

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

JUL 26 1993

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
D. PARTAMU

RECEBIDA EN LA SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS

SEROPREVALENCIA DE HEPATITIS C EN
PACIENTES CON HEPATOPATIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA :

DRA. ISSA MARIE, NIGL NAVARRETE



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

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 está 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.

INDICE

1.	RESUMEN	1
2.	INTRODUCCION	2
3.	JUSTIFICACION	44
4.	OBJETIVO	45
5.	HIPOTESIS	45
6.	MATERIAL Y METODOS	46
7.	DEFINICION DE VARIABLES	51
8.	ANALISIS ESTADISTICO	56
9.	CONSIDERACIONES ETICAS	59
10.	RESULTADOS	60
11.	DISCUSION	62
12.	CONCLUSION	69
13.	ANEXOS	70
14.	BIBLIOGRAFIA	81

RESUMEN

Por más de una década se ha descrito un tipo de hepatitis que se presenta posterior a la administración de hemoderivados así como al empleo de medicamentos o drogas parenterales. Los pacientes que sufren de este tipo de hepatitis generalmente son negativos para virus de hepatitis A, B, citomegalovirus y virus Epstein-Barr. Recientemente se ha identificado como responsable de esta entidad a un virus de la familia flavovirus, denominado como virus de la hepatitis C (VHC), esta entidad representa más del 90% de las hepatitis postransfusionales, aproximadamente el 50% evoluciona hacia la cronicidad y de éstas aproximadamente el 20% termina en cirrosis.

Con el presente estudio se determinó la seroprevalencia de VHC dentro de un grupo de 40 pacientes hepatópatas de diferente etiología atendidos en la Unidad de Gastroenterología del Hospital General de México, prevalencia que en nuestro medio se desconoce.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Se tiene conocimiento de la hepatitis viral desde la antigüedad. Se hace referencia a la misma en el Talmud de Babilonia y se piensa que Hipócrates ya tenía conocimiento de esta entidad denominándola "el cuarto tipo de ictericia". Es el Papa Zacarías quien informa al Arzobispo de Mainz, que la ictericia es contagiosa. Se hizo poca mención de esta patología en los años venideros hasta 1791 en que Herlitz, reporta brotes de ictericia epidémica, denominándola "icterus epidemicus" (1).

A principios de este siglo se reporta a la hepatitis como un evento ocasional, generalmente como brotes, particularmente durante épocas de guerra.

Aunque se reconoce a la hepatitis como una enfermedad epidémica, Bamberger, en 1858, propone como su etiología al proceso inflamatorio y a la obstrucción del "ostium" del conducto biliar común y no, como se evidenció posteriormente, una alteración del parénquima

hepático (1). Una década posterior, Virchow llega a la misma conclusión cuando encuentra en la autopsia de una persona finada por hepatitis, que el conducto biliar común se encontraba tapado con moco, de ahí el término de ictericia catarral (1). Hacia finales del siglo XIX se consideró probable que la hepatitis podría ser resultado de una infección del parénquima hepático, pero la consideración de que el agente infectante pudiera ser un virus surgió hasta 1918 (1). Una descripción clara entre la diferencia de la enfermedad de Weil's y la hepatitis viral fue hecha por Blumer en 1923, en donde informa 63 brotes epidémicos de hepatitis infecciosa que ocurrieron entre 1812 y 1920 en los Estados Unidos (1). Reporta la enfermedad en niños y adultos jóvenes, con un periodo de incubación de 28 días, se transmite de persona a persona, con una incidencia máxima en el otoño e invierno. Informes similares se describen en estudios llevados a cabo antes de la segunda guerra mundial en los Estados Unidos e Inglaterra (1). Su naturaleza infecciosa se corrobora durante y después de la segunda guerra mundial al administrar alimentos contaminados a voluntarios sanos (1).

Para facilitar el estudio de esta enfermedad, fue necesario desarrollar pruebas capaces de definir la presencia de daño hepático y que permitieran distinguir entre una ictericia obstructiva y una hepatocelular. Las primeras pruebas empleadas incluyeron la prueba de van de Bergh así como la determinación de urobilinógeno, la excreción de bromosulfaleína, la prueba de timol y la fosfatasa alcalina. Sin embargo la precisión diagnóstica se logra hasta 1939 en que Iversen y Roholm introducen la biopsia hepática percutánea por aspiración (1), poco tiempo después Karmen introduce la determinación de transaminasas, lo que permitió reconocer a la enfermedad asintomática (1).

El primer reporte de hepatitis transmitida por vía percutánea se debe a Lurman en 1885, observando que 191 de 1339 pescadores en un condado de Alemania desarrollaban ictericia ocho meses después de la aplicación de una vacuna contra el sarampión, vacuna obtenida de linfa humana (1). Posterior a esta publicación continuaron los reportes de hepatitis adquirida por transmisión percutánea; los primeros particularmente en personas que acudían a clínicas en donde recibían inyecciones para control de la diabetes y la sífilis (1). Posteriormente en

1942 se reporta otro brote epidémico importante en soldados estadounidenses que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla. Beeson en Estados Unidos y Williamson en La Gran Bretaña en 1943 informan por primera vez la asociación entre la transfusión de sangre o plasma y el desarrollo de hepatitis, y recomiendan no emplear sangre de personas con este antecedente (1).

Las características primordiales entre la hepatitis infecciosa (HI) y la hepatitis sérica (HS) se hicieron evidentes hacia finales de 1940 como resultado de estudios llevados a cabo en voluntarios sanos. Estos estudios definen dos enfermedades inmunológicamente diferentes, con diferentes periodos de incubación así como formas de transmisión. El virus de cada una de estas enfermedades se encuentra en la sangre durante el periodo de incubación, pero únicamente el virus de la hepatitis A (VHA) fué aislado de las heces (1).

Por muchos años estas dos entidades recibieron diferente terminología pero es hasta 1947 en que MacCallum propone los nombres de Hepatitis A y Hepatitis B, con aceptación mundial (1). A finales de 1960, tras un largo periodo de búsqueda, el Dr. Baruch Blummburg aísla

el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y su anticuerpo (1). Esto conlleva a una serie de eventos que ayudan a un mejor entendimiento de las características estructurales e inmunológicas del VHB. En 1984 se aísla y describe el VHA por Feinstone; un año posterior se aísla el virus de la hepatitis delta (VHD) y finalmente el reconocimiento de otra forma de hepatitis diferente a la hepatitis A y B y por ende designada hepatitis noA-noB. Por este descubrimiento el Dr. Blumberg recibió el premio Nobel de Medicina en 1977 (1).

HEPATITIS A

El virus de la hepatitis A (VHA), se trata de un picornavirus RNA de banda única lineal, tipo 72, tiene una distribución epidemiológica mundial, su prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en zonas socioeconómicas marginadas (2). El VHA puede detectarse mucho tiempo antes que exista aún el cuadro clínico o haya evidencia de daño hepático. La primera evidencia de infección viral es la presencia del antígeno del VHA (AgHA) detectado por inmunofluorescencia en el hígado, una o dos semanas posteriores a la infección, poco tiempo después puede ser detectado en heces o bilis mediante

radioinmunolectroforesis y coincide con la elevación de las transaminasas séricas. El AgHA se detecta en heces hasta 7 días posteriores a la presencia de bilirrubinuria y de 5 a 10 días posteriores a la ictericia. El anticuerpo se detecta al mismo tiempo que la ictericia y antes de alcanzar el pico máximo de aspartato aminotransferasa (AST). La inmunoglobulina que aumenta en la mayoría de los pacientes durante la etapa aguda es la IgM y la IgG en la etapa convaleciente. La presencia del anticuerpo indica inmunidad y resistencia a la reinfección. Recientemente se ha detectado IgA en las heces de pacientes durante la fase aguda lo que sugiere infección del epitelio intestinal durante alguna etapa de la infección. (3)

HEPATITIS B

En la actualidad sabemos que el virus de la hepatitis B es un virus de doble cadena de DNA; pertenece a la familia hepadnaviridae, tiene presentación endémica y elevada prevalencia en Africa, Europa Oriental, Asia, el Mediterráneo y Sudamérica (4). La hepatitis B aguda puede manifestarse clínicamente como una forma icterica con signos y síntomas característicos o bien como una enfermedad subclínica.

Durante el período de incubación aparece el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) en la sangre. En esta fase, la replicación viral es activa por lo que también se encuentran en sangre los marcadores llamados de replicación como son: el ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B (HBDNA), polimerasa del ácido desoxirribonucleico (DNA-polimerasa) y el antígeno "e" del virus de la hepatitis B (HBeAg). En este período se detecta la elevación progresiva de aminotransferasas: aspartato aminotransferasa (AST o TGO) y alanino aminotransferasa (ALT o TGP). Cuando la elevación de aminotransferasas alcanza su pico, la mayoría de los marcadores de replicación ya han desaparecido, permaneciendo únicamente el HBsAg, el cual habitualmente es detectado durante toda la enfermedad, para posteriormente desaparecer en la fase de convalecencia. La vida media del HBsAg es de aproximadamente 8 días, por lo que la presencia de títulos iniciales altos puede hacer que este marcador sea detectado incluso por varios meses. Ante la persistencia del HBsAg, es útil determinar la presencia del HBeAg, ya que la desaparición de este antígeno normalmente indica que, aunque lentamente, el antígeno de superficie finalmente se negativizará.

Todos los antígenos mencionados generan una respuesta de anticuerpos específicos. Así, durante la fase aguda inicial hay elevación de anticuerpos contra la fracción central del VHB (Anti-HBc) de la variedad IgM e IgG, mientras durante la fase de convalecencia la variedad IgM disminuye y la variedad IgG aumenta, para finalmente persistir por el resto de la vida como un marcador de inmunidad. El siguiente anticuerpo en aparecer es el dirigido contra el HBcAg (Anti-HBc); habitualmente su aparición coincide con la desaparición del HBcAg y este anticuerpo desaparece en los primeros meses o años posteriores a la recuperación. El anticuerpo contra el HBsAg (Anti-HBs), aparece al desaparecer el HBsAg. En aproximadamente 10% de los pacientes con hepatitis B aguda, este anticuerpo nunca es detectado a pesar que el HBsAg desaparece. Existe un período llamado de "ventana inmunológica" durante el cual, ni el HBsAg ni el AntiHBs son detectados. Durante este período el diagnóstico de hepatitis aguda se realiza mediante la determinación de Anti-HBc IgM. Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con Hepatitis B aguda evolucionan hacia las formas crónicas. Si encontramos que los marcadores serológicos no declinan al alcanzarse el pico máximo de aminotransferasas, y al contrario, los títulos permanecen elevados, podemos suponer que el paciente evoluciona

a la cronicidad. Típicamente el paciente con hepatitis B crónica persiste con AgsHB y no produce Anti-HBs, y los títulos de Anti-HBc IgM persisten elevados.

Los enfermos con hepatitis B crónica tienen desde el punto de vista serológico diferentes cursos: a) persistencia de la actividad de replicación viral con títulos altos de HBeAg, HBV- DNA y DNA polimerasa; b) persistencia de HBsAg con pérdida de la replicación viral (seroconversión de HBeAg a Anti-HBe y desaparición de HBV-DNA y la DNA polimerasa) y c) seroconversión total (HBsAg a Anti-HBs, HBeAg a Anti-HBe y desaparición de todos los marcadores de replicación) con el subsecuente desarrollo de inmunidad. (5-8)

HEPATITIS DELTA

En 1985 se identificó el virus de la hepatitis delta (VHD), virus RNA, el cual se replica únicamente en células hepáticas infectada por el virus B u otros hepadnavirus. Consiste en una banda única circular de RNA, se localiza en áreas con alta incidencia de hepatitis B y es causa frecuente de descompensación hepática en pacientes con hepatitis B crónica (10). La hepatitis delta puede manifestarse clínicamente como: coinfección (hepatitis B y D agudas simultáneas), sobreinfección (hepatitis D aguda en hepatitis B crónica), y hepatitis crónica (Hepatitis B y D crónicas). La diferenciación entre hepatitis delta aguda y crónica no es siempre fácil, por lo que frecuentemente es necesario evaluar secuencialmente los aspectos bioquímicos y serológicos, lo cual permitirá realizar un diagnóstico más preciso (10).

