11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL GENERAL
"DR. GONZALO CASTAÑEDA ESCOBAR"

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS EN UN GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRONICA TIPO C NO TRATADOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO INTERNISTA
P R E S E N T A :
DR. HUGO OMAR RAMIREZ RUIZ

ASESOR: DR. ROGELIO NAVARRETE CASTRO

MÉXICO, D. F. **2005**

M348409

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Mario Horacio Calderón Rodríguez

Director del H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar"

Dr. Ignacio José Esquivel Ledesma

Coordinador de Enseñanza e Investigación del

H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar"

I. S. S. S. T. E.
DELEG. REGIONAL ZONA NORTE
SET. 27 2005
COORD. DE ENSEÑANZA E. INV.
H.G. "DR. GONZALO CASTAÑEDA"

Dr. Armando Mendoza Cortés

Coordinador del servicio de Medicina Interna

H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar"

Dra. Mireya Rodríguez Martínez

Profesora Titular del curso de Medicina Interna

H. G. "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar"

Dr. Rogelio Navarrete Castro

Médico Internista e Infectólogo

Asesor de Tesis

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

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

NOMBRE: Hugo Omar Ramírez Ruiz

FECHA: 28-Sep-05

FIRMA:

A MIS PADRES:

Paulina y Alberto, porque ustedes me dieron vida y con su constante amor, apoyo, esfuerzo y paciencia me impulsaron por el camino del éxito, y me dieron la herencia más preciada que podría obtener y que jamás podré pagar.

Agradezco infinitamente todas las horas que me dedicaron, los sacrificios que realizaron y el amor que me otorgaron para que pudiera convertirme en lo que ahora soy. Por esto y más, Gracias.

A MI HERMANO:

Alberto, por la confianza y cariño que siempre me has brindado. Siempre serás un ejemplo para mí de inteligencia, esfuerzo y lucha constante por ser una mejor persona cada día.

Gracias con infundir en mi persona el sentido de superación y responsabilidad, y apoyarme en todo momento de mi vida.

A DIOS:

Gracias por tus bendiciones y todas las cosas que me has otorgado.

A MIS AMIGOS:

Por todos los momentos de felicidad que hemos vivido juntos y que permanecerán en mi memoria por siempre.

A MIS PROFESORES:

Por todas las enseñanzas y experiencia que me transmitieron durante la residencia médica.

A MI ASESOR:

Por haberme apoyado para terminar una etapa más en mi vida profesional. Con gratitud, admiración y respeto por ser un excelente médico y magnífica persona.

RESUMEN

Antecedentes: El Virus de la Hepatitis C (VHC) es un problema de Salud Pública en el mundo. Se ha reportado desde hace varios años una amplia variedad de manifestaciones extrahepáticas que se asocian a la infección. Tanto la frecuencia como la prevalencia de manifestaciones extrahepáticas no son conocidas con certeza, pero algunas observaciones sugieren que el VHC está asociado directamente a los procesos patológicos extrahepáticos.

Métodos: Un total de 21 pacientes diagnosticados recientemente con infección por VHC y que no habían sido previamente tratados con interferón y / o ribavirina fueron incluidos. A los pacientes se les realizó un interrogatorio y una exploración física completa; estudios de laboratorio que incluyó eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, volumen corpuscular medio, concentración media de hemoglobina corpuscular, glucosa, creatinina, urea, sodio, potasio, cloro, calcio, perfil de funcionamiento hepático, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, examen de orina, perfil tiroideo que incluyó, hormona estimulante del tiroides (TSH), triyodotironina (T3) libre, levotiroxina (T4) libre, presencia de crioglobulinas, niveles de inmunoglobulinas y complemento, anticuerpos antinucleares, depuración de creatinina y curva de tolerancia oral a la glucosa. El objetivo del estudio fue conocer la frecuencia de manifestaciones extrahepáticas en este grupo de pacientes y observar su distribución de acuerdo al género de los mismos.

Resultados: De los 21 pacientes incluidos en el estudio, 12 fueron mujeres y 9 hombres, con una edad media de 58 años y un rango de 44 a 83 años. Tres pacientes tuvieron leucopenia y 5 pacientes linfopenia. Se encontraron 9 pacientes con trombocitopenia. La curva de tolerancia oral a la glucosa estuvo alterada en poco mas de la mitad de los pacientes (53%). Encontramos un caso de hipotiroidismo subclínico y 3 casos de enfermedad sistémica non tiroidea: dos pacientes con la variante T3 baja y un caso con T4 alta. Se registró crioglobulinemia en 5 casos (23.8%) y los anticuerpos antinucleares estuvieron presentes en 5 pacientes (23.8%). La probable relación entre crioglobulinemia y presencia de anticuerpos antinucleares no fue estadísticamente significativa ($p=0.56$).

Conclusiones: La manifestación extrahepática más frecuente encontrada en este grupo de pacientes (53.3%) fue la intolerancia a la glucosa (prediabetes) seguida de la hipergammaglobulinemia con un 28.6%. El sexo femenino fue más afectado por las manifestaciones extrahepáticas, con una relación con respecto al género masculino de 1.7 : 1.

ABSTRACT

Background: Hepatitis C Virus (HCV) infection is highly prevalent around the world. A wide variety of extrahepatic disease manifestations have been reported to be associated with the infection since many years ago. The frequency and prevalence of extrahepatic disease manifestations is not known with certainty but some observations have suggested that HCV is involved in non hepatic pathological processes.

Methods: a total of 21 new diagnostic patients and who had not previously been treated with interferon and/or ribavirina were recruited. Patients underwent a complete clinical evaluation; laboratory evaluation included red blood cells, hemoglobin, hematocrit, white blood cells, trombocytes, medium corpuscular volume, median concentration corpuscular hemoglobin, glucose, creatinine, urea, sodium, potassium, chlorine, calcium, liver function test, protrombine time, partial tromboplastin time, urine test, serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (T3), free thyroxine (T4), presence of crioglobulins, levels of immunoglobulins, antinuclears antibodies (ANA), creatinine clearance and oral glucose tolerance test (OGTT). The objective of this study was to know the frequency of extrahepatic disease manifestations in this patients and to found the distribution according to gender, female and male.

Results: 21 patients were included, 12 women and 9 men, with median age of 58 years old and range 44 – 83 years. Three patients had leucopenia and 5 patients limphopenia. Nine patients were found with trombocytopenia. The OGTT were altered in little more than half cases (53%). We found one patient with subclinic hipothyroidism and 3 cases of non thyroid systemic disease, two cases of T3 low variant and other patient with T4 high. Crioglobulinaemia were registered in 5 cases (23.8%) and ANA were present in five cases to. The probably relation between ANAS positive and crioglobulinaemia was not statistically significant (p=0.56)

Conclusions: The most frequent extrahepatic disease found among the patients was impaired glucose tolerance (53.3%) [prediabetes], and the second manifestation were hipergammaglobulinaemia with 28.6%. Women were more frequently affected by extrahepatic disease than men, with a ratio 1.7 : 1.

