantienen sin respuesta con cifras de plaquetas <30,000 pero cursando clínicamente sin sangrados. Más de la mitad de los pacientes (57%) elevó su cifra plaquetaria durante el seguimiento (Figura 2).

De los 5 pacientes que recibieron tratamiento antiviral para VHC a base de ribavirina, interferón y/o amantadina, en dos de ellos (paciente 6 y 12) se administró por segunda ocasión ya sea por resistencia o falla terapéutica. En 3 pacientes se suspendió la terapia antiviral por trombocitopenia (pacientes 4, 6 y 12) y 2 presentaron recaída de la infección viral a los 6 meses. El tiempo de tratamiento administrado osciló entre 4 y 11 meses sin llegar a completar ninguno de ellos el tiempo total de la terapia (12 meses). Es de llamar la atención que los pacientes que actualmente se encuentran en observación durante el seguimiento (7 casos) por cifra plaquetaria estable y/o segura, 5 de ellos habían recibido terapia antiviral. Se observó que 3 pacientes (5, 9 y 12) incrementaron sus cifras plaquetarias después del tratamiento antiviral (ver tabla 5).

Dentro de las complicaciones secundarias a la infección por VHC se reporta el desarrollo cirrosis o carcinoma hepatocelular en hasta 80% de los casos (Herbert 2001), lo cual no ha sido observado en nuestros pacientes, solo se ha detectó incremento en la cifra de transaminasas en 8 pacientes (Tabla 4).

Otros de los cambios inmunológicos descritos en pacientes portadores de VHC son la expresión de autoanticuerpos con moléculas blanco diversas, por ejemplo los anticuerpos antinucleares (Czaja 1997), crioglobulinemia (Lenzi 1998), anticuerpos anti SSA/RO y anticardiolipinas (Ramos 2005), algunos de los cuales se analizaron en nuestro estudio. La evidencia de anticuerpos antinucleares en nuestra cohorte correspondió a 22% y anticardiolipinas en 33% a diferencia de lo reportado en la literatura por Ramos-Casals y cols en la que su cohorte de 35 pacientes presentó 43% y 62% de positividad para anticuerpos antinucleares y anticardiolipinas respectivamente, sin embargo, es de considerar que nuestra cohorte es pequeña por lo que no se consideran definitivos nuestros hallazgos y no en todos los casos fue posible la realización de los estudios inmunológicos.

Dentro de los trastornos autoinmunes relacionados con la infección por VHC figuran la anemia hemolítica, la anemia aplásica y la aplasia pura de serie roja que han sido reportadas como casos aislados sin encontrar en nuestro seguimiento ninguna de estas condiciones en los pacientes estudiados (Ramos 2005).

Otras manifestaciones hematológicas detectadas en nuestro seguimiento y que probablemente involucran mecanismos de autoinmunidad es la presencia de neutropenia en una paciente. En la serie de casos de Ramos-Casals y cols (2005) el hallazgo de neutropenia solo se presentó también en un solo caso.

La evidencia de inhibidor contra FXI de la coagulación y anemia hemolítica autoinmune presentes en dos de nuestros pacientes portadores de PTI e infección por VHC no presentan relación temporal con la infección por VHC por lo que probablemente no se consideran entidades inmunológicas secundarias a VHC.

De los casos registrados con síndrome de anticuerpos antifosfolipido no se encontró relación con la infección por VHC, ya que en ambos casos los eventos trombóticos y el establecimiento de su diagnóstico como SAF antecedieron al diagnóstico de infección por VHC y la PTI se consideró secundaria al SAF.