HEPATITIS NOA-NOB

En la década pasada, el advenimiento de pruebas serológicas para la identificación de VHA y VHB así como de otros virus capaces de infectar el hígado (como el citomegalovirus y el virus de Epstein Barr), llevó a la sospecha de la existencia de otro agente o agentes infecciosos

denominándolos virus de la hepatitis noA-noB (VHNANB). Estudios epidemiológicos ulteriores demuestran que se trata de dos tipos virales distintos: a) uno transmitido por vía entérica denominada virus de la hepatitis E; b) otro transmitido por transfusiones o virus de la Hepatitis C.

HEPATITIS E.

Este virus presenta características similares al virus de la hepatitis A. Se trata de un virus de aproximados 27-32 nm, DNA con un periodo de incubación de 22 a 60 días, presente en el agua y alimentos contaminados, es la causa principal de hepatitis viral en personas de edad media que habitan en Asia, India, Nepal, Africa y México (11). Su cuadro clínico es poco específico, más del 50% cursa con fiebre, 25% con artralgias, aunque generalmente de curso benigno, presenta una mortalidad que varía de acuerdo a los distintos reportes entre 1-12%, este índice de mortalidad aumenta en pacientes embarazadas hasta un 39% en el tercer trimestre, los cambios morfológicos presentan dos características histopatológicas: una con patrón colestásico u obstructivo observado en el 58% de los casos y el otro denominado patrón "standard"

observado en el 42% de los casos, no se ha identificado a la fecha un caso de hepatitis E crónica. El desarrollo de infección en modelos experimentales en animales así como el aislamiento del antígeno de este virus ha permitido un progreso rápido en cuanto a la identificación morfológica, biofísica y caracterización molecular de la partícula viral; con microscopía electrónica se observa que se trata de una partícula esférica, no encapsulada, con indentaciones sobre su superficie, similar a los calcivirus. Mediante tecnología recombinante se ha identificado el antígeno viral en el citoplasma de hepatocitos infectados experimentalmente, el número de los antígenos dentro del citoplasma varía notablemente, este hallazgo se presenta antes de la elevación de transaminasas séricas, estos hallazgos permiten el diseño de pruebas serológicas para la identificación del anticuerpo tanto la fracción IgM como la IgG (Anti-VHE) y su prueba confirmatoria (Western Blot). La selección de diferentes abordajes metodológicos para la prevención de la hepatitis E se determina de acuerdo a la biología del virus. Actualmente se está desarrollando una vacuna a partir de las proteínas de la cápsula viral con resultados alentadores (11).

HEPATITIS C

El virus de la hepatitis noA-noB postransfusional o virus de la hepatitis C (VHC) cuyos rasgos epidemiológicos son similares a los de la hepatitis B, presenta una distribución mundial. Se estima que la proporción mundial de personas con anticuerpos contra el virus C (Anti-VHC) es de alrededor de 10-60% (12). Estudios llevados a cabo en diferentes países proporcionan los siguientes datos: en Estados Unidos se estima que es responsable del 25% de los casos de hepatitis reconocida (13), Stevens en Nueva York calcula la prevalencia de Anti-VHC en donadores sanos en alrededor de 0.9 a 1.4%. La hepatitis es una complicación en un 5-12% de los pacientes que reciben transfusión de donadores voluntarios; aproximadamente 90% son secundarios a HNANB. Se piensa que la incidencia de esta patología ha ido en decremento desde 1986 con la implantación de pruebas alternativas como son la determinación de niveles séricos de ALT o AgHBc (14); entre 10-20% de los casos evolucionan a la fase cirrótica y un porcentaje fallece secundario a falla hepática o por complicaciones de la hipertensión portal (12). Estudios en Europa consideran que la incidencia de Anti-VHC en la población general es de 0.7%, Nishioka en Japón estima que el 1.3% de la población japonesa porta el anticuerpo (12).

Existen pocos reportes de estudios sobre la seroprevalencia de los anticuerpos en México. Estudios en León, Guanajuato y Puebla calculan la incidencia entre 0.7-2.5% en donadores sanos. Un reporte preliminar del Instituto Nacional de la Nutrición en 32 pacientes con hepatopatía crónica postransfusional encuentra un 60% de seropositividad para el anticuerpo, 80% de los pacientes analizados se encuentran ya en fase crónica (15,16). En general podemos observar que la prevalencia de Anti-VHC en los donadores voluntarios presenta variaciones geográficas importantes; es baja en el norte de Europa (0.2-0.8%), intermedia en Estados Unidos (0.4-1.0%) y más elevada en los países Mediterráneos y Japón (1.2-1.7%) (15,16).

FORMAS DE TRANSMISION DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Por otro lado, aunque la hepatitis C se identifica y caracteriza por su transmisión a través de transfusión de sangre o sus derivados, esta forma de contagio es responsable de sólo un pequeño porcentaje dentro del contexto comunitario; según una encuesta llevada a cabo por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) en Atlanta, únicamente entre el 5-10% de los casos reportados cuentan con este antecedente, cifra

similar que reporta Alter et al (5%) en un estudio llevado a cabo en 1985 (17). En otro estudio efectuado en Amsterdam, se calculó un porcentaje bajo de transmisión del VHC mediante transfusión, se estima que 1 de cada 6 unidades transfundidas (17%) se asocia con hepatopatía crónica posterior, basados en una seroprevalencia de 0.55% y un total de 2.5 millones donadores anuales, se concluye que aproximadamente 10,000 donadores serían innecesariamente rechazados (18).

El riesgo de adquirir hepatitis postransfusional difiere según el origen de la sangre existiendo mayor incidencia cuando la sangre empleada procede de donadores retribuidos. La tasa de hepatitis por 1000 unidades de sangre transfundida de este tipo de donadores es del 41%, mientras que la procedente de donadores voluntarios tiene un riesgo inferior de aproximadamente 7-10%. En Estados Unidos se propone que el riesgo de adquirir hepatitis postransfusional aumenta proporcionalmente con el número de unidades transfundidas. Cuando la sangre donada es de origen comercial, la posibilidad es del 64% si se transfunden más de 15 unidades, mientras que en España el riesgo calculado es de 6.6% en los que reciben 5 o menos unidades; 9.3% con 6-10 unidades y 24% con más de 10 unidades (19).

Un factor importante para la adquisición de este virus es el abuso de drogas IV, dependiendo de la serie analizada entre el 35-40% de los pacientes interrogados contaban con este antecedente (20). Un estudio llevado a cabo en prisioneros en una cárcel de Estados Unidos en donde se incluyeron 66 individuos con antecedente de cuando menos 80 meses de uso de drogas intravenosas (IV), 83% de los cuales resultó positivo para el Anti-VHC correlacionado con niveles séricos de ALT elevados (21).

Entre el 8-10% de los casos la única vía de adquirir el virus es a través de contacto sexual con múltiples parejas o bien dentro del contexto doméstico (22), sin embargo un estudio llevado a cabo por Everthart (18) no encontró evidencia suficiente para apoyar esta fuente de contagio, aunque este trabajo no define si los portadores tienen IgM o IgG. Diene et al en París junto con la Unidad para el Estudio de Transfusión Segura en California, informan que en efecto los familiares así como los contactos sexuales de portadores rara vez se infectan. Varios estudios llevados a cabo en homosexuales han observado que la transmisión del VHC dentro de este grupo es mucho menor en relación con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis B (VHB) en un 13 y 6% respectivamente (23). Por otro lado, en

España los anticuerpos Anti-VHC se encontraron en 8% de los individuos estudiados con HIV (24).

Respecto a la ocupación, se ha informado que en menos del 5% de los casos existe cierta relación: en un estudio realizado en 526 dentistas italianos un 6.3% resultaron positivos para el Anti-VHC, observando que la seropositividad aumenta con los años de práctica. Evaluando medidas profilácticas empleadas por el personal, únicamente el 8.6% usaba guantes y cubrebocas, el 21.4% prácticamente no empleaba medidas de protección y el 21% tenía antecedentes transfusionales, concluyendo que la presencia del VHC es de 5 a 10 veces más frecuente entre el grupo estudiado que en el donador sano (25). Sin embargo, se piensa que el VHC es menos infectante que el VHB y que para producir enfermedad se requiere de una inoculación mucho mayor que para el VHB; Hernández en un estudio llevado a cabo en Barcelona en el que fueron seguidos 31 personas del área de Salud que sufrieron punción accidental con aguja o material contaminado con suero de pacientes Anti-VHC positivos; el seguimiento a los 0-3-6 y 12 meses resultó negativo para Anti-VHC (26).

Una prevalencia elevada de Anti-VHC se reporta en un 60-80% o más de pacientes hemofílicos y en 60-70% de los pacientes con hepatitis crónica activa o cirrosis con antecedentes transfusionales; también se observa en 38% de los pacientes con cirrosis biliar primaria, alcohólica y criptogénica y en pacientes sometidos a trasplante renal (27,28,29). No hay evidencia que apoye su transmisión por aire, comida o bebidas; se desconoce la factibilidad de transmisión por artrópodos (31).

Existe información limitada sobre su posible transmisión transplacentaria durante el primer trimestre, reportes durante el segundo trimestre suponen que el virus no afecta al producto, sin embargo la adquisición durante el tercer trimestre si ocasiona alteraciones bioquímicas en el producto, estas alteraciones persisten durante los primeros meses de vida del producto, no se sabe a la fecha si estos niños se convertirán en portadores crónicos, además, no se reporta un cuadro clínico específico.

La transmisión perinatal o durante la infancia temprana no parece tener importancia, información aportada por Nishioka que estudió a un grupo de niños comprendido entre los 0 a 16 años que

conviven con adultos Anti-VHC positivos, sin definir seropositividad entre los mismos (30). Fournety, en Barcelona, analizando a neonatos de madres VIH y Anti-VHC positivas encontró que al nacimiento todos los bebés fueron VHC positivos, un seguimiento de los niños a los 6 meses de edad mostró que sus títulos de anticuerpos habían descendido a 0. Thaler en San Francisco encuentra al VHC mediante reacción de polimerasas en cadena en el suero de neonatos de madres positivas, sugiriendo que sí existe la posibilidad de transmisión transplacentaria particularmente en pacientes inmunosuprimidos (30,31). Dentro del grupo de pacientes con hepatitis esporádica o comunitaria, aproximadamente 50% son Anti-VHC dentro de las primeras 6 semanas posteriores al inicio de la enfermedad, otro 40% se detecta hasta el sexto mes (Alter MJ, información no publicada), por lo que deberá llevarse un seguimiento hasta por seis meses en pacientes sospechosos de poseer la enfermedad, con el fin de hacer un diagnóstico correcto. Los pacientes que no seroconvierten pueden estar infectados con un segundo agente del VHNANB (31), etiología no viral o bien una respuesta inmune inadecuada, aunque sin detectar los anticuerpos por los medios diagnósticos disponibles (31).