ÍNDICE

Dedicatorias	3
Resumen	4
Abstract	5
1. Antecedentes	8
1.1 Epidemiología	8
1.2 Historia natural	10
1.3 Métodos diagnósticos	13
1.4 Carcinogénesis	14
1.5 Manifestaciones extrahepáticas	16
1.5.1 Manifestaciones hematológicas	17
1.5.2 Manifestaciones endocrinológicas	23
1.5.3 Manifestaciones dermatológicas	26
1.5.4 Manifestaciones renales	29
1.5.5 Manifestaciones en glándulas salivales y oculares	30
1.5.6 Manifestaciones diversas	31
1.6 Tratamiento	32
1.7 Coinfección : virus de hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	36
Justificación	40
Diseño	40
Criterios de inclusión	40
Criterios de exclusión	41
Criterios de eliminación	41
Tamaño mínimo de la muestra	41
Aspectos éticos	42
Objetivo	42

Material y métodos 42
Resultados 43
Discusión 50
Conclusiones 56
Referencias 57

1. ANTECEDENTES

El Virus de la Hepatitis C (VHC) en un virus RNA relacionado con las familias de los Flavivirus, y miembro único de los Hepacivirus que se identificó como el primer agente causal de la hepatitis no-A no-B postransfusional en los Estados Unidos de América en 1989. Al infectar a un huésped el periodo de incubación es de 30 a 150 días; al momento existen 9 genotipos, con más de 70 subtipos.

En nuestro país, la mayor parte de los casos corresponden a los genotipos 1 b, 1 a y 4, y con menor frecuencia los genotipos 2 y 3.[27] En la actualidad la infección por el VHC constituye una de las principales causas de hepatopatía crónica en el mundo, y es la primera indicación de transplante hepático en la mayor parte de los centros en que ésta intervención se efectúa. [1]

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Entre algunos estudios de población abierta con respecto a la prevalencia del VHC se encuentran la III Encuesta Nacional de Salud de Estados Unidos (NHANES-III), el estudio Dionisos realizado en el norte de Italia y el realizado por Dubois y colaboradores en 4 regiones de Francia. La encuesta NHANES-III obtuvo una prevalencia de anticuerpos antiVHC de 1.8%, una prevalencia muy semejante a la encontrada por los otros 2 estudios mencionados, 2.6 y 1.15% respectivamente.

En México, se han efectuado por lo menos 6 estudios para analizar la prevalencia del VHC, tres de ellos en donadores de sangre, uno en la población obstétrica y uno más en pacientes postransfusión. La prevalencia de anticuerpos contra el VHC en donadores de sangre fue de 1.47, 0.74 y 0.61%

respectivamente, en la población obstétrica fue de 2%, y por último en pacientes postransfusión igualmente de 2%. Con base en el promedio de las diferentes cifras de los estudios ya comentados, la prevalencia asciende a 1.2%, por lo que se infiere que existen alrededor de 1 200 000 personas infectadas en nuestro país. En el 2002, la Asociación Mexicana de Hepatología realizó el Consenso Nacional de Hepatitis C; en el que a partir de la información disponible se calculó una prevalencia del 0.5 al 1.5%. [1] [2]

Los factores de riesgo conocidos para la transmisión del VHC comprenden el abuso de drogas intravenosas, la hemodiálisis, la transfusión de productos sanguíneos, los tatuajes, las conductas sexuales de riesgo, el trabajo en el Sector Salud, el transplante de órganos de donadores portadores de hepatitis crónica tipo C y el uso de pajillas contaminadas con sangre en la inhalación de cocaína.

La revisión de experiencia durante el Consenso Latinoamericano de Hepatitis Viral C (Octubre 2000) clasificó la frecuencia de riesgos en México de la siguiente manera: transfusiones (57%), ocupación (7%), hemodiálisis (5%), uso de drogas intravenosas (2%), sexo inseguro (2%), tatuajes (1%) y desconocidos (26%). Se estima que el riesgo de transmisión de hepatitis C por unidad sanguínea transfundida es de 0.01 a 0.001%, cercano a 1 en 103 000 unidades en todo México. En cuanto al uso de drogas intravenosas, se calcula que la probabilidad de presentar anticuerpos contra el VHC es de 50 a 60% a los 6 meses de iniciada esta práctica y de 80% a los 12 meses. Los usuarios de drogas orales tienen una incidencia bastante menor, 4 a 5.4%.

Los piquetes de aguja aún son el principal medio de transmisión del virus en el entorno hospitalario. El riesgo de transmisión por piquete de aguja se estima en 3% de todas las exposiciones. La transmisión no sexual intrafamiliar es especulativa e incluye el uso compartido de cepillos y accesorios dentales, rasuradoras e instrumentos de cuidado ungueal.

En Estados Unidos de América, la prevalencia de anticuerpos contra VHC obtenida de 12 estudios realizados es de aproximadamente 1.3% en las parejas sexuales; la evidencia más importante que apoya la transmisión sexual de VHC es la demostración en la homogeneidad de 99% del RNA-VHC entre miembros de parejas monógamas sin antecedentes de uso de drogas intravenosas. Con relación a la transmisión perinatal, la forma que tiene el producto de adquirir de manera pasiva el anticuerpo contra VHC de la madre ocurre al momento de nacer; sin embargo no ocurre igual con la infección del neonato, que es menos común. Es claro que tanto la vía sexual como la perinatal son válidas para transmitir el VHC, aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual el virus puede transmitirse entre parejas sexuales, así como de la madre al hijo. En el segundo caso, es necesario determina si la infección ocurre al momento de nacer, en el útero o en el posparto inmediato. [1] [3]

1.2 HISTORIA NATURAL

En cuanto a la historia natural de la hepatitis C crónica, la mayoría de los pacientes tienen una presentación anictérica y puede cursar asintomática o con signos y síntomas vagos o inespecíficos. Menos del 25% de pacientes experimentan ictericia, náusea, anorexia y malestar; estas manifestaciones se observan de siete a ocho semanas después de la exposición al virus C. El RNA del VHC aparece en la sangre dentro de las dos semanas posteriores a la exposición y varias semanas después se observa elevación de las aminotransferasas. La infección se autolimita en cerca de quince por ciento de los pacientes, entre ochenta y cinco a noventa por ciento de los individuos primoinfectados presentan viremia crónica, y el setenta por ciento de estos desarrolla algún grado de daño hepático crónico con potencial riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma (4%).

No es posible predecir con precisión a los pacientes que desarrollarán cirrosis ó cáncer, aunque existen varios cofactores que parecen afectar la progresión de la

enfermedad, como el genotipo viral (1 a y 1 b se relacionan con progresión más rápida, daño más extenso al hígado y respuesta reducida al tratamiento) y el abuso de alcohol (> 50g/día) que aceleran la progresión de la hepatitis crónica.