Con base en las presentes observaciones se puede decir que en una parte de los pacientes la evolución clínica de la PTI fue un tanto independiente de la infección por VHC por mantenerse plaquetas en cifras seguras y no necesariamente el VHC agravó la trombocitopenia en todos los pacientes pero en algunos pacientes es probable que el VHC si favoreció la trombocitopenia empeorando la evolución de la PTI como se ha reportado por Nakajima (15). Hasta el final del seguimiento, sólo 3 casos (pacientes No. 11, 13 y 14) tenían plaquetas muy bajas (<30,000) ameritando tratamiento de mantenimiento y en ellos la infección por VHC se detectó después del diagnóstico de PTI. Debemos aclarar que la infección por VHC fue diagnosticada después de la PTI excepto en los en los pacientes 3, 7 y 8 en donde el diagnóstico de PTI coincidió con el diagnóstico de la infección por VHC lo cual habla a favor que la PTI en la mayoría de los casos no fue secundaria a la infección por VHC; pero desde luego, es probable que la infección por VHC pueda entorpecer la evolución clínica de la PTI. El tratamiento para pacientes con PTI agravada con infección por VHC no está bien definido por lo que se requieren más estudios para tratar de aclarar esta situación. Nuestra cohorte de pacientes no presentó un curso más agresivo con respecto a la trombocitopenia llegando a alcanzar inclusive respuesta de la PTI (ya sea parcial o completa) en 11 pacientes, con terapéutica o sin ella. Llama la atención que todos los pacientes que recibieron terapia antiviral presentan actualmente remisión parcial o completa sin necesidad de tratamiento farmacológico específico para la PTI, a pesar de no haber finalizado la mayoría de ellos la terapia antiviral por la recaída de su trombocitopenia.

## CONCLUSIONES.

Este estudio por ser un diseño observacional y descriptivo no establece relaciones causales. El interés del estudio radica en reflejar la experiencia clínica del servicio

-La prevalencia del virus de la hepatitis C en pacientes con PTI fue de 11%, semejante a lo reportado en la literatura.

-Es probable que la infección viral agrave el curso de la PTI aunque solo se observó en 3 pacientes que no respondieron.

-En la mayoría de nuestros pacientes al parecer la infección viral no tuvo repercusión en el curso clínico de la PTI ya que durante el seguimiento la mayoría presentó incremento en sus cifras plaquetarias inclusive llegando a responder al tratamiento administrado.

-La cronicidad de la PTI y del VHC aparentemente no influye en el curso clínico.

-La exacerbación de la PTI en este grupo de pacientes principalmente se observó durante la administración de terapia antiviral.

-El 50% de los pacientes se mantiene sin tratamiento.

-Los pacientes que se registraron en remisión fueron aquellos que recibieron tratamiento antiviral, encontrándose algunos de ellos inclusive sin tratamiento específico para la PTI ( en observación).

-La esplenectomía produjo remisión completa en un paciente, lo que pudiera ser de utilidad en pacientes seleccionados.

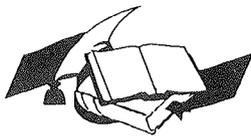
-En 2 pacientes coincidió el diagnóstico del VHC y de la PTI por lo que no se puede concluir si la trombocitopenia fue secundaria a la infección viral.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. ASOCIACIÓN MEXICANA DE HEPATOLOGÍA. CONSENSO NACIONAL SOBRE HEPATITIS C. 2002.
2. Augusto L. Marino I. Doria C. *et al.* **Hepatitis C Virus Recurrence and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura after Liver Transplantation in Adult Patients: Role of Splenectomy.** *Transplantation.* 2005; 79(6):738 - 42 2005.
3. Brighton T. Evans S. Castaldi P. *et al.* **Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias.** *Blood* 1996; 88: 194-201.
4. Bromberg M. **Immune Thrombocytopenic Purpura- The Changing Therapeutic Landscape.** *N Engl J Med.* 2006; 355:1643-1645.
5. Cheng Y. Raymond S. Wong M. *et al.* **Initial Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura with High-Dose Dexamethasone.** *N Engl J Med* 2003; 349 (9): 831 – 836.
6. Chen L. **Hepatitis C Virus: Virology and Experimental Systems.** *Clin Liver Dis* 2006; 10 (4): 773 – 771.
7. Cines B. Blanchette V. Chir B. **Immune Thrombocytopenic Purpura.** *N Eng J* 2002; 346: 995-1008.
8. Czaja A. **Extrahepatic immunologic features of chronic viral hepatitis.** *Dig Dis* 1997;15(3):125-44.
9. George J. Mayez A. Razkob E. *elt al.* **Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.** *N Engl J Med* 1994; 331: 1207 – 1211.
10. Gutierrez-Espíndola G. Morales-PolancoMR. Guerrero-R. **High doses of dexametasona in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.** *Arch Med Res* 2003; 34: 31-39.
11. Herbert L. BonkovskyS. **Hepatitis C: a review and update.** *Hepatology.* 2001; 47 (3): 22-33.
12. Hernández-Avila M. Garrido-Latorre F. **Diseño de estudios epidemiológicos.** *Salud Pública d México* 2000; 42: 144-154.