El CDC estima que se dan 150,000 casos de personas con hepatitis anualmente en los E.U., de los cuales los anticuerpos no pueden detectarse por los medios diagnósticos disponibles, únicamente 7500 a 15,000 son resultado de transfusiones. De todos los infectados, 75,000 pueden presentar evidencia bioquímica de daño hepático crónico; de éstos, 15,000 evolucionan a hepatitis crónica activa o a cirrosis. Además 25,000 personas mueren anualmente por enfermedad hepática crónica o cirrosis, menos de la mitad asociado a etilismo crónico (32). En los Estados Unidos existen cuando menos 170,000 casos de hepatitis noA-noB; éstos generan 85,000 casos de hepatitis crónica en forma anual, la evolución de esta patología es lenta, y hasta la cirrosis en los que la portan es bien tolerada. Con el tiempo y particularmente en presencia de cofactores tales como la inmunosupresión y el alcoholismo, la descompensación es un evento inevitable. En Japón, el anticuerpo Anti-VHC puede detectarse en 76% de los pacientes con carcinoma hepatocelular, se piensa que el VHC es 4 veces más importante como factor etiológico para el hepatocarcinoma que el VHB (30-33).

MORFOLOGIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El virus de la hepatitis C es un virus que ha sido clonado más nunca visualizado, se trata de un pequeño virus entre 30-60 nm de diámetro, provisto de una cubierta lipídica, sensible al cloroformo, se asemeja a un flavivirus que pertenece a la familia de los arbovirus, grupo en el que están incluidos los virus del Dengue y de la Fiebre amarilla (30).

El genoma del VHC consiste en una cadena sencilla de RNA de 10,000 nucleótidos de longitud, constituida por 3,010 poliproteínas, de donde se derivan las proteínas virales. La porción 5' terminal exhibe un 50% de homología con la región correspondiente de los pestivirus; a nivel de la secuencia de aminoácidos, existe poca homología con la helicasa de la porción no estructural de los pestivirus y en menor grado, con la helicasa de los falivirus. Esto sugiere que el VHC es un agente único que se acerca más a la familia pestivirus que "falviridae". El genoma puede subdividirse en una parte estructural localizada hacia la región 5' que codifica a las proteínas que conforman a la cápsula viral y una porción no estructural localizada hacia la región 3' que codifica a las proteínas restantes, existe una porción no traducida en la porción 5', que

se conserva entre las diferentes cepas. El primer producto de las poliproteínas es una proteína no glicosilada de la nucleocápside denominada C, que forma un complejo con el RNA genómico para formar la nucleocápside; adyacentes existen dos dominios, E1S y E2NS1, que aparentemente codifican 2 proteínas glicosiladas de la cápsula, gp33 y gp72. El E1S y E2NS1 codifican asimismo 2 proteínas que pueden estar presentes sobre la superficie de células infectadas y actúan como determinantes antigénicos importantes. Las proteínas no estructurales codificadas por la región NS2 y NS5 incluyen: helicasa, proteasa y polimerasas. La región de la nucleocápside parece conservarse dentro de los diferentes islotes obtenidos hasta el momento. Dentro de los virus VHNANB parece factible que existan diferentes islotes que tienden a variar dentro del genoma más que otras formas virales, dado la heterogeneidad dentro de las diferentes cepas existe un alto grado de reacción cruzada; en Japón se han descrito 3 variaciones dentro de la porción estructural denominadas HCJ1, HCJ4 y JH1. En virtud de los distintos genotipos, es difícil la producción de una vacuna (30).

La región estructural se divide en dos porciones, el core y la cápsula, el límite entre la cápsula y la primera porción no estructural se

designa como NS1 y codifica las proteínas relacionadas con la porción estructural como la glucoproteína gp72, la región no estructural consta de 5 partes: NS1, NS2, NS3, NS4 y NS5 y es a partir de esta última porción que se aisló la primera clona, replicándola en levaduras mediante una enzima de superóxido de dismutasa, el antígeno resultante se conoce como C100-3 y se expresa a través del genoma que se sobrepone entre NS3 y NS4, el antígeno 5-1-1 forma parte del C100-3.

Recientemente nuevos antígenos se han clonado, tanto de la región estructural como de la no estructural como son el C33c, C22-3, el antígeno C200 es una combinación del C100-3 y el C33c (30).

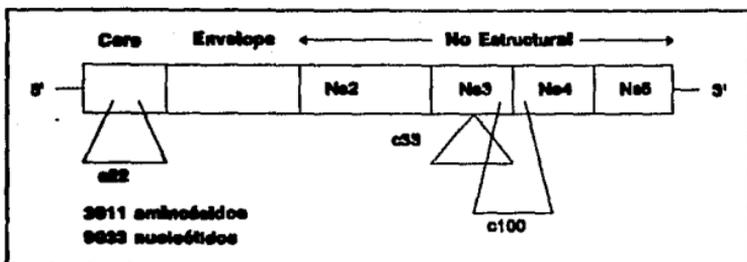


Figura 1 Estructura del genoma del VHC

CUADRO CLINICO DE LA HEPATITIS C

El cuadro clínico es indistinguible de otras formas de hepatitis. La forma aguda presenta un amplio espectro clínico desde una presentación asintomática, subclínica o bien sintomática, en forma variable puede iniciarse con una fase preictérica durante dos o más semanas caracterizada por artralgias, erupción cutánea con pápulas o papulovesículas con o sin prurito sobre el tronco y cara externa de brazos, se presenta fiebre en forma ocasional, entre 20-30% presentan ictericia y hepatalgia, generalmente es autolimitada; el tiempo de incubación promedio desde la transfusión y las primeras alteraciones

bioquímicas hepáticas (generalmente la ALT elevada) se encuentra entre el lapso estimado para la hepatitis A y B; en el 94% de los casos abarca entre 5 y 10 semanas, sin embargo se reportan casos en los que el tiempo de incubación es hasta de 2 semanas posteriores a la administración del factor VIII o IX el proceso puede prolongarse hasta 26 semanas (37-40). Esta diversidad tan amplia en los períodos de incubación puede ser secundaria a diferentes agentes infectantes, diversas dosis infectantes u otros factores aún no reconocidos (39).

No es posible distinguir clínicamente a la hepatitis aguda ocasionada por el virus C, de la hepatitis A o B. Aproximadamente un tercio de los casos presentan con posterioridad a una transfusión elevación de ALT > 800 UI, en menos del 10% los valores no superan las 1000 UI, en casos raros puede ser fulminante. La hepatitis crónica es una secuela común, persistiendo con pruebas funcionales hepáticas alteradas por más de un año entre el 10-60% de los casos (38,40); en 30-80% de los casos evolucionan a hepatitis crónica activa según biopsias de casos de pacientes con hepatitis crónica postransfusional, se observa cirrosis en casos ocasionales. No está bien determinado por cuánto tiempo persiste la hepatitis crónica, pero las alteraciones bioquímicas se resuelven entre

1 y 3 años posteriores a la infección en pocos pacientes. El riesgo de desarrollar hepatopatía crónica se correlaciona con la severidad del cuadro agudo.

La hepatitis C no relacionada con transfusiones tiene una evolución diferente, generalmente no presenta secuelas de cronicidad. La viremia ocurre durante el período de incubación y precede a la elevación de ALT cuando menos por 12 días. Los niveles de ALT y bilirrubinas son menores comparados con los hallados para la hepatitis B, los picos máximos de ALT y AST son menores que en otros tipos de hepatitis, en raros casos pueden estar dramáticamente elevadas. Las fluctuaciones episódicas son frecuentes pero no es un fenómeno universal; este patrón bifásico refleja únicamente los episodios de necrosis hepática, atribuida a alteraciones en la interacción del sistema inmune con los hepatocitos infectados, pudiendo continuar por meses o años (40). Estudios hematológicos no aportan datos de interés durante el curso de la enfermedad, en casos raros puede cursar con anemia aplásica durante el período de convalecencia.

PRUEBAS DE DETECCION DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La ausencia de criterios para reconocer portadores de este virus ha tenido como consecuencia una incidencia alta de hepatitis C. En la utilización de pruebas indirectas para identificar portadores del VHNANB, estudiando a donadores voluntarios en donde se encontró una prevalencia de Anti-VHC positivo en 0.6%, de éstas, se averiguó que el 71% no tenían evidencia de otro marcador como ALT o Anti-HBc, el 12.7% tenían ALT elevada, 7.3% Anti-HBc positivo y 9.1% presentaban ambos marcadores (41). Con estas pruebas alternativas únicamente se logra reducir en un 30% la incidencia de hepatitis postransfusional; con estas medidas se calcula una pérdida de 1-5% de donantes en E.U., pero en los países con alta incidencia de VHB tales como el Mediterráneo, la exclusión de donantes Anti-HBc positivos elimina a un gran número de donantes que no son contagiosos (42).

Sin embargo se han detectado un número importante de falsos positivos con esta prueba, McFarlane estudiando a un grupo de pacientes con hemofilia reporta un 82% de Anti-VHC positivo, consecuencia de transfusiones repetidas de factores de coagulación, esta prevalencia alta fue observada en pacientes con transaminasas elevadas en forma

persistente (93%) e intermitente (90%) y únicamente en 63% de los pacientes con niveles de transaminasas persistentemente normales. En los pacientes con niveles de transaminasas elevadas la presencia de anticuerpos Anti-VHC se considera como un marcador para infección persistente por virus noA-noB, se sugiere que la presencia del marcador es secundario a niveles elevados de IgG, consecutiva a transfusiones de factores de coagulación o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (42,43).

Otro grupo de pacientes en que se reporta una alta prevalencia de Anti-VHC es dentro del grupo de pacientes con factor reumatoide positivo, sin factores de riesgo y con niveles de transaminasas normales, considerando que pacientes con patología autoinmune sin evidencia de daño hepático y con Anti-VHC positivo deben tomarse con reserva (43).

Además de lo anteriormente descrito, también se considera como probable causa de falsas positivas en pacientes con hepatitis crónica asociada a hemotransfusión la presencia de anticuerpos de baja avidéz-no específico, dichos anticuerpos pueden reaccionar con el sustrato de superóxido de dismutasa presente en este reactivo, esto puede evitarse si

se realiza lavados con 8 mol/l de urea que disocia la unión débil del anticuerpo de baja avidéz con el antígeno, en base a esto se recomienda que en hepatitis crónicas se realicen pruebas de confirmación, neutralización o bien lavados con ureasa para minimizar las falsas positivas (53-56).

Un número importante de autores reportan falsas positivas con la prueba de ELISA en pacientes con hepatitis crónica autoinmune, la mayoría de estos pacientes cursan con niveles elevados de IgG, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimicrosomal hepático-renal (anti-LKM), autoanticuerpos contra lipoproteínas específicas hepáticas o bien receptores para asialoglycoproteínas hepáticas, se observa una estrecha relación entre la presencia de Anti-VHC positivo y la fase activa de la enfermedad cuando existen niveles elevados de IgG, la mayoría de los pacientes seroconvierten en forma espontánea o bien dentro de las primeras semanas o meses posteriores al inicio del tratamiento con inmunosupresores, es importante tomar en cuenta la posibilidad de falsas positivas dentro del grupo de pacientes con hepatitis crónica autoinmune ya que existe la posibilidad

de tratamiento inadecuado con interferon en lugar de corticosteroides, en estos casos es primordial realizar pruebas confirmatorias (56,57).