Clásicamente se describen 6 genotipos y 70 subtipos del virus (aunque actualmente se conocen 9 genotipos); el predominante en México es el genotipo 1, seguido por el 2, 3 y en casos aislados el 4. La infección aguda por VHC es sintomática en 20-30% de los casos y estos pacientes son menos propensos al desarrollo de la enfermedad crónica, cincuenta porciento, comparado con hasta 85% de aquellos que no tienen síntomas. El quince a 20% de los pacientes con infección crónica por VHC desarrolla cirrosis, y el carcinoma hepatocelular ocurre en uno a 4% de pacientes por año durante los primeros cinco años de cirrosis. [1] [4]

La patogénesis de la infección crónica es poco clara. La explicación más lógica sería la de un daño causado de manera directa por el virus; sin embargo, ésta parece remota. Linfocitos T citotóxicos y cooperadores reconocen proteínas del VHC y conducen a la producción de citocinas proinflamatorias, y la inflamación crónica puede a su vez ocasionar la formación de una neoplasia maligna. Casi no hay duda de que el virus se replica en el hepatocito, y su replicación también puede ocurrir en otras células como linfocitos T, linfocitos B y monocitos según lo atestigua la presencia de RNA viral específico de VHC den dichas células. La aclaración se relaciona con una respuesta intensa de células CD4+, en especial contra la región genómica NS3, que tiene un epítopo que se conserva y reacciona con 10 alelos comunes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HLA) clase II.

Los linfocitos T citotóxicos desempeñan una función importante en el control de la infección y la intensidad de esta respuesta inmunitaria se vincula con el nivel de viremia.

La alta frecuencia con que el VHC establece una infección persistente en adultos inmunocompetentes señala la existencia de uno o más mecanismos para

evadir la respuesta inmunitaria; a citar, la alta glucosilación de la cubierta viral puede ejercer un efecto protector contra la neutralización mediada por anticuerpos; el virus puede autorregular su replicación y disminuirla a tal nivel que sólo produzca una cantidad muy limitada de antígenos virales que mantenga una respuesta inmunitaria no efectiva; es posible que la interacción directa de algunas proteínas del VHC con el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) proteja la célula infectada contra la muerte por apoptosis; además, la interacción de las proteínas E2NS5A con la proteincinasa R puede bloquear los efectos antiproliferativos y antivirales de esta cinasa. Así, parece haber muchos factores que contribuyen a la persistencia del virus . [1] [2]

La forma en que el VHC conduce al desarrollo de carcinoma hepatocelular también es poco conocida. Aunque la propia inflamación crónica puede causar la formación de la neoplasia maligna, se cuenta con evidencia firme de una acción directa o indirecta transformadora maligna de las proteínas del núcleo y NS3 incluso en ausencia de una respuesta inmunitaria significativa.

El conocimiento de la progresión natural de la fibrosis hepática ha cobrado relevancia con el desarrollo de métodos cuantitativos para la medición en muestras de biopsia de hígado, del grado de necroinflamación y fibrosis. En particular, destacan el índice de Knodell y el índice Metavir. Se ha demostrado la existencia de tres tipos distintos de individuos fibrosadores: aquellos denominados rápidos, que requieren aproximadamente 10 años de exposición al virus; los intermedios, que necesitan entre 20 y 30 años, y los fibrosadores lentos, que desarrollan fibrosis después de 30 años de exposición al virus.

En varios estudios se ha demostrado una falta de correlación entre las manifestaciones clínicas o las cifras de aminotransferasas y la magnitud de las alteraciones histológicas. El método que permite evaluar en forma más precisa el grado de actividad y la evolución de la lesión es todavía la biopsia. Se ha observado que en sujetos que no reciben tratamiento la intensidad del daño

hepático se correlaciona con el pronóstico. No se encuentra justificada la práctica de biopsias repetidas para conocer la evolución de la enfermedad. Aunque se observan anomalías hepáticas avanzadas en personas con varias determinaciones normales de Alanino Amino Transferasa (ALT), en este grupo de casos el papel de la biopsia hepática no está bien definido. [3]

1.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El VHC circula en el suero en concentraciones que van desde 5 x $(10)^2$ a 5 x (10)7 o más partículas por mililitro, lo que dificulta la identificación de antigenemia viral. Las pruebas diagnósticas para detectar la infección por el virus se dividen en pruebas para la detección de anticuerpos y pruebas moleculares para identificar partículas virales. El punto de corte para definir la "carga viral alta" y la "carga viral baja" se estableció en el nivel que diferenció a los pacientes que tuvieron respuesta virológica sostenida y aquellos que no lo hicieron: 2 000 000 copias/ml se tomó sobre la base de estos datos.

El escrutinio serológico para detectar la infección por el VHC se efectúa con la prueba de ELISA. Las pruebas que se utilizan en la actualidad, de segunda y tercera generaciones, emplean la proteína Core, así como las proteínas no estructurales 3 y 4; la prueba de tercera generación también contiene la proteína 5 no estructural y puede detectar anticuerpos 4 a 10 semanas después del contagio. En noventa y siete a 99% de los sueros antiVHC positivos por ELISA se tiene la prueba confirmatoria positiva.

La prueba de Inmunoblot Recombinante (RIBA) se emplea para confirmar los resultados positivos de la prueba de ELISA, utiliza antígenos similares a éste pero es un formato de inmunoblot, de manera que la respuesta a cada proteína individual puede identificarse. Una respuesta positiva es aquella que muestra anticuerpos a dos o más antígenos; la respuesta positiva a un solo antígeno se conoce como indeterminada.

Las pruebas moleculares pueden detectar el RNA viral de forma cualitativa (viremia) o cuantitativa (carga viral) y el genotipo del VHC. La técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) alcanza la máxima sensibilidad. Puesto que se diseñó para amplificar exclusivamente DNA, es necesario transformar antes el RNA del virus, mediante una transcripción invertida (PCR- RT), en DNA complementario (cDNA) para luego amplificarlo.

Las pruebas moleculares cualitativas se usan para confirmar infección activa por VHC en algunos pacientes seropositivos con resultados dudosos, para diagnosticar la infección en los seronegativos con sospecha clínica manifiesta y en los pacientes inmunodeprimidos. Las pruebas cualitativas son más sensibles que las cuantitativas ya que detectan cantidades muy pequeñas de RNA viral. La corporación Chiron desarrolló una nueva tecnología que se conoce como amplificación de señal por DNA ramificado (branched DNA - bDNA), la cual se basa en la amplificación directa de moléculas de DNA o RNA viral. Ofrece las ventajas de detectar el ácido nucleico directamente en su concentración fisiológica, eliminar los falsos positivos por contaminación y proporcionar resultados cuantificables y reproducibles. [1] [3]

1.4 CARCINOGÉNESIS

Los mecanismos por los cuales el VHC promueve el desarrollo de hepatocarcinoma se comprenden poco.

El Hepatocarcinoma (HCC) se define como una neoplasia maligna del hígado originada en los hepatocitos; ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas en el mundo, es la octava causa de muerte a escala mundial, la sexta causa de neoplasia maligna en hombres y la undécima de neoplasias entre mujeres.

El común denominador es la necrosis, con la consecuente liberación de citocinas, proteasas y factores prooxidantes. Estos factores promueven la transformación de las células estelares en células semejantes a miofibroblastos. La metaplasia y proliferación de éstas últimas células incrementan tanto la producción y el depósito de fibras de colágena como la contracción del tejido hasta formar una cicatriz. Esta alteración estructural impide el flujo sanguíneo intrahepático y ocasiona una disfunción hepática progresiva cuya manifestación clínica es la hipertensión portal. La cirrosis es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HCC. Casi la mitad de los pacientes con cirrosis relacionada con hepatitis C desarrollará HCC en los primero 15 años de evolución. El riesgo anual de padecer HCC se calcula entre 1 a 4% en pacientes con cirrosis relacionada con infección por VHC. Se considera un tumor de crecimiento rápido, y el periodo de crecimiento antes de la presentación clínica se aproxima a 3.2 años.