13. Koichi A. Eiji K. Kimihiro A. **Evidence for an Immunological Pathogenesis of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease.** Am J of Gastroenterol 1995; 6: 961-969.
14. Laster A, Conley C, Kickler T. et al. **Chronic immune thrombocytopenic Purpura in monozygotic twins: genetic factors predisposing to immune thrombocytopenic Purpura.** N Engl J Med 1982; 307: 1495-1498.
15. Lenzi M, Frisoni M, Mantovani V, et al. **Haplotype HLA-B8–DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia.** Blood 1998;91(6):2062-6.
16. Maloisel F. Andrés E. Zimmer J. et al. **Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results.** Am J Med 2004; 116 (9).
17. Mentha S. **Hepatitis C Virus .** Br J Haematol. 2005; 129(6): 818-24.
18. Nakajima H. **Immune Thrombocytopenic Purpura in patients with Hepatitis C Virus.** Hepatogastroenterology. 2005; 52 (64): 1197-2000.
19. Olivieri I. palazzi C. Padula A. **Hepatitis C virus and arthritis.** Rheum Dis Clin N Am 2003; 29: 111– 122.
20. Pizzuto J, Ambriz R. **Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on hemostasis and thrombosis.** Blood. 1984;64:1179-1183.
21. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. **Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura.** Blood 2001;97:2549-2554.
22. Ramos-Casals, M. García-Carrasco, M. López-Medrano, F. et al. **Severe Autoimmune Cytopenias in Treatment-naïve hepatitis C Virus Infection: clinical Description of 35 cases.** Eu J of Haematol 2005; 82 (6): 176- 175.
23. Reid D. Shulman J. **Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura.** Blood 1994; 83 (4): 1024 – 1032.
24. Sakuraya, M. Murakami, H. Uchiumi, H. et al. **Steroid-Refractory Chronic Thrombocytopenic Purpura Associated with Hepatitis C Virus Infection.** Eu J of Haematol 2002; 84 (3): 186- 193.

25. Sansonno D. Dammacco F. **Hepatitis C Virus, Cryoglobulinaemia and Vasculitis: immune complex relations.** *The Lancet Infectious Diseases.* 2005; 5: 1378- 1386.
26. Sulkowski M. **Management of the Hematologic Complications of Hepatitis C Therapy.** *Clin Liver Dis.* 2005; 9 (4): 601 – 616.
27. Thomas D. Seeff L. **Natural history of hepatitis C.** *Clin Liver Dis.* 2005; 9 (3): 383-398.
28. Thursz M., Yallop R., Goldin R. **Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis Cvirus.** The HENCORE group. Hepatitis C European Network for Cooperative Research. *Lancet* 1999; **354** : pp 2119-2124.
29. Uribe M. **Hepatitis C.** *Rev Med Int Mex* 2001; 17 (2).
30. Zhang, L. Zhao, H. Linxiang, Y. *et al.* **Hepatitis C virus-related adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single Chinese center.** *Eu J of Haematol* 2003; 70 (3): 58-69.
31. Zucker-Franklin. **Non-A non\_B hepatitis.** *Clin Infect Dis* 1997; 53 (7): 93 – 105.



## **Tesis Económicas**

Medicina No. 24  
Copilco-Universidad  
Tel. 5658-7344