1) INMOVILIZACION DE C 100-3:

Las pruebas originales para detectar el anticuerpo descrito por Houghton se basan en la detección de una proteína no estructural C100-3, codificada por la región NS- y NS4, sin embargo esta prueba de ELISA tiene un gran número de falsos positivos principalmente en pacientes con hepatitis autoinmune con niveles séricos elevados de globulinas. La presencia del anticuerpo se asocia estrechamente con la enfermedad aguda con o sin terapia inmunosupresora, la correlación estrecha entre las densidades ópticas y los niveles séricos de IgG sugieren que este método diagnóstico únicamente detecta niveles séricos de IgG, resultando en falsos positivos; otra causa posible es la presencia de autoanticuerpos que den reacción cruzada con el antígeno empleado en esta prueba o bien a un componente que se adhiere a la fase sólida del IgG (43); la prueba de ELISA detectó 93% de los pacientes con hepatitis aguda y un 91% en fase crónica. La detección del anticuerpo IgG basado en la inmovilización del C100-3 en fase sólida no implica infección.

actual o replicación viral y no se correlaciona con el curso de la enfermedad por lo que no se puede tomar como factor pronóstico.

2) PRUEBA DE RIBA 1:

Las siguientes pruebas de radioinmunoensayo empleadas (RIBA-1) que incluyen al epítotope 5-1-1 y a la superóxido de dismutasa como antígeno control, excluyen algunos resultados falsos obtenidos con el método previo pero su costo elevado limita su uso rutinario.

3) RIBA 2:

Georgeo Kuo describe una prueba de segunda generación (RIBA-2) que incluye a dos proteínas virales C3 y C33c a partir de NS3 y C22s, que actualmente se encuentra en fase experimental; este método pudiera ser útil para el diagnóstico de enfermedad aguda ya que el método de ELISA detecta anticuerpos evidentes entre 4 a 6 meses después de adquirir la infección. El antígeno dirigido a la fracción C33c incluido en el RIBA-2, aparece en forma temprana, generalmente a las once semanas posterior a la infección (30,44); después de un cuadro clínico la prueba de ELISA detectó 46% de los casos, RIBA detectó el 60%. Con esta prueba se calculó un riesgo de 3.6% de HNANB (44-47).

4) POLIMERASAS EN CADENA:

Patrizia Forci et al del Instituto Nacional de la Salud en Italia reportan los primeros resultados con reacciones de polimerasa en cadena, empleando la región NS4, los 5 pacientes con hepatitis postransfusional estudiados fueron Anti-VHC positivos, así como a los 4 chimpancés a los que se contaminó con el suero de los pacientes en estudio. La positividad para el RNA del VHC se presentó entre 1 y 2 semanas posterior a la transfusión y persistió positivo hasta por 10 a 12 años, mientras permanecía positiva la detección del anticuerpo sérico. (30)

5) INMUNOFLUORESCENCIA:

K. Krawczynski et al del Centro de Enfermedades Transmisibles en Atlanta, empleando antígenos policlonales Anti-VHC detectó al antígeno core del virus mediante inmunofluorescencia en el citoplasma de hepatocitos infectados tanto en pacientes como en chimpancés. El AgHC fluorescente no se relaciona con el Anti-VHC (C100-1). En chimpancés infectados, la infectividad sérica se correlaciona con la presencia del antígeno en el hígado. Anti- HcAg se hace evidente

después de que se detecta el HcAg en el hígado y antes de que el Anti-C100 sea positivo en sangre. (30)

6) INMUNOPEROXIDASA:

Infantolino et al demostraron mediante inmunoperoxidasa VHC relacionado con antígenos en muestras de biopsias hepáticas empleando títulos elevados de Anti-C100 IgG policlonal separado de suero humano Anti-VHC y anticuerpos Anti-C100 de conejo, método aún en estudio (30).

FALTA DE SEROCONVERSION:

Existen numerosas explicaciones en cuanto a por qué en ocasiones no se observa seroconversión en pacientes con alta sospecha de hepatitis C:

1. Diagnóstico erróneo y elevación de ALT transitoria secundario a proceso no viral o a un virus hepatotrópico.
2. Muestra inadecuada o toma de la muestra durante el período ventana.
3. Forma críptica de hepatitis B. Esta se descarta detectando DNA del virus de la hepatitis B en hígado y suero.

4. Un tipo de VHNANB aún no detectado
5. Respuesta inmune no detectada por métodos de primera generación.
 Esto puede minimizarse con pruebas de reacción de polimerasas en cadena y técnicas de hibridación (30).

Recientemente se logró la detección de IgM. Esta fracción aparece de una a cuatro semanas posteriores al inicio de los síntomas con un promedio de 1.4 semanas y permanece positivo entre 6 meses a 2 años, no refleja necrosis celular (47) desaparece en pacientes con enfermedad autolimitada, pero permanece detectable en aquellos pacientes que evolucionan a la fase crónica, los títulos no correlacionan con la severidad y no necesariamente implican replicación; mientras que la IgG permanece positiva independientemente de la evolución de la enfermedad (47). Cierta número de autores reporta una alta incidencia de seropositividad en dos grupos de pacientes con hepatopatía crónica, en aquellos secundario a daño por alcohol y el correspondiente a hepatitis crónica autoinmune (48-51).

Es sabido que el alcohólico padece formas crónicas de VHB, el abuso concomitante de drogas intravenosas o exposición previa a

productos sanguíneos, aún en pacientes sin antecedentes de importancia se asume que puede ser secundario a una infección esporádica y que sea la infección viral más que el alcohol el agente causal primordial del daño hepático (52). A la fecha se ha visto mejor respuesta al tratamiento cuando los pacientes con cirrosis crónica activa tienen los anticuerpos antinucleares negativos (52).

Por otro lado empleando la prueba de ELISA existen falsas positivas en pacientes con Hemofilia en 8%, y en 96% de quienes tiene Artritis Reumatoide y Paraproteinemias. Especulaciones de su posible causa van desde la presencia en suero de anticuerpos de baja especificidad o bien anticuerpos contra proteínas bacterianas (53-56).

Estudios de Anti-VHC positivo en pacientes con carcinoma hepatocelular en Italia y España muestran una prevalencia que varía entre el 65 y 75%, existiendo una relación entre cirrosis alcohólica y carcinoma hepatocelular en un 76% comparado con un 38% de los efectos de cirrosis alcohólica sin neoplasia; concluyendo que el virus puede ser un factor clave en el desarrollo del cáncer primario de las células hepáticas en pacientes con cirrosis alcohólica básicamente (57,58).

HISTOPATOLOGIA

El virus de la hepatitis C no es directamente citopático. Estudios experimentales en donde el suero del paciente infectado con transaminasas séricas normales produjo enfermedad en chimpancés, pudieran ser indicativos de que la presencia per se del virus no es suficiente para producir daño hepático y que mecanismos inmunológicos deben desempeñar un papel importante (52).

Los linfocitos T8 cooperadores son las células mononucleares que predominan (52). El infiltrado puede ser mínimo en algunos casos predominando dentro del sinusoides formando folículos; con microscopía de luz no es posible hacer una diferenciación entre las diversas formas de hepatitis, tampoco por microscopía electrónica. La hepatitis por virus C presenta diversos patrones histológicos semejantes a la hepatitis B con predominio de globos hialinos, de células claras o con patrón tóxico de células gigantes, con lesión a los conductos biliares; estos hallazgos pueden presentarse en hepatitis aguda o crónica, los dos últimos son más frecuentes en la forma crónica.

A) PATRON DE GLOBO HIALINO

En caso de predominio de globo hialino los hepatocitos muestran hialinización total o parcial del citoplasma y núcleos picnóticos, esta alteración se encuentra en cualquier parte del lobulillo, los hepatocitos presentan forma estrellada o romboidal, esteatosis moderada y éstos no son hallazgos exclusivos, aunque son más frecuentes en la hepatitis C que en la A o B. En estos últimos casos no hay células inflamatorias lo que sugiere que tiene un efecto citopático directo (59).

B) PATRON DE CELULAS CLARAS

El patrón de células claras se caracteriza por la presencia de hepatocitos globoides con citoplasma vacuolado de aspecto microvesicular y membrana celular bien definida entre las células claras existen hepatocitos eosinófilos, romboides o estrellados.

C) PATRON DE CELULAS GIGANTES

El hallazgo de hepatocitos gigantes multinucleados (más de 10 núcleos) se ha asociado a cambios histológicos en hepatitis crónica en adultos.

D) PATRON DE LESION DE CONDUCTILLOS BILIARES

Cuando hay lesión a los conductos biliares están afectados primordialmente los conductos interlobulillares pequeños y con menor frecuencia los conductos septales, las alteraciones segmentarias se localizan primordialmente en toda la circunferencia, las células de los conductos están aumentadas de tamaño, son redondas y poligonales con núcleos de varios tamaños, el epitelio puede mostrar estratificación con 4 a 6 hileras celulares con reducción de la luz del conducto, se acompaña de intensa inflamación por linfocitos y células plasmáticas en los espacios porta, con formación de folículos linfoides con centro germinativo, aspecto designado como Colangitis Linfoide por Ludwig et al (59).

En contraste con la hepatitis A y B, el dato constante en HNANB es la ausencia de plicomorfismo hepatocelular y variación en el tamaño de los núcleos (59).

PREVENCION

Las medidas preventivas para la hepatitis C tienen una mayor eficacia si se enfocan a mejorar las medidas ambientales. Numerosos estudios doble ciego han sido llevados a cabo para analizar la eficacia de la inmunoglobulina sérica para prevenir este tipo de hepatitis, en 2 estudios no se observó protección; el mejor efecto fué la disminución de la incidencia de casos de ictericia; posiblemente también se haya logrado prevenir la infección y la progresión de la enfermedad a formas crónicas. Aunque la inmunización pasiva aún requiere de mayores estudios para valorar su valor preventivo en otras formas de transmisión como a través de punción directa, laceración de la piel o exposición a través de membranas mucosas, por el momento se sugiere seguir con los mismos lineamientos que para la hepatitis B (60).

Aún no se ha llegado a una conclusión general en cuanto al empleo de inmunoglobulina sérica para prevenir la hepatitis C, aparentemente puede ofrecer cierto grado de protección, aunque su costo y su disponibilidad limitada dificulta su empleo en todos los casos de

transfusión; algunos autores sugieren su aplicación en aquellos pacientes que reciban 3 o más unidades de sangre (61).

Los pacientes identificados como portadores de hepatitis C crónica deberán ser considerados para vigilancia y seguimiento periódico y potencialmente para recibir tratamiento. Todo paciente considerado como candidato deberá tener un seguimiento de laboratorio de por lo menos 6 meses que permita asegurar la naturaleza crónica del padecimiento. Idealmente el enfermo deberá ser positivo para los Anti-VHC y la prueba confirmatoria. Será útil contar con una biopsia hepática reciente lo cual permitirá una evaluación integral y ayudará a evaluar la respuesta terapéutica.

TRATAMIENTO

De los diferentes tratamientos antivirales existentes, la terapéutica con interferón es la que ha producido los resultados más alentadores. Los interferones alfa, beta y gamma, son sustancias con capacidad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa que son naturalmente producidos por diferentes células del cuerpo y que

aparentemente dejan de ser elaborados en cantidades útiles ante la presencia de hepatitis virales crónicas. (61-63)

De las diferentes variedades de interferón descritas, el interferón alfa-2b ha sido el que ha mostrado los mejores resultados en el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C. Los enfermos tratados exitosamente tienen una disminución en la replicación viral, normalización en las alteraciones de la función hepática y mejoría histológica. Lo anterior sugiere, que el tratamiento con interferón alfa-2b puede alterar la historia natural de la enfermedad y así evitar la evolución a la cirrosis hepática.