Existen mecanismos moleculares de carcinogénesis: la sobreexpresión de diferentes oncogenes es frecuente. Los oncogenes que más a menudo se encuentran sobreexpresados son el *c-myc, N-ras y c-fos.*

Los métodos para la detección del HCC pueden ser no invasivos o cruentos.

La alfa fetoproteína (AFP) es una proteína que en condiciones normales sintetizan los hepatocitos fetales, las células de los senos endodérmicos y en pequeñas cantidades, el tubo digestivo fetal. Esta se encuentra incrementada en sesenta a 70% de los pacientes con HCC; los niveles mayores de 400 ng/ml son diagnósticos con un valor predictivo positivo de más de 95%.

La ultrasonografía es más sensible que las pruebas repetidas de AFP, sobre todo en tumores pequeños de pacientes de alto riesgo; su sensibilidad varía de setenta a 80%.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) tiene poca utilidad en el diagnóstico de tumores menores de 3cm, y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ayuda a distinguir en HCC de nódulos regenerativos y displasia

La angiografía es útil para identificar lesiones menores de 3cm, que se observan como lesiones hipervasculares en 93% de casos.

La biopsia para estudio histopatológico es la de mayor especificidad, aunque no se justifica en la gran mayoría de los casos. [2] [3]

1.5 MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

Con relación a las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC, que es la piedra angular a la que se referirá este trabajo, podemos comentar los siguientes datos. Como sabemos, el sitio primario de replicación del virus es el hepatocito, si bien la presencia del virus en otras células como las mononucleares de la sangre periférica, células de los conductos biliares, y células del epitelio de las glándulas salivales apoya la hipótesis según la cuál existen otros sitios de replicación extrahepática *in vivo*.

En la hepatitis crónica por virus C, éste puede afectar de manera directa el hígado o de forma indirecta a un diverso número de órganos extrahepáticos. Como casi todas sus manifestaciones extrahepáticas corresponden al sistema linfoproliferativo o son de naturaleza autoinmunitaria, el lógico presumir el probable linfotropismo del virus. Estas manifestaciones se describen desde hace aproximadamente 30 años, mucho antes del descubrimiento del virus en 1989.

Las manifestaciones extrahepáticas del VHC podemos catalogarlas como hematológicas, endocrinas, dermatológicas, renales, en glándulas salivales y oculares y diversas. [1] [5]

1.5.1 MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Dentro de las manifestaciones hematológicas sobresalen la crioglobulinemia y el Linfoma No Hodgkin (LNH). Las crioglobulinas son inmunoglobulinas mixtas ó sencillas que se precipitan en forma reversible a temperaturas bajas, y convencionalmente se clasifican de acuerdo a su composición inmunoquímica. Meltzer y colaboradores describieron las manifestaciones clínicas asociadas con crioglobulinemia mixta en 1966. Ellos describieron un síndrome caracterizado por la tríada de púrpura palpable, artralgias y debilidad, acompañada de alguna otra característica clínica, como glomerulonefritis, linfadenopatías, esplenomegalia y hepatomegalia en algunos pacientes. Puede expresarse clínicamente en las formas de púrpura evidente, urticaria, úlceras con componente necrótico o sin él, y síndromes de Raynaud y/o Sjogren. La crioglobulinemia mixta esencial es la manifestación extrahepática más frecuente de la infección crónica por VHC.

La más reciente clasificación de crioglobulinas basada en su composición de inmunoglobulinas define 3 tipos de crioglobulinemia.

La Crioglobulinemia tipo I, que representa el diez a 15% del total de casos, es monoclonal de Inmunoglobulina M (IgM), y menos frecuente por Inmunoglobulina G (IgG). Ocasionalmente está compuesta sólo por cadenas ligeras, y puede ser extraída de orina o acumularse en el suero en algún evento de falla renal. Por lo general se observa en relación con mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenstron.

La Crioglobulinemia tipo II es la más frecuente de los tres tipos, se identifica en cincuenta a 60% de personas con crioprecipitación. La fracción de IgG siempre es policlonal, mostrando las cadenas kappa y lambda, mientras que la fracción monoclonal es IgM a base de la cadena kappa.

La Crioglobulinemia mixta tipo III representa el restante treinta a 40% de los pacientes con crioglobulinemia. Esta es sólo policlonal.

Estas dos últimas clases se reconocen con el término de crioglobulinemia mixta y se relaciona con un grupo diverso de trastornos, entre ellos anormalidades linfoproliferativas, infecciones agudas y crónicas, y padecimientos autoinmunitarios. [5] [6]

La incidencia de infección por VHC en la crioglobulinemia esencial mixta varía de acuerdo a la región geográfica, y se han reportado de treinta y cinco a 90%, e incluso de cuarenta a 100%. La prevalencia de crioglobulinemia mixta se incrementa con la duración de la enfermedad crónica. La detección del anticuerpo antiVHC como componente de los complejos inmunitarios del crioprecipitado es esencial para confirmar la relación entre crioglobulinemia mixta esencial y VHC.

La interacción entre el virus C y los linfocitos modulan directamente la función de las células B y resultan *in vivo* en la activación policlonal y expansión periférica de células CD5(+). Estas células son consideradas la mayor fuente de Factor Reumatoide (FR) Inmunoglobulina M (IgM) en la crioglobulinemia tipo III. Siguiendo a la activación inicial, la emergencia de clonas dominantes únicas que produzcan FR monoclonal IgM nos traduce a la Crioglobulinemia tipo II. La heterogeneidad de IgM define la variante II-III de crioglobulinemia, la cual se considera un estado transicional en el cambio de crioglobulinemia mixta tipo III a tipo II.

La hipótesis de que con el incremento de la duración de la enfermedad la crioglobulinemia tipo III progresa al tipo II fue dada por la observación de que la duración aparente de la enfermedad en pacientes con hepatitis C y crioglobulinas tipo II fue dos veces mayor a los que presentaban crioglobulinemia tipo III. Métodos más sensibles para la detección de Inmunoglobulina monoclonal han

revelado pacientes con IgM monoclonal y ha llevado a postular adicionalmente que la producción de FR tipo IgM producido por las células B, transforma la producción de policlonal o oligoclonal con la infección crónica. Sin embargo, no hay estudios que evalúen esta hipótesis de transición de la crioglobulinemia. Un reciente meta-análisis de 19 estudios con un total de 2323 pacientes con hepatitis crónica C encontró una prevalencia de 44% de crioglobulinemia y una elevada relación significativa entre cirrosis y crioglobulinemia posterior al ajuste de edad, género y duración estimada de la enfermedad. Los autores concluyeron que las crioglobulinas deben considerarse como un indicador pronóstico para un elevado riesgo de cirrosis en pacientes con hepatitis crónica tipo C. [5] [7]

Al terminar la terapia antiviral, la concentración de crioglobulinas disminuye como resultado de la reducción del nivel de carga viral (RNA viral). La persistencia de crioglobulinas a pesar de la desaparición de RNA viral sugiere que la insolubilidad dependiente de la temperatura baja no se encuentra relacionada a los antígenos virales. Un fenómeno similar parece ocurrir en los pacientes con síndrome de Sjogren y glomerulonefritis crioglobulinémica sin infección por VHC.

La vasculitis crioglobulinémica se presenta mayormente en la piel, aunque cualquier órgano puede ser eventualmente afectado. La púrpura palpable es evidente en más de 90% de los pacientes con crioglobulinemia, y usualmente es el primer signo, llevando inmediatamente a la sospecha de vasculitis crioglobulinémica y la búsqueda de complicaciones sistémicas. Las úlceras crónicas en las piernas son relativamente frecuentes por encima del maleólo, siempre se asocian con púrpura y surgen en ausencia de dermatitis por estasis. Histopatológicamente, las úlceras se caracterizan por infiltrados inflamatorios que abarcan la pared de pequeños vasos, y están asociados con necrosis fibrinoide y hemorragia.

El mayor papel del VHC en la patogénesis de esta vasculitis se demuestra por la presencia de proteínas relacionadas al virus en los vasos sanguíneos de la piel de pacientes con crioglobulinemia.

El papel nocivo que juegan las crioglobulinas es claro. La extensa infiltración de crioglobulinas probablemente es el resultado de un rango crítico antígeno-anticuerpo en la circulación de los complejos inmunes, ya que las fracciones de alto peso molecular son rápidamente eliminadas de la circulación, mientras que las fracciones de bajo peso molecular contienen moléculas disociadas de IgG y de IgM que son depositadas dentro de los tejidos.

La nefropatía crioglobulinémica es una característica frecuente de la vasculitis sistémica. Actualmente está surgiendo como una entidad clínica y patológica distinta. La asociación entre hepatitis crónica tipo C y enfermedad renal está soportada por evidencia epidemiológica. Así, la prevalencia de infección por VHC en nefropatías varía regionalmente, de diez a 20% en Estados Unidos de América a 60% en Japón. La glomerulonefritis crónica muestra una mayor relación con virus C que alguna otra enfermedad renal; una alto nivel de infección viral de este tipo ha sido encontrado en pacientes con enfermedad renal terminal y sin antecedentes de transfusiones.[8]

La Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP) se asocia predominantemente a esta infección viral. El rango de afectación renal en la crioglobulinemia mixta ha sido reportado en un rango de veinte a 30%. El mecanismo por el cual se induce el daño renal es desconocido. Sin embargo, la infiltración tisular de complejos inmunes parece contribuir al daño *in situ*. La lesión histopatológica en la GNMP se caracteriza por distintos rasgos morfológicos: proliferación endocapilar, infiltración por monocitos, membranas con doble contorno, depósitos intraluminales positivos a la tinción PAS y vasculitis de vasos de pequeño y mediano calibres.

Derivado de estudios realizados en Estados Unidos de América. Italia y Japón, la GNMP asociada a Crioglobulinemia tipo II es el tipo predominante de glomerulonefritis asociada con la infección del VHC. La prevalencia de GNMP en crioglobulinemia tipo II en pacientes con infección por virus C es del 30%.

Considerando la marcada heterogeneidad de complejos inmunes en la infección por VHC, una amplia variedad de estos complejos podrían depositarse en los glomérulos, pero sólo una porción de éstos, posiblemente aquellos con FR monoclonal, parecen ser nefrotóxicos.

Algunos estudios reportan presencia de VHC en células linfomatosas, pero no hay evidencia definitiva de que el virus esté presente en las células malignas. En un estudio de ocho pacientes infectados por virus C con Linfoma No Hodgkin (LNH) extranodal estirpe de células B, no se logró identificar el virus en las células del tumor. En un estudio reciente de un paciente con hepatitis crónica C, crioglobulinemia tipo II y linfoma de células B, la evidencia de replicación del virus fue demostrada en el bazo y en la línea celular desarrolladas en el bazo. En oposición a la relación de un papel directo del VHC y la génesis de linfomas, es que sólo de cuatro a 6% de pacientes con virus C y crioglobulinemia tipo II han desarrollado francas malignidades de estirpe celular B en estudios de seguimiento a largo plazo.

Ocho estudios, realizados primordialmente en Italia y Japón, encontraron una prevalencia elevada de infección por VHC en pacientes con LNH de células B, nueve a 32%, comparado con grupos control, 0-3.1%, pero diez estudios realizados en Norteamérica y el Reino Unido no encontraron asociación.

En un estudio longitudinal de 2162 pacientes con hepatitis crónica C, entre 1957 y 1997 en Osaka, la región con la más elevada prevalencia de VHC en Japón, sólo cuatro pacientes fueron detectados con LNH de células B.

El papel del VHC en la génesis del linfoma no es muy aparente, ya que no es un virus oncogénico. Sin embargo, su importancia no puede ser excluida ya que la proteína core del virus ha sido reportada con participante en la transformación de células normales a fenotipos malignos. El reciente hallazgo de regresión de un linfoma esplénico asociado a hepatitis crónica tipo C que ocurrió sincrónicamente con la eliminación de la carga viral sugiere fuertemente el papel del virus en el desarrollo de la malignidad.

Una translocación cromosómica ha sido sugerida como un mecanismo probable del VHC en la génesis de los linfomas. Una prevalencia considerable de la translocación *t*(14;18) en pacientes con hepatitis crónica e incluso en aquellos que desarrollan también crioglobulinemia tipo II ha sido reportada. Se piensa que esta translocación predispone a la malignidad ya que la sobreexpresión de Bcl-2 que puede acompañar a la translocación confiere mayor longevidad a las células.

La translocación *t*(14;18), descubierta inicialmente en pacientes con linfoma folicular, puede ocurrir en elevada prevalencia en individuos normales y aumenta conforme a la edad, además ocurre con mayor frecuencia en células proliferantes.

Otra mutación informada, diferente a la de Bcl-2, se reconoció en el oncogén *myc*, durante la fase más acelerada de la afección. La progresión de la hiperplasia hacia la malignización requiere un proceso que incluye diversas translocaciones o mutaciones, o ambas, las cuales activarían oncogenes e inducirían una desregulación de funciones normales.

Una revisión de 854 linfomas reportados en pacientes con infección por VHC ilustra la predominancia de LNH de células B en este grupo de pacientes. El 79% de estos casos fueron positivos para crioglobulinas, sugiriendo una mayor prevalencia de LNH entre los paciente con crioglobulinemia que en aquellos que no la desarrollan.

Los linfomas de células B vinculados con virus C se caracterizan por ser linfomas de predominio de bajo grado de malignidad, frecuente afectación de sitios extraganglionares y ausencia de un genotipo predominante del virus. Dos hallazgos apoyan la hipótesis del linfotropismo del VHC: la hepatitis crónica C se relaciona con crioglobulinemia tipo II y además se une a la proteína CD81 presente en la membrana linfocitaria.

Un estudio cuyo objetivo era detectar la función del VHC en el proceso de la génesis del linfoma, analizó su presencia no sólo en sangre periférica sino también mediante técnicas de inmunohistoquímica para la detección del antígeno core del virus en el tejido linfomatoso. La demostración de su presencia en 37% de los pacientes portadores de LNH refuerza el concepto de una posible relación entre el virus y la patogénesis de la enfermedad hematológica.