Los esquemas empleados son los siguientes:

- a) 3 millones SC 3 veces por semana durante 36 semanas.
- b) 2 millones SC 3 veces por semana durante 6 meses
- c) 1 millón SC 3 veces por semana durante 24 semanas.

Los efectos colaterales más comunes son: síndrome gripal, cefalea, hiporexia, fiebre, depresión y mialgias. Normalmente estos efectos

pueden ser controlados con analgésicos comunes y sólo en algunos casos será necesario suspender el tratamiento. (61-63)

La suspensión del tratamiento con interferón suele producir recaídas. La recaída se presenta de 4 a 8 semanas posteriores a la interrupción del medicamento y se caracteriza por nueva elevación de transaminasas y aparición de la sintomatología, habitualmente se logra nueva remisión al reiniciar el tratamiento con interferón (61-63).

JUSTIFICACION

En nuestro medio se desconoce la prevalencia de las hepatopatías postransfusionales, así como el porcentaje de pacientes seropositivos con anticuerpos contra el VHC entre los pacientes con hepatopatía crónica y aguda.

El conocer estos datos podría permitir la introducción de medidas adecuadas de prevención y control de esta enfermedad, al orientar la investigación posterior sobre los puntos más importantes que permitan mejorar las medidas preventivas, el pronóstico y tratamiento de la hepatitis C.

OBJETIVO

- 1) Conocer la seroprevalencia de Anti-VHC dentro de un grupo de hepatópatas agudos y crónicos de diversa etiología.**

HIPOTESIS

Debido a que se trata de un estudio descriptivo, observacional y exploratorio, consideramos que no es necesario establecer una hipótesis a priori, sino que esperamos que este estudio sirva para generar hipótesis de estudios en el futuro.

MATERIAL Y METODOS

Dentro de éste estudio quedaron incluidos todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Gastroenterología del Hospital General de México para su atención médica, con diagnóstico de hepatopatía en estudio durante el periodo comprendido entre diciembre de 1991 y septiembre de 1992.

Tamaño de la muestra:

Se calculó una prevalencia de seropositivos anti-VHC del 80% dentro de la población de hepatópatas en general. Se determinó con una precisión del 10% y una certeza del 95% la prevalencia en la población; Se consideró que se requerían un total de 51 pacientes para determinar la prevalencia de seropositividad de Anti-VHC en un grupo de hepatópatas en el hospital.

El tamaño de muestra se calculó con una modificación de la fórmula basada en una aproximación normal (66):

en donde

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{\pi(1-\pi)}}{e} \right]^2$$

α es el nivel de confianza deseado

π es una estimación a priori y burda de la proporción deseada

e es el máximo error que se desea cometer en la estimación

n es el tamaño de muestra.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

1. Consentimiento para su estudio por escrito.
2. De ambos sexos.
3. Grupos de edad comprendidos entre 16 a 80 años.
4. Con diagnóstico de enfermedad hepática en estudio.

Criterios de Exclusión:

- 1. Falla orgánica múltiple.**
- 2. Embarazo.**
- 3. Insuficiencia Cardíaca Congestiva.**
- 4. Ascitis.**
- 5. Encefalopatía de cualquier grado.**
- 6. Sangrado activo a cualquier nivel.**
- 7. Infarto agudo al miocardio.**
- 8. Que no acepte participar en el estudio.**

Criterios de Eliminación:

- 1. Imposibilidad para corregir los tiempos de coagulación que contraindique la toma de biopsia hepática.**

Nota: En caso de fallecimiento se procederá a tomar la biopsia postmortem dentro de las primeras 2 horas del fallecimiento considerándose apto para el estudio.

Procedimiento:

1. Una vez internado el paciente se procedió a realizar una historia clínica completa así como una encuesta previamente elaborada (Formato 1).

2. Se tomaron 20 ml de sangre en tubos vacutainer con silicón para separar suero, posteriormente se centrifugaron 10 ml a 2000 rpm durante 15 minutos y el suero sobrenadante fue guardado en viales de 0.5 ml a una temperatura de -20 °C con el fin de determinar VHA, VHB, VHC y VIH en caso de considerarse necesario; los 10 ml restantes se enviaron a laboratorios centrales para la realización de pruebas de funcionamiento hepático completo incluyendo proteínas totales, globulina, albúmina, TGO, TGP, bilirrubinas totales, BD, BI y fosfatasa alcalina, además de tiempos de coagulación, fibrinógeno y lisis de euglobulinas.

3. Si los tiempos de coagulación no se encontraban alterados se procedió a tomar una biopsia hepática con aguja de trucut y el material obtenido se envió al Servicio de Anatomía Patológica

para su estudio histopatológico, en caso de que aquellos se encontrasen alterados previa valoración por el servicio de Hematología y corrección de los tiempos y lisis de euglobulinas se procedió a la realización de la biopsia.

4. Todos los datos del estudio se registraron en el formato anexo conforme fueron obtenidos.

5. Se empleó el Kit para detección del virus de la hepatitis C de segunda generación de laboratorios Abbott que consiste en una prueba de radioinmunoensayo que detecta la proteína viral C 100-3, C 33 y la fracción core, dicha prueba tiene una especificidad del 99.5% y una sensibilidad del 99.7%.

DEFINICION DE VARIABLES

Edad: En años

Sexo: Hombres, mujeres

Drogadicción: Adicción a cualquier fármaco, agente químico ya sea ingerido o inyectado que altere su estado biopsicosocial.

Alcoholismo: La necesidad de alcohol para un funcionamiento adecuado aunado a un consumo importante ocasional y la continuación de ingesta de bebidas alcohólicas a pesar de problemas de tipo social u ocupacional.

Quirúrgicos: Cualquier procedimiento quirúrgico a que haya sido sometido el paciente

Contacto con ictericos: Haya existido contacto estrecho con alguna persona que cursara con ictericia, sobre todo si fue diagnosticado como hepatitis.

Manejo de sangre secreciones o material contaminado: Personal que trabaja en laboratorios, bancos de sangre, etc, y que está en contacto directo con el material potencialmente contaminante.

El diagnóstico histopatológico se basó en los criterios ya establecidos (73-75):

a) **Hepatitis viral aguda:** Arquitectura lobulillar normal, con lesión de cada uno de los lobulillos, predominio de daño hepatocelular en la vecindad de la vena eferente, necrosis de células aisladas, infiltración de células mononucleares en espacios porta y parénquima con proliferación de células sinusoidales y regeneración; los hepatocitos presentan degeneración hidrópica vacuolar o globoide con degeneración hialina, células de Kupffer se encuentran aumentados en número y presentan fagocitosis.

b) Hepatitis fulminante: Destrucción de los hepatocitos de la porción central y una zona media de el lobulillo (necrosis subtotal o submasiva) o bien desaparición de los hepatocitos de todo el lobulillo (necrosis total o masiva), en ambos casos todo el lobulillo está uniformemente afectado, la principal alteración es la necrosis hepatocelular, puede haber colestasis, infiltración de mononucleares en espacios porta, macrófagos que contienen lipofucsina y hemosiderina, el número de macrófagos está en proporción de la magnitud de la necrosis.

c) Hepatitis crónica persistente: Infiltración de mononucleares en los espacios porta sin destrucción de la placa limitante, la arquitectura normal de el órgano está conservada.

d) Hepatitis crónica activa: Lesión que presenta inflamación crónica y fibrosis, secundaria a diversas causas con amplia gama de cuadros histológicos con característica común la destrucción de la placa limitante, infiltración inflamatoria en los espacio porta que se entiende en el parénquima vecino y ocasiona destrucción parcial

o total de la placa limitante básicamente a partir de linfocitos y células plasmáticas.

e) Hepatitis alcohólica: Hígado graso, vesículas grandes en la zona central y media, hepatocitos edematizados con citoplasma granular de núcleo pequeño e hipercromático, también se observa cuerpos hialinos de inclusión intracitoplásmica (Mallory), fibrosis pericelular en la zona 3, fibras colágenas perisinusal y en el espacio de Disse, flebitis linfocítica así como nódulos de regeneración.

f) Cirrosis:

Micronodular: Los nódulos regenerativos miden menos de 3 mm de diámetro, su tamaño tiende a ser generalmente uniforme y se extiende por ambos lóbulos, los tabiques de tejido conectivo suelen ser gruesos e irregular.

Macronodular: los nódulos regenerativos miden más de 3 mm de diámetro pero varían considerablemente, de los delgados espacios porta pueden nacer tabiques de tejido conjuntivo que rodean

conglomerados de hepatocitos, los cordones de hepatocitos crecen en configuración anormal, hay disminución de venas eferentes.

Mixta. Cirrosis biliar primaria: conductos biliares están rodeados de infiltración por células granulomatosas que contienen histiocitos, células plasmáticas y linfocitos, con formación de células epitelioides gigantes y granulomas verdaderos, conforme progresa la destrucción de los conductos biliares pequeños y medianos, en los espacio porta proliferan nuevos conductillos biliares (E 2), con deformación cicatrizal de los espacios porta (E 3) y finalmente fibrosis entre dichos espacios con formación de nódulos regenerativos y cirrosis biliar (E 4).

g) Neoplásicos: Primarios o secundarios.

ANALISIS ESTADISTICO

a) Estadísticas descriptivas

Análisis descriptivo de las frecuencias de seropositividad de VHC por grupo de riesgo. Se estima la prevalencia de seropositividad a VHC por máxima verosimilitud y su correspondiente intervalo del 95% de confianza (IC95%) usando el método exacto (67).

Se calculan medias e IC95% para variables continuas, por grupo de seropositividad. Para factores de riesgo, manifestaciones clínicas y variables discretas en general, se muestran las distribuciones por grupo.

b) Análisis univariados sobre seropositividad a VHC

La fuerza de asociación de factores de riesgo (binarios) y seropositividad a VHC se estima por medio de razones de momios (OR) de las tablas de contingencia de 2x2 que se formen; los IC95% se calculan de acuerdo al método de Cornfield (68); se suma 0.5 a cada celda tanto para permitir el cálculo del estimador en todos los casos como para reducir el sesgo del estimado del error estándar (69). Esta misma

metodología se emplea para evaluar la asociación entre manifestaciones clínicas y seropositividad a VHC. La significancia estadística de la asociación se determina usando la prueba exacta de Fisher.

Las diferencias entre grupos seropositivos y seronegativos a VHC para variables de laboratorio y edad se evalúan usando pruebas de t no pareadas bajo el supuesto de normalidad; este supuesto se verifica usando la prueba de bondad de ajuste de Anderson-Darling (70). Bajo no normalidad, se utiliza la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

c) Análisis multivariados sobre seropositividad a VHC

Se utilizan modelos loglineales para determinar interacciones significativas entre los potenciales factores de riesgo (71); las interacciones se utilizan para construir un modelo de regresión logística para evaluar el efecto de los factores de riesgo sobre la presencia de VHC; la selección final de variables se realiza con métodos de stepwise. La adecuación del modelo a los datos se evalúa con la prueba de Bondad de Ajuste de χ^2 ; las variables de diseño se eligen de forma parcial (72).

d) Programas de Análisis.

La mayoría de los análisis se efectuaron usando el sistema BMDP versión PC-1987 (BMDP Statistical Software, UCLA).

CONSIDERACIONES ETICAS

En vista de que el protocolo al que va a ser sometido el paciente es parte del procedimiento rutinario para su diagnóstico, se le informará en forma verbal en cuanto a la estrategia diagnóstica a seguir y se le explicará que una toma de 10 ml de sangre va a ser empleada para la determinación de anticuerpos contra hepatitis, se solicitará hoja de consentimiento firmada por el responsable.