Otra patología hematológica con potencial relación al VHC es la gammapatía monoclonal. En una población de 233 individuos portadores crónicos del virus se examinó la presencia de hipergammaglobulinemia monoclonal: 13.7% de los mismos presentó dicha anomalía; en tanto que fue benigna en 75% de los casos y en el restante 25% se relacionó con trastornos linfoproliferativos, lo que de alguna manera muestra que la prevalencia de la expansión monoclonal de células B en el contexto de enfermedades linfoproliferativas debe investigarse en pacientes crónicamente infectados por el VHC. [8] [9]

1.5.2 MANIFESTACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Entre las manifestaciones extrahepáticas endocrinas del VHC sobresalen las alteraciones tiroideas y su asociación con intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2).

Varios estudios con interferón estándar en pacientes con hepatitis crónica tipo C no han encontrado una correlación significativa entre la infección por VHC y

la presencia de anticuerpos antitiroideos, mientras que otros estudios han encontrado elevados niveles de estos autoanticuerpos, hasta en 42% de los pacientes infectados con este virus. Diferencias en algunos cofactores, como pueden ser herencia genética e ingesta de yodo de las poblaciones estudiadas, se han sugerido como posibles causas de los hallazgos dispares.

En 30% de los portadores del virus C se identifican anticuerpos antitiroideos microsomales y antitiroglobulina, así como disfunción tiroidea que se manifiesta en forma de hipotiroidismo o hipertiroidismo. El hipertiroidismo secundario al tratamiento antiviral con interferón aparece casi siempre en un momento temprano de su curso, ya sea asintomático o con expresión clínica. El hipotiroidismo sobreviene de modo tardío y se manifiesta luego de concluir la terapéutica, sobre todo cuando se la interrumpe. Una tiroiditis autoinmune se desarrolla más frecuentemente en pacientes con anticuerpos antitiroideos preexistentes que en aquellos que los desarrollan con la terapia inmunomoduladora.

La frecuencia de aparición de la disfunción tiroidea o los anticuerpos antitiroideos, o ambas cosas, durante el tratamiento con interferón oscila entre nueve y medio a 12%. A pesar de que se desconoce el mecanismo por el que estos fenómenos se producen, se postula que estos pacientes podrían presentar una anormalidad subyacente desencadenada o agravada por el VHC o el efecto inmunomodulador del interferón. Algunos pacientes que son tratados con hormonas tiroideas antes de iniciar la terapia con interferón, requerirán de un incremento de la dosis durante la terapia antiviral, y un decremento de la dosis de hormonas cuando se finalice la administración del inmunomodulador. [10] [11]

Antonelli y colaboradores realizaron un estudio en Italia, teniendo como objetivo explorar la asociación del VHC con disfunciones tiroideas. Reclutaron 630 pacientes portadores del virus, un grupo control de 389 personas de una región deficiente en yodo, otro grupo control de 268 personas de un área con niveles óptimos de yodo y 86 pacientes portadores de hepatitis B. Fueron realizadas

mediciones de hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina libre (T4) y triyodotironina libre (T3) así como anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa. Los resultados obtenidos mostraron que el hipotiroidismo y la autoinmunidad tiroidea fueron estadísticamente mayores en los pacientes con hepatitis crónica tipo C. [12]

El vínculo entre la intolerancia a la glucosa y cirrosis hepática se notificó hace aproximadamente 30 años, y cerca de 70% de los individuos presentaba dicha alteración; no obstante, una proporción mucho menor desarrolló diabetes

En 1996, Ozyilkan y colaboradores realizaron un protocolo para investigar la prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con hepatitis crónica, tanto tipo B (271 pacientes) como C (156 pacientes). Diabetes Mellitus fue diagnosticada en 25 pacientes infectados por hepatitis B y en 41 pacientes con VHC. La Diabetes ocurrió más frecuentemente en hepatitis crónica activa en pacientes infectados con VHC comparado con hepatitis B ($p= 0.00006$). [13] [14]

Más recientemente, en 2004 Lecube y colaboradores publicaron los resultados de un estudio que fue realizado con el objetivo de comparar la prevalencia de anormalidades en los niveles de glucosa (intolerancia a la glucosa y DM 2) en pacientes infectados con VHC y en pacientes con otra enfermedad hepática diferente a la hepatitis crónica. Un total de 642 pacientes fueron evaluados, 498 con hepatitis crónica tipo C y 144 negativos a la infección. Encontraron una prevalencia tres veces mayor de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en los pacientes portadores de hepatitis crónica tipo C, además de que la infección por VHC fue relacionada en forma independiente con anormalidades en la glucosa en estos pacientes. [15]

1.5.3 MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Clásicamente, se describen algunas entidades dermatológicas relacionadas a la infección por VHC: porfiria cutánea tarda, liquen plano y psoriasis.

La Porfiria Cutánea Tarda (PCT), la más frecuente de las porfirias, se distingue por la excesiva formación de porfirinas o sus precursores por efecto de un déficit enzimático del metabolismo del hem.

En la forma esporádica de la enfermedad, el tipo I, la actividad enzimática de la descarboxilasa de uroporfirinógeno está disminuida en 50% sólo en los hepatocitos. Es una forma con herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. El defecto enzimático es necesario pero no suficiente para iniciar las manifestaciones clínicas de la enfermedad. El alcohol, estrógenos, hexaclorobenceno y acumulación de hierro son varios factores extrínsecos conocidos como iniciadores de PCT en individuos que están predispuestos. En la forma familiar tipo II, menos habitual, el defecto también se presenta en otras células, como los eritrocitos.

Las manifestaciones cutáneas se expresan por lesiones muy variadas, entre las que destacan fotosensibilidad, vesículas y ampollas que pueden tornarse hemorrágicas y quistes de milio. Los signos dermatológicos tardíos se reconocen por hiperpigmentación e hipertricosis.

Pese a que numerosos estudios hallaron una notoria relación entre PCT y el VHC, se observa una variación geográfica acentuada. El 80% de individuos portadores de PCT en el sur de Europa desarrolla hepatitis crónica tipo C y en Estados Unidos de América 50% de las personas con PCT es positiva al virus. En contraste, la prevalencia es mucho menor en pacientes del norte de Europa (8-10%), Australia y Nueva Zelanda (4%) La causa de esta divergencia geográfica de la prevalencia no está clara, y no puede ser explicada completamente por las

variaciones en la prevalencia de personas infectadas por VHC en el norte comparado con el sur de Europa. De la misma forma, las variaciones regionales en cuanto a la prevalencia del genotipo viral no explican adecuadamente la diferencia.

Varias hipótesis se han mencionado para intentar explicar el rol del VHC en la patogénesis de la PCT: exposición al virus durante las múltiples flebotomías terapéuticas, disminución en la actividad de la descarboxilasa de uroporfirinógeno como resultado de la lesión celular hepática, un incremento en la respuesta autoinmune en el hígado, alteración en el metabolismo de porfirinas a través del citocromo P-450 dependiente del sistema de oxidasas y que el VHC *per se* induzca fragmentación del hierro resultando en un aumento de hierro libre y formación de radicales libres los cuales podrían alterar el citocromo P-450 y disminuir la actividad de la descarboxilasa.