RESULTADOS

Cuarenta pacientes (31 femeninos y 9 masculinos) fueron estudiados. La edad promedio se estimó en 46.45; IC95% (41.59,51.31). Dieciocho sujetos (45%) resultaron seropositivos a VHC; IC95% (0.0.3146,1.0000).

El análisis de las variables continuas (edad, tiempo de alcoholismo y variables de laboratorio) no reveló diferencias estadísticas entre los subgrupos VHC y NoVHC. La Tabla 1 muestra IC95% por grupo de seroconversión para las variables continuas.

La asociación de factores de riesgo en la prevalencia de VHC se muestra en la Tabla 2. El único factor de riesgo significativo para la seropositividad de VHC fue hemotransfusión ($p=0.0073$); la asociación se estimó con $OR=7.22$, y su correspondiente IC95% (1.3430,43.8920).

Hay asociaciones significativas entre STDA ($p=0.0217$), encefalopatía ($p=0.0130$) y AntiHBc ($p=0.0130$) con VHC. Los OR e

IC95% correspondientes son OR=5.33, IC95% (1.1449,26.6987); OR=18.33, IC95% (1.2041,86.3555); y OR=18.33, IC95% (1.2041,86.3555). En la Tabla 3 se resumen los porcentajes de manifestaciones clínicas por grupo de seropositividad a VHC y sus niveles de significancia.

El análisis multivariado de factores de riesgo arroja como significativas a las variables edad, alcoholismo actual, hemotransfusión. El modelo se adecua a los datos ($p=0.451$). En la Tabla 4 se muestran los valores de los coeficientes, errores estándares, niveles de significancia, OR y correspondientes IC95%. El modelo tiene una sensibilidad=0.6364 y especificidad=0.8333 para un punto de corte de 0.5 en la probabilidad estimada.

El estudio histopatológico dió como diagnósticos cirrosis hepática en 5 casos, esteatosis hepática en 1 caso, cirrosis macronodular en 11 casos, cirrosis micronodular en 16 casos, cirrosis micro-macronodular en 2, cirrosis biliar secundaria en 1 y metastasis hepáticas en 4. No existió diferencia significativa en la distribución de los diagnósticos entre el grupo seropositivo y el seronegativo.

DISCUSION

En la presente serie de 40 pacientes con hepatopatías crónicas de diferente etiología, observamos 18 casos con seropositividad para el anticuerpo IgG Anti-VHC. Esto sólo nos informa que estos pacientes tuvieron contacto con el virus, sin embargo no podemos inferir si dicho contacto fué reciente o crónico; en este caso es necesario determinar IgM para definir infección aguda.

No obstante esta limitante, el análisis estadístico demostró que el único antecedente significativo en relación a la frecuencia de seropositividad para el VHC fué el de transfusión de productos sanguíneos en 15 de los 18 casos. El promedio de tiempo entre dicho antecedente y la detección de seropositividad fué de 7 años. En 10 de dichos pacientes transfundidos, la indicación fué por sangrado de tubo digestivo secundario a hipertensión portal. No es sorprendente el haber encontrado esta asociación, ya que como se ha mencionado el VHC es la principal causa de hepatitis postrasfusional (51), lo que no significa que en todos los casos haya sido el causante de la hepatopatía. Lo que resulta sobresaliente es la seropositividad en los 3 pacientes sin antecedente de

transfusión; uno con alcoholismo crónico importante, cursaba con pruebas de funcionamiento hepático alteradas, transaminasa glutámico oxalacética de 200, glutámico pirúvica de 92, con una fosfatasa alcalina de 1360, bilirrubinas totales de 6.5, proteínas totales de 7.7 con inversión de la relación albúmino globulina de 3.2 y 4.5 respectivamente, sin datos por laboratorio de hiperesplenismo, la biopsia hepática de este paciente reportó cirrosis hepática micronodular con datos de actividad. Otra paciente con cirrosis biliar secundaria a colédocolitiasis y el último sin algún antecedente de importancia cuya biopsia hepática reporta esteatosis hepática.

Aunque se ha informado previamente que esta prueba de ELISA tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 89%, dentro de determinado grupo de pacientes, principalmente con hepatopatía alcohólica o con hepatitis crónica autoinmune. En el último caso, ninguno de nuestros pacientes llenó los criterios diagnósticos de hepatitis crónica autoinmune (51), aunque no se realizaron pruebas de electroforesis de proteínas, no existió el diagnóstico probable de paraproteinemia ni el de problema inmunológico asociado.

En el caso de la hepatitis crónica autoinmune, resulta de gran interés la presencia de anticuerpos Anti-VHC, dado la baja incidencia de antecedente transfusional o de abuso de drogas intravenosas. Debido a la falta de unificación de criterios para el diagnóstico de esta entidad, es posible que dicho diagnóstico inicial sea incorrecto; la mayoría de estos pacientes presentan niveles de IgG totales elevados, además de autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares (ANA) o anticuerpos microsomales anti hepático-renal (Anti-LKM) (51). De esta manera probablemente la detección de "falsa positiva" de Anti-VHC, corresponda a detección de un anticuerpo no específico (51). En los pacientes con esta entidad y niveles de IgG normales, la seropositividad "falsa" para Anti-VHC, tal vez ocurra por la existencia de otros factores séricos que pueden unirse al antígeno o a la fase sólida de la matriz empleada en el reactivo (51). Esta misma explicación se ha dado a las falsas positivas observadas en pacientes con hemofilia, artritis reumatoide, paraproteinemias y en algunos donadores sanos, variando a la incidencia de dichas falsas positivas del 8% (hemofílicos) hasta 96% (paraproteinemias). Otra posible causa de detección de falsos positivos pudiera ser la presencia de anticuerpos de baja avidéz dirigidos contra proteínas bacterianas, contra la proteína de fusión superóxido de

dismutasa o bien a proteínas no relacionadas y que comparten un epítotope con el C100-3 del VHC. Esto nos lleva a un punto fundamental sobre el empleo de inmunoensayos con péptidos recombinantes pequeños; mientras que son útiles para pruebas que utilizan anticuerpos animales mono o policlonales para la detección de antígenos circulantes, la situación cambia cuando se está detectando un gran cantidad de anticuerpos contra varios patógenos (alimentarios, autoanticuerpos, etcétera). Se ha especulado que dado el alto grado de polimorfismo en las regiones variables de las inmunoglobulinas, existe una amplia gama de reacciones cruzadas de anticuerpos con antígenos inespecíficos (51).

Por otro lado, en el grupo de pacientes alcohólicos se ha demostrado una alta incidencia de infección por el virus de la hepatitis B, también de adquisición parenteral (51). Asimismo, el abuso de drogas intravenosas o la exposición previa a sangre o sus derivados indicados por episodios diversos de hemorragia, tampoco son infrecuentes entre los alcohólicos. En este grupo, se ha sugerido que la presencia de Anti-VHC puede ser secundaria a una infección esporádica con el virus y que éste

juegue un papel etiopatogénico muy importante en el daño hepático, tal vez mayor que el abuso del alcohol (51).

Es de interés hacer notar que ante un caso de hepatitis C postransfusional, existe poca duda en cuanto a que el método de ELISA detecte positivos verdaderos en una gran proporción de los pacientes (51), lo que preocupa es la seropositividad en aquellos casos sin antecedente de exposición parenteral. Estos últimos son diagnosticados erróneamente como casos de infección esporádica basándose en la relativa baja incidencia de seropositividad en la población general que es del 0.5-1.5% (30). Puede ser que la frecuencia de infección esporádica sea más común de lo que pensamos y que algunos de estos casos sean en realidad un verdadero positivo y que refleje exposición previa con el virus, como en nuestro paciente en quién no encontramos antecedente para la adquisición del VHC. En este sentido, tal vez deberíamos considerar otras formas probables de adquisición del virus, así Alter et al han sugerido la importancia potencial de la transmisión sexual de este virus (64).

De acuerdo con la literatura mundial, Tovar et al en comunicación personal, informa que han encontrado una incidencia de Anti-VHC positivo del 1.2% en donadores de sangre sanos en nuestro hospital. Asimismo, se ha informado previamente que un 15% de personas que reciben transfusión de sangre procedente de donadores voluntarios sanos, presenta como complicación hepatitis, aproximadamente 90% son atribuidos al virus NoA-NoB, entre el 10 y 20 de los casos evolucionarán a fase cirrótica y un alto porcentaje fallece por complicaciones de la misma, sin dejar de tomar en cuenta sus asociación con hepatocarcinoma aun no bien establecido (65). En estas condiciones se justifica incluir en los exámenes de rutina en este grupo de personas donadoras en nuestro banco de sangre.

Aunque con el empleo de métodos indirectos como son la detección de niveles elevados de actividad de transaminasas y la búsqueda de AgHBc en las reservas de productos sanguíneos de los bancos de sangre ha disminuido la incidencia de ésta hepatitis, en nuestro estudio particularmente no fueron de utilidad estas determinaciones ya que nuestros pacientes cursaron con daño hepático crónico.

Finalmente, no fué posible determinar la presencia de virus C en el tejido hepático, por lo que no podemos establecer una correlación entre la presencia del virus y su posible efecto etiopatogénico en cada hepatopatía estudiada. El diagnóstico histopatológico final del total de los pacientes seropositivos fue de cirrosis hepática en 2 casos, uno de ellos con datos de actividad, 8 cirrosis micronodular, uno con actividad, cirrosis micronodular 5, hepatitis crónica 2 y un caso con esteatosis.

CONCLUSIONES

- 1. Se demostró una incidencia del 45% de seropositividad IgG contra el virus de la hepatitis C en pacientes con hepatopatía crónica en nuestro estudio.**
- 2. Es imprescindible el empleo de la detección del virus de la hepatitis C (IgG e IgM) como rutina en los paquetes de derivados sanguíneos de todo banco de sangre, para disminuir al máximo la posibilidad de contagio por esta vía.**
- 3. Se requieren más estudios prospectivos y comparativos que permitan una mayor comprensión del comportamiento del virus de la hepatitis C desde el punto de vista epidemiológico, patológico y principalmente en relación a las medidas preventivas de su transmisión y terapéuticas.**

APENDICES

Forma de recolección de datos

Hoja de consentimiento informado

Tablas de resultados

PREVALENCIA DE ANTI-VCH EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPATICA

Nombre _____ Caso |_|_|_|

Expediente |_|_|_|_|_|_|-|_|_|_| Pabellón |_|_|_| Cama |_|_|

Fecha de ingreso |_|_|-|_|_|-|_|_|

Fecha de muestra |_|_|-|_|_|-|_|_|

Edad |_|_| años Sexo []M []F

Edo. Civil: []Soltero []Casado []Viudo
[]Divorciado []Unión libre

Religión: []Católico []Protestante []Judío
[]Testigo de Jehová
[]Otra (especifique) _____
[]Ninguna

Ocupación: []Ninguna []Hogar
[]Empleado Oficina []Comerciante
[]Obrero []Enfermera o técnico lab.
[]Estudiante []Médico o dentista

Dirección Habitual:

Calle y No. _____ Col. _____
Edo. _____ CP _____ Tel. _____

Antecedentes:

SI NO
Homosexual No. parejas _____
Heterosexual No. parejas _____
Drogadicción Fecha inicio -----

Tipo: Inhalado _____
 Inyectado _____
 Fumado _____
 Ingerido _____

Alcoholismo Fecha inicio -----

OH (gr/día)

< 80 gr
 80 - 160 gr
 > 160 gr
[Alcohol (gr/día) = ml X grado X 0.8/ 100]