El Liquen Plano (LP) es una dermatosis inflamatoria mucocutánea que se distingue clínicamente por la presencia de pápulas eritematosas violáceas y poligonales, dispuestas en zonas de flexión y genitales. En la mucosa bucal, los defectos pueden exhibir patrón reticular, en placas, atrófico, erosivo o ampollar.

En 1991, Monki y colaboradores reportaron el primer caso confirmado por biopsia de LP en un paciente con hepatitis crónica tipo C, sugiriendo una asociación clínica entre ambas entidades. Desde entonces, varios estudios han investigado la prevalencia de esta relación.

La enfermedad es ligeramente más común en la mujer y puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en la quinta década de la vida. Histológicamente, el LP se caracteriza por un infiltrado linfocítico semejante a una banda en la región subepidérmica que está asociada a la destrucción a la capa basal de queratinocitos. Clínicamente, las lesiones de LP relacionado al VHC son similares las descritas para el LP clásico. La mayoría de los reportes de esta

asociación han sido en la forma oral de la enfermedad. Un estudió reportó que el 83% de pacientes con LP estaban infectados por el virus C genotipo 1b, y que éste específicamente podría jugar un papel en la patogénesis de la dermopatía.

Aunque la asociación entre el LP y la hepatitis crónica C esta bien documentada, la patogénesis permanece incierta. Una teoría propone que el VHC precipita un proceso autoinmune. El hecho de que el LP esté asociado con otras enfermedades autoinmunes como alopecia areata, vitíligo, colitis ulcerativa, miastenia gravis y Diabetes Mellitus, soporta esta hipótesis. En contraste, un mecanismo mediado por el sistema inmune ha sido sugerido debido a la observación de 3 casos de LP después de la terapia con interferón gamma. También se sugiere una alteración de la antigenicidad epidérmica inducida por el VHC, que interactúa con las células T activadas, lo que da lugar a la expresión del HLA DR por los queratinocitos y su subsecuente destrucción. [16] [17]

Otras anomalías que se observan junto con el VHC en forma esporádica son el eritema multiforme, eritema nodoso, malacoplaquia, enfermedad de Behcet, vasculitis cutánea necrosante, prurito y líquenes escleroso y atrófico. La aparición del prurito como síntoma aislado en el curso de la hepatitis crónica suele subestimarse y no se considera; en algunas series, la frecuencia de este síntoma es de 15%. Algunas veces se encuentra en relación con anormalidades inespecíficas de la piel junto con diversos factores, por ejemplo, colestasis, efecto directo del VHC o efecto adverso del tratamiento antiviral.

Existen además varios padecimientos dermatológicos secundarios al tratamiento antiviral con interferón o interferón más ribavirina desencadenados u ocasionados como efecto colateral de la propia terapéutica.

El interferón alfa puede inducir o exacerbar la psoriasis. Las reacciones cutáneas por la prescripción de la combinación interferón y ribavirina son las más frecuentes e importantes. Sookian y colaboradores demostraron que la interacción

de ambos medicamentos incrementa de forma significativa las reacciones adversas cutáneas en comparación con el uso de interferón sólo, y postularon un efecto sinérgico entre los dos agentes. [18]

Además de la farmacodermia, el empleo de la ribavirina puede inducir lesiones de fotosensibilidad y fotoalergia.

1.5.4 MANIFESTACIONES RENALES

La manifestación renal que más a menudo se vincula con la hepatitis crónica C es la Glomerulonefritis Membranoproliferativa (GNMP). Los individuos afectados evidencian proteinuria (más de 3.5g/d) y la mayor parte de los casos se relaciona con crioglobulinemia y descenso de los niveles de complemento (C3 y C4).

La GNMP ha sido reportada en pacientes con infección por VHC con o sin crioglobulinemia, mientras que la Glomerulonefritis Membranosa (GNM) ha sido descrita únicamente en pacientes con hepatitis crónica tipo C sin crioglobulinemia. Se estima que cerca del 20% de pacientes portadores del virus concomitantemente con crioglobulinemia tiene daño renal. Por razones desconocidas, parece haber una alta incidencia de GNMP complicando a la hepatitis crónica en países Mediterráneos, mientras que en el Norte de América y Asia su prevalencia es baja. La afectación renal generalmente sugiere un mal pronóstico.

En la GNMP crioglobulinémica, el depósito de IgM, IgG y complemento son la probable causa de la afección renal. Estos complejos inmunes se depositan en las paredes de los capilares; además, proliferación mesangial, esclerosis así como daño tubulointersticial son observados. El microscopio electrónico muestra depósitos subendoteliales con características estructurales de crioglobulinas, así como estructuras fibrilares y granulares. El VHC no ha sido detectado en el

glomérulo de estos pacientes, por lo que se cree que el virus actúa como un disparador por la producción de crioglobulinas y el daño subsecuente se encuentra mediado por complejos inmunes.

Los pacientes portadores de VHC pueden presentarse inicialmente con proteinuria en rango nefrótico o no, y datos de insuficiencia renal en ausencia de otros signos o síntomas de crioglobulinemia. Estos pacientes parecen tener una enfermedad glomerular primaria. Aproximadamente del treinta al 40% de pacientes con presentación de síndrome nefrótico no se le detectan crioglobulinas.

Los pacientes que desarrollan GNM tiene diferencias clínicas y serológicas de aquellas descritas para la GNMP.

Los pacientes con GNM tienen niveles séricos normales de complemento, y no hay evidencia de FR circulante o de crioglobulinas. En dos estudios japoneses de VHC con GNM, la proteína viral core se encontró en los glomérulos afectados mediante técnicas de inmunohistoquímica. La observación de mejoría en cuanto a la afectación renal al momento de disminuir la carga viral fortalece el papel del virus en la patogénesis de la GNM. [6] [19]

1.5.5 MANIFESTACIONES EN GLÁNDULAS SALIVALES Y OCULARES

El síndrome de Sjogren primario es una enfermedad autoinmunitaria sistémica que se caracteriza por la infiltración de linfocitos en las glándulas lagrimales y salivales, lo que ocasiona los síntomas de sequedad bucal y xerostomía. Se desconoce el origen de la afección; empero, varios virus como los del herpes y los retrovirus se relacionan con el desarrollo del síndrome de Sjogren y parecerían estimular la proliferación linfoide de las glándulas salivales. En la infección por VHC puede observarse la presencia de una típica sialoadenitis autoinmunitaria, similar a la descrita en el síndrome de Sjogren.

La prevalencia de esta afección en sujetos con infección crónica por VHC oscila entre cero y 75%, con marcadas diferencias geográficas. Los individuos con hepatitis C y síndrome sicca expresan con frecuencia anticuerpos SS-A y SS-B, que por lo general se hallan en el síndrome de Sjogren.

El mecanismo por el cual el VHC causa esta entidad no está bien dilucidado; no obstante, el virus se aísla en la saliva de pacientes con hepatitis crónica, lo que señala una participación directa del virus en la patogénesis de la anormalidad. En modelos de ratones transgénicos, en los que la proteína de envoltura del VHC se expresó, se observó la formación de lesiones características del síndrome de Sjogren.