Tipo: Cerveza (4°)
 Vino de mesa (10-14)
 Vermouth (17°)
 Moscatel, Oporto y Jerez (20°)
 Cremas (28°)
 Curacao (23°)
 Anís (30°)
 Cointreau, Cognac, Vodka, Gin, Ron, Tequila (40°)
 Whisky (43°)

Hemotransfusión Fecha -----
mes año

Paquete globular
 Plasma
 Plaquetas
 Crioprecipitados (factores)
 Albúmina

Lugar: _____

No. veces _____

Medicamento [] []

Tipo:

- Alfametildopa
- Quimioterápicos
- Anestésicos
- Otros

Especifique _____

Tiempo: _____

Dosis: _____

Tatuajes [] []

Fecha |_|_|-|_|_|
mes año

Acupuntura [] []

Fecha |_|_|-|_|_|
mes año

Quirúrgicos [] []

Fecha |_|_|-|_|_|
mes año

Tipo: _____

Contacto con
Ictéricos [] []

Fecha |_|_|-|_|_|
mes año

Manejo de sangre
secreciones o
material
contaminado [] []

Fecha |_|_|-|_|_|
mes año

Cuadro clínico

Sintomático [] []

Fecha de inicio |_|_|-|_|_|
mes año

Ictericia [] []

Acolia [] []

Coluria [] []

Prurito [] []

Ascitis [] []

Baja de Peso [] []

STDA [] []

Fiebre [] []

Encefalopatía [] []

Hepatomegalia [] []

Hiperesplenismo [] []

Estudio histopatológico:

Biopsia No. |_|_|_|_|_|_|_|_|

Fecha |_|_|-|_|_|-|_|_|

Patólogo: _____

Dx. Histopatológico: _____

Fecha de alta |_|_|-|_|_|-|_|_|

Motivo: Curación Mejoría Incurabilidad
Defunción

Autopsia No. |_|_|_|_|_|_|_|_|

Diagnóstico gastroenterológico final:

**TABLA 4. RESULTADOS DEL ANALISIS MULTIVARIADO.
 MODELO PARA PREDICCIÓN DE No VHC**

Bondad de Ajuste (1)	d.f.	p del modelo	Variables	Coefficientes de Regresión β	SE(β)	valor p de β	Razón de Opciones (OR)	IC 95% para OR
2.639	3	0.451	Sexo	2.030	0.7621	0.0010	7.561	(1.71,33.91)
			Alcoholismo Actual	2.6267	1.435	0.0404	13.830	(0.83,230.28)
			Transfusión	-2.3552	0.8324	0.0007	0.095	(0.02,0.49)

(1) χ^2

SEROPREVALENCIA DE HEPATITIS C EN PACIENTES CON HEPATOPATIA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, acepto voluntariamente a ser incluido en el estudio para determinar la presencia de virus de hepatitis C en pacientes con daño hepático crónico. La Dra. Issa Nigl me ha explicado a satisfacción que por el tipo de enfermedad que tengo es necesario, como parte del proceso diagnóstico habitual, la toma de 10 ml de sangre para la determinación de anticuerpos contra el virus y de la función de mi hígado.

Se me ha garantizado que la información será manejada en forma confidencial y que si me niego a participar no se verá afectada la calidad de la atención médica que recibiré.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del médico

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Fecha

TABLA 1. VARIABLES CONTINUAS Y DE LABORATORIO POR GRUPO DE SEROPOSITIVIDAD A VHC.

Variable	Grupo VHC Negativo (n=22)		Grupo VHC Positivo (n=18)		p
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	
Edad	48.50	(41.79,55.21)	43.94	(36.33,51.55)	0.37
Alcoholismo (Años)	3.77	(0.00,7.71)	7.61	(1.33,13.89)	0.38
Hb (gr%)	11.02	(9.96,12.07)	11.97	(10.67,13.27)	0.26
Ht	33.46	(30.28,36.63)	34.94	(31.71,38.18)	0.59
Leucos	8618.18	(6345.49,10890.88)	9450.00	(3546.13,15353.87)	0.40
Plaquetas	148272.70	(105370.95,191174.45)	126722.20	(87421.40,166023.00)	0.43
Prot (gr%)	7.44	(7.06,7.81)	7.37	(6.92,7.81)	0.80 ¹
Alb (gr%)	3.73	(3.47,4.00)	3.68	(3.38,3.99)	0.75
Glob (gr%)	3.57	(3.31,3.83)	3.71	(3.28,4.14)	0.56 ¹
TGO	79.55	(51.06,108.03)	77.22	(54.55,99.90)	0.57
TGP	61.05	(37.34,84.75)	53.72	(41.02,66.43)	0.65
FosfAlc	305.91	(176.91,434.91)	288.00	(138.36,437.64)	0.84
BT (gr%)	5.30	(1.07,8.72)	2.30	(1.39,3.20)	0.47
BI (gr%)	2.33	(0.74,3.91)	1.45	(0.79,2.11)	0.84
BD (gr%)	2.97	(1.05,4.89)	0.97	(0.62,1.31)	0.58
T de P (%)	13.72	(13.21,14.23)	13.97	(12.60,15.35)	0.84
Tde P (%)	63.67	(57.25,70.09)	70.56	(61.93,79.19)	0.18 ¹
Fibrinógeno	228.82	(191.66,265.98)	238.41	(201.38,275.44)	0.71 ¹

¹ t de Student para muestras independientes. El resto, prueba de Kruskal-Wallis

TABLA 2. ANTECEDENTES POR GRUPO DE SEROPOSITIVIDAD A VHC.

Variable	Grupo VHC Negativo (n=22)		Grupo VHC Positivo (n=18)		p
	Factor Presente	%	Factor Presente	%	
Heterosexual	21	95.5	15	83.3	0.23
Drogadicción	0	0.0	1	5.6	0.45
Alcoholismo	5	22.7	6	33.3	0.35
Alcoholismo Actual	3	13.6	1	5.6	0.38
Neotransf	9	40.9	15	83.3	0.007
Medicamentos	3	13.6	4	22.2	0.38
Tatuajes	1	4.5	0	0.0	0.55
Ox	10	45.5	12	66.7	0.15
Contacto con Ictéricos	0	0.0	2	11.1	0.20
Manejo de Material Contaminado	0	0.0	2	11.1	0.20

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA 3. CUADRO CLINICO POR GRUPO DE SEROPOSITIVIDAD A VHC.

Variable	Grupo VHC Negativo (n=22)		Grupo VHC Positivo (n=18)		p
	Factor Presente	%	Factor Presente	%	
Ictericia	12	54.5	8	44.4	0.38
Acolia	6	27.3	3	16.7	0.34
Coluria	7	31.8	3	16.7	0.23
Prurito	6	27.3	3	16.7	0.34
Dolor	5	22.7	1	5.9	0.16
Ascitis	4	18.2	7	41.2	0.11
Baja de Peso	5	22.7	5	29.4	0.46
STDA	6	27.3	11	64.7	0.02
Fiebre	1	4.5	1	5.6	0.70
Encefalopatía	0	0.0	5	27.8	0.01
Hepatomegalia	13	59.1	11	61.1	0.58
Hipereosplenismo	2	9.1	4	22.2	0.24

BIBLIOGRAFIA

1. Zakim y Boyer. HEPATOLOGY A TEST BOOK OF LIVER DISEASE. Capitulo 35; Biology of human hepatitis virus (William S Robinson MD) 1990, W.B. Saunders Company 890-930.
2. Lemon SM. TYPE A VIRAL HEPATITIS: NEW DEVELOPMENTS IN AN OLD DISEASE. *N Engl J Med* 1985; 313:1095-1060.
3. Kao HW, Aschcavai M, Redeker AG. THE PERSISTENCE OF HEPATITIS A IgM ANTIBODY AFETR ACUTE CLINICAL HEPATITIS A. *Hepatology* 1984; 4:933-8.
4. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. VIRUS LIKE PARTICLES IN SERUM OF PATIENTS WITH AUSTRALIA ANTIGEN-ASSOCIATED HEPATITIS. *Lancet* 1970; 5:695-8.
5. Hoffnagle JH, Schafer DF. SEROLOGIC MARKERS OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION. *Sem Liv Dis* 1986; 6:1-10.
6. Tiollais P, Pourcell C, Dejean A. THE HEPATITIS B VIRUS. *Nature* 1985; 317:489-95.
7. Miler RH, Kancko S, Chung CT y cols. COMPACT ORGANIZATION OF THE HEPATITIS B VIRUS GENOME. *Hepatology* 1989; 9:322-7.
8. Hoofnagle JH, Shafritz DA, Popper H. CHRONIC TYPE B HEPATITIS AND THE HEALTHY HBsAg CARRIER STATE. *Hepatology* 1987; 7:758-63.

9. Bergman KF, Gerin JL. ANTIGEN OF HEPATITIS DELTA VIRUS IN THE LIVER AND SERUM OF HUMAN AND ANIMALS. *J Infect Dis* 1986; 514:702-5.
10. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ y cols. STRUCTURE, SEQUENCE AND EXPRESSION OF THE HEPATITIS DELTA VIRAL GENOME. *Nature* 1986; 323:508-17.
11. Krawczynski K. ENTERICALLY TRANSMITTED VIRAL HEPATITIS: VIROLOGY-DIAGNOSIS-PREVENTION. In First United European Gastroenterology week. XIV International Congress of Gastroenterology and VII European Congress of Digestive Disease. Sep 25-30, 1992. Athens, Greece; 71-7.
12. Dienstag JL, Purcell RH. NonA,NonB HEPATITIS. RECOGNITION, EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL FEATURES. *Gastroenterology* 1983; 85:439-62.
13. Alter MJ. NonA-NonB HEPATITIS: SORTING THROUGH A DIAGNOSIS EXCLUSION. *Ann Intern Med* 1989; 110:583-5.
14. Stevens CE, Taylor PE, Pindycck J y cols. EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C VIRUS. A PRELIMINARY STUDY IN VOLOUNTEER BLOOD DONORS. *JAMA* 1990; 263:49-53.
15. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ y cols. AN ASSAY FOR CIRCULATING ANTIBODIES TO A MAYOR ETIOLOGIC VIRUS OF HUMAN NonA-NonB HEPATITIS. *Science* 1989; 244:362-4.

16. Marin LE, De La Torre M. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LAS HEPATOPATIAS CRONICAS. *La Rev Invest Clin (Mex)* 1990 (supl) 42:9-16.
17. Alter JM. THE EPIDEMIOLOGY OF NonA, NonB HEPATITIS IN THE UNITED STATES. In Update. Testing in the blood bank from the Education Department of Ortho Diagnostic System Inc. New Jearsy 1989. Pag 2-3.
18. Everhart JE, Adrian M, DiBisceglie MP y cols. RISK FOR Non-A Non-B (TYPE C) HEPATITIS THROUGH SEXUAL OR HOUSEHOLD CONTACT WITH CHRONIC CARRIERS. *Ann Intern Med* 1990; 112:544-5.
19. Barrera JM. HEPATITIS POSTTRANSFUSIONAL. HEPATITIS VIRICAS. Monografías Médicas 1990.
20. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW y cols. DETECTION OF ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN PROSPECTIVELY FOLLOWED TRANSFUSION RECIPIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC Non-A, Non-B HEPATITIS. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-1500.
21. Benamouzing R, O Ink. CHRONIC HEPATITIS IN DRUG ADDICTS ON JAILS: THE HEPATITIS C PART. *Gastroenterology* 1990; 98 (abstract) A568. In Digestive Disease week and the 91Th annual meetings of the American Gastroenterological Association. May 12-18, 1990. San Antonio Texas.
22. Dienstag JL, Purcell RH, Alter HJ y cols. NonA, NonB POSTTRANSFUSION HEPATITIS. *Lancet* 1977; 1:560-2.

23. Mads M, Bigger RJ, Wantzin P y cols. SEXUAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS: COHORT STUDY (1981-9) AMONG EUROPEAN HOMOSEXUAL MEN. *BJM* 1990; 301:210-2.
24. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L y cols. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODY AMONG RISK GROUPS IN SPAIN. *Lancet* 1989; II:294-7.
25. Ribero ML, Tagger A, Teston T y cols. PREVALENCE OF HCV ANTIBODY AMONG ITALIAN DENTAL PRACTITIONERS. In the Third International Symposium on HCV. Sep 16-17, 1991. Strasbourg, France 1990.
26. Hernández JM, Piqueras J, Carreras A y cols. POSTTRANSFUSION HEPATITIS IN SPAIN. *Gastroenterol Hepatol* 1983; 144:231-7.
27. Lindsay R, Getzung T, Brezina M. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODY IN HEMODIALYSIS PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS. In Digestive Disease week of the 91th Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 12-18, 1990. San Antonio Texas.
28. Gmelin K, Theilman L, Bommer J y cols. INCIDENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS. In Digestive Disease week of the 91th Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 12-18, 1990. San Antonio Texas.

29. Czaja AJ, Tascuell HF, Rakela J. FREQUENCY AND SIGNIFICANCE OF ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN SEVERE AUTOINMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS, EVIDENCE AGAINST AN ETIOLOGIC RELATIONSHIP. In Digestive Disease week and 91th Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 12-18, 1990. San Antonio Texas.
30. Sherlock S, Dusheiko G. HEPATITIS C VIRUS UPDATE. *Gut* 1991; 244:965-6.
31. Mandell MD. PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASE. Section O HEPATITIS. Churchill Livingstone Inc 1990. Third edition, 1001-24.
32. Alter MJ, Sampliner RE. HEPATITIS C AND MILES TO GO BEFORE WE SLEEP. *N Engl J Med* 1989; 30:1538-9.
33. Hasan Fuad, Lennox J, Jeffers M y cols. HEPATITIS C ASSOCIATED HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *Hepatology* 1990; 12:589-91.
34. Enamoto N, Takada S, Takase S. DETECTION OF HEPATITIS C VIRAL SEQUENCE FROM PATIENTS PLASMA OF NonA-NonB HEPATITIS: THERE ARE AT LEAST TWO SUBTYPES OF HEPATITIS C VIRUS IN JAPAN. In the Digestive Disease week and the 91th Annual meeting of the American Gastroenterological Association. May 12-18, 1990. San Antonio Texas.

35. Kazuhiko H, Osamu Y, Omata M y cols. DETECTION AND PARCIAL SEQUENCING OF HEPATITIS C VIRUS RNA IN THE LIVER. *Gastroenterology* 1991; 101:766-71.
36. Alter HJ, Roberto MD, Prucell MP y cols. DETECTION OF ANTYBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN PROSPECTIVELY FOLLOWED TRANSFUSION RECIPIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC NONA-NONB HEPATITIS. *N Engl J Med* 1990; 30:1494-1500.
37. Bamber M, Murray A, Amarborgh B y cols. SHORT INCUBATION NONA-NONB HEPATITIS TRANSMITT4ED BY FACTOR VIII CONCENTRATES IN PATIENTS WITH CONGENITAL COAGULATION DISORDERS. *Gut* 1981; 22:854-59.
38. Berman M, Alter HJ, Ishak KG y cols. CHRONIC SEQUENCE OF NonA-NonB HEPATITIS. *Ann Intern Med* 1979; 91:1-9.
39. Koretz RL, Shiraichi H, Tateda A y cols. HEPATITIS C ANTIGEN IN NonA-NonB POSTTRANSFUSION HEPATITIS. *Lancet* 1978; 2:85-3.
40. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. THE LONG TERM COURSE OF NonA-NonB HEPATITIS. *Gastroenterology* 1980; 79:893-5.
41. Hoofnagle JH, DiBisceglie AM. TREATMENT OF CHRONIC TYPE C HEPATITIS WITH ALFA INTERFERON. *Sem Liv Dis* 1989; 4:259-63.

42. Stevens CE, Taylor PE, Pindyck J y cols. EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS C VIRUS. A PRELIMINARY STUDY IN VOLUNTEER BLOOD DONORS. *JAMA* 1990; 263:49-53.
43. McFarlane IG, Smith HM, Johnson PJ y cols. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN CHRONIC ACTIVE HEPATITIS, PATHOGENIC FACTOR OR FALSE-POSITIVE RESULTS?. *Lancet* 1990; 335:754-7.
44. Garson JA, Tedder RS, Briggs M y cols. DETECTION OF HEPATITIS C VIRAL SEQUENCES IN BLOOD DONATIONS BY NESTED POLYMERASE CHAIN REACTION AND PREDICTION OF INFECTIVITY. *Lancet* 1990; 335:1419-22.
45. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW y cols. DETECTION OF HEPATITIS C VIRAL SEQUENCES IN NONA-NONB HEPATITIS. *Lancet* 1990; 335:1-3.
46. Hosada K, Yokosuka O, Onata M. DETECTION AND PARTIAL SEQUENCING OF HEPATITIS C VIRUS RNA IN THE LIVER. *Gastroenterology* 1991; 101:771-88.
47. Quiroga JA, Campillo ML, Castillo I y cols. IgM ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS IN ACUTE AND CHRONIC HEPATITIS C. *Hepatology* 1991; 14:38-43.
48. Colombo M, Rumf MG, Mannuccio P y cols. SPECIFICITY OF HEPATITIS C ANTIBODY ELISA IN PATIENTES WITH HEMOPHILIA. *Lancet* 1990; 335:1345.

49. Ikeda Y, Toda G, Hashimoto N y cols. ANTIBODY TO SUPEROXIDE DISMUTASE, AUTOIMMUNE HEPATITIS AND ANTIBODY TEST FOR HEPATITIS C VIRUS. *Gastroenterology* 1990; 335:1345-6.
50. Gray JJ, Wreghitt TG, Friend PJ. DIFFERENTIATION BETWEEN SPECIFIC AND NON-SPECIFIC HEPATITIS C ANTIBODIES IN CHRONIC LIVER DISEASE. *Gastroenterology* 1990; 335:609-10.
51. McFarlane JG, Smith HM, Johnson PJ y cols. IMPLICATIONS OF ANTI-HEPATITIS C REACTIVITY IN AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS. *Gastroenterology* 1990; 99:1531-3.
52. Pares A, Barrera JM, Caballería J y cols. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN CHRONIC ALCOHOLIC PATIENTS: ASSOCIATION WITH SEVERITY OF THE LIVER INJURY. *Hepatology* 1990; 12:1295-9.
53. Molsey JW, Aach RD, Hollinger FB y cols. NonA, NonB HEPATITIS AND ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS. *JAMA* 1990; 263:77-8.
54. Rumi MG, Colombo M, Griegeri A y cols. HIGH PREVALENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN MULTITRANSFUSED HEMOPHILIACS WITH NORMAL TRANSAMINASE LEVELS. *Ann Intern Med* 1990; 112:379-80.
55. Theilmann L, Blazek M, Goeser T. FALSE POSITIVE ANTI-VHC TEST IN RHEUMATOID ARTHRITIS. *Lancet* 1990; 335:1346.

56. Boudart D, Lucas JC, Muller JY. FALSE POSITIVE HEPATITIS HEPATITIS C VIRUS ANTIBODY TEST IN PARAPROTEINEMIA. *Lancet* 1990; 335:63.
57. Barrera JM, Ercilla G, Sánchez T. PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES ESPAÑOLES AFECTOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR Y CIRROSIS HEPATICA. *Lancet (ED ESP)* 1990; 16:154-5.
58. Colombo M, Choo QL, Ninno E. PREVALENCIA DE LOS ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN PACIENTES ITALIANOS AFECTOS DE CARCINOMA HEPATOCELULAR. *Lancet (ED ESP)* 1990; 16:156-8.
59. Aguirre GJ. ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS DE LAS HEPATITIS AGUDAS Y CRONICAS. *La Rev Invest Clin (Mex)* 1990; (supl) 42:17-
60. Knod3ll RG, Conrad ME, Ginsberg AL y cols. EFFICACY OF PROPHYLACTIC GAMMA GLOBULIN IN PREVENTING NonA-NonB POSTTRANSFUSION HEPATITIS. *Lancet* 1976; 1:557-8.
61. Weiland O, Schuarcz R, Weistel B y cols. TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA-2b EN LA HEPATITIS CRONICA NANB POSTTRANSFUSIONAL. *Scand J Infect* 1989; 1:556-7.
62. Davis GL, Balart LA, Schiff ER. TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA C CON INTERFERON RECOMBINANTE ALFA. *N Engl J Med* 1989; 321:1501-6.

63. DiBisceglie AM, Martin P, Kassianides CH. INTERFERON ALFA RECOMBINANTE EN HEPATITIS CRONICA C. *N Engl J Med* 1989; 321:1506-10.
64. Alfer MJ, Coleman PJ, Alexander WJ, y cols. POTENTIAL IMPORTANCE OF THE SEXUAL TRANSMISSION OF NonA, NonB HEPATITIS. *JAMA* 1989; 262:1202-5.
65. Stevens C. HEPATITIS C VIRUS AT LONG LAST. In Update. Testing in the blood Bank from the Education Department of Ortho Diagnostic System Inc. 1990 vol 3:1-3.
66. Fleiss JL. STATISTICAL METHODS FOR RATES AND PROPORTIONS. 2nd Edition. Wiley. New York, 1981.
67. Mood AM, Graybill FA, Boes, DC. INTRODUCTION TO THE THEORY OF STATISTICS. McGraw-Hill, New York, 1974.
68. Gart JJ. THE COMPARISON OF PROPORTIONS: A REVIEW OF SIGNIFICANCE TESTS, CONFIDENCE INTERVALS AND ADJUSTMENT FOR STRATIFICATION. *Review of the International Statistical Institute* 1971; 36:148-69.
69. Walter SD. POINT ESTIMATION OF THE ODDS RATIO IN SPARSE 2X2 CONTINGENCY TABLES. *Advances in the statistical sciences, volume 5: Biostatistics*. MacNeill IB, Umphrey GJ, eds. D. Reidel Publishing Co. Dordrecht, Holland, 1987.
70. Stephens MA. TEST BASED ON EDF STATISTICS. Goodness of Fit Techniques. D'Agostino RB, Stephens MA, eds. Marcel Dekker. New York, 1986.

71. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. **DISCRETE MULTIVARIATE ANALYSIS.** MIT Press. Cambridge, 1975.
72. Hosmer DW, Lemeshow S. **APPLIED LOGISTIC REGRESSION.** John Wiley & Sons. New York, 1989.
73. Bianchi L, Simmerli-Ning M, y Gudat F. **VIRAL HEPATITIS. In PATHOLOGY OF THE LIVER.** MacSween RNM, Anthony PP y Schever PJ, eds. Churchill Livingstone. Edimburgh, 1979.
74. Desmet VJ y De Groote J. **HISTOLOGICAL DIAGNOSIS OF VIRAL HEPATITIS.** *Clin Gastroenterol* 1974;337-54.
75. Peters RL. **VIRAL HEPATITIS: A PATHOLOGIC SPECTRUM.** *Am J Med Sci* 1975;270:17-31.