Entre las manifestaciones oculares, se ha informado de la aparición de uveítis. Wilson y colaboradores describieron a 2 pacientes con úlcera corneal de Mooren y resultado serológico positivo para hepatitis C, cuyas lesiones remitieron cuando se prescribió el tratamiento con interferón. Esta afección consiste en alteraciones crónicas y dolorosas que comprometen la circunferencia de la córnea y progresa hacia la pérdida de la visión. [20]

1.5.6 MANIFESTACIONES DIVERSAS

La fibrosis pulmonar idiopática relacionada con el VHC se sospechó luego de numerosos hallazgos, entre ellos la elevada frecuencia de marcadores serológicos en pacientes con el trastorno pulmonar, el desarrollo de fibrosis pulmonar en algunos individuos con hepatitis crónica C después del tratamiento con interferón y un gran número de linfocitos y neutrófilos en el lavado broncoalveolar de personas con infección crónica por el virus. Sin embargo, algunos autores sugieren que este vínculo debe atribuirse a un daño indirecto, secundario a la aparición de crioglobulinemia complicada por el compromiso del intersticio pulmonar.

El VHC actualmente está siendo reconocido como causa de una variedad de desórdenes neurológicos. La afectación del sistema nervioso central en la crioglobulinemia relacionada a virus C ha sido reportada en la literatura, e incluso su incidencia se ha reportado que puede superar el 60%. La afección del sistema nervioso periférico se presenta como neuropatía sensorio-motora, de manera característica en extremidades inferiores, usualmente con parestesias dolorosas y pérdida de la fuerza. Las manifestaciones del sistema nervioso central, como disartria y hemiplejía transitorias son inusuales y los estados confusionales son raros. El mecanismo patogenético propuesto para estas alteraciones es una vasculitis de la *vasa vasorum*.

Las alteraciones reumatológicas, como la monoartritis o la poliartritis con fatiga, también se informa en relación con la infección por el VHC, lo mismo que la aparición de anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina. Como manifestaciones en otros órganos se han notificado casos aislados de cardiomiopatía hipertrófica y dilatada, y fibromialgia. [1] [21]

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la hepatitis C puede dividirse de modo arbitrario en tres grandes etapas. En la primera se prescribió exclusivamente monoterapia con Interferón alfa (IFN α) convencional. Las primeras pruebas terapéuticas datan de la época anterior al descubrimiento del virus C, y los criterios de respuesta se limitaban a buscar la normalización de los niveles de aminotransferasas y encontrar una mejoría de los parámetros histológicos.

El descubrimiento del virus C y el desarrollo de técnicas de detección molecular permitieron establecer los criterios objetivos de respuesta virológica exitosa. Por lo general, tres millones de unidades (U) de IFN α (2 a ó 2 b) administradas por seis a 12 meses producían una Respuesta Viral Sostenida

(RVS) en diez a 13%. El suministro de ciclos más largos o dosis más altas de IFN α en monoterapia tuvo como resultado infructuosos esfuerzos para mejorar los porcentajes de respuesta eficaz. Las tasas de recaída eran inaceptablemente altas. [1]

La segunda etapa se caracteriza por la adición de IFN α a otros agentes en teoría capaces de potenciar la acción del IFN o conseguir algún tipo de sinergismo antiviral. Muchos medicamentos se sometieron a esta prueba: esteroides, ciclosporina, ácido ursodesoxicólico, antiinflamatorios no esteroideos y ribavirina, entre otros. De éstos, sólo la ribavirina demostró claras ventajas terapéuticas.

Durante este periodo se reconoció que la asociación de IFN α con ribavirina tenía como efecto una acción sinérgica, caracterizada por una disminución de la tasa de recaída, sin aumentar la respuesta virológica al terminar el tratamiento. Los porcentajes de RVS aumentaron de diez a 13%, a un treinta a 40%. El tratamiento de 48 semanas resultó mejor que el de 24 (RVS 38 a 43% vs 31 a 35% respectivamente). El IFN α siguió administrándose tres veces por semana, 3 millones de unidades por vía subcutánea, y la ribavirina a dosis de 1000 a 1200 mg diarios por vía oral.

Durante esta etapa se inició la descripción de los criterios de predicción terapéutica, inclusive la carga viral y el uso de genotipos. Los pacientes con genotipo 1 tratados por 48 semanas mostraron una RSV de 27% cuando su carga viral era alta (mayor a 2 millones de copias/ml) y 33% cuando era baja (menor a 2 millones de copias/ml). La RVS se incrementaba a 60-64% si el genotipo era 2 o 3, sin importar la magnitud de la carga viral o el tiempo de tratamiento. También se determinó que la eficacia tenían una vinculación inversamente proporcional al grado de fibrosis.

La tercera etapa es la de los interferones pegilados. En ésta, la relación con ribavirina siguió vigente. A la fecha, están publicadas 3 investigaciones que

estudian la eficacia de la relación IFN pegilado α 2 a (pIFN α 2 a) ó IFN pegilado α 2 b (pIFN α 2 b) con ribavirina en el tratamiento de la hepatitis C crónica. En las tres series los criterios de inclusión y exclusión fueron similares. Los pacientes incluidos, casi 4000, pertenecen en promedio al quinto decenio de la vida, dos terceras partes son masculinos y la proporción genotípica es similar (predominio de genotipo 1). Se incluyó a pacientes con diferentes estadios histológicos.

En el primero de estos estudios se administraron pIFN α 2 b y ribavirina en 2 esquemas diferentes e IFN α y ribavirina por 48 semanas. Tres brazos conformaron el estudio: a) IFN α 2 b (3 millones de U) y ribavirina (1000 a 1200 mg diarios según el peso del paciente) b) pIFN α 2 b (1.5 mcg/kg/sem) con ribavirina (800 mg día) y c) pIFN α 2 b (1.5 mcg/kg/sem por 4 semanas seguidos de 0.5mcg/kg/sem durante 44 semanas) y ribavirina (1000 a 1200 mg diarios según peso del sujeto).

La mejor RVS (54%) se observó en el grupo que recibió la dosis más alta de pIFN α 2 b (grupo B) contra 47% de los grupos A y C. El análisis de la información mostró que los pacientes con genotipo favorable (2 y 3) tuvieron una respuesta similar (A= 79%, B= 80%, C= 82). Los individuos con genotipo 1 y carga viral alta manifestaron una decepcionante RVS (30%) con pIFN α 2 b a dosis alta, comparable con la respuesta del grupo que recibió IFN α y ribavirina (29%). Un análisis ulterior demostró que la dosificación de ribavirina de acuerdo con el peso corporal aumentaba la eficacia terapéutica. Este estudio no analizó diferencias de la RVS en relación con la duración del tratamiento (24 vs 48 semanas), la utilización de pIFN α dosificado por peso ni la relación óptima entre genotipo y dosificación de los medicamentos suministrados.

En el segundo estudio, se empleó pIFN α 2 a en dos esquemas (con placebo o ribavirina) y se comparó con IFN α 2 b y ribavirina suministrados por 48 semanas: el pIFN α 2 a dosificado a 180 mcg/sem y el IFN α 2 b a 3 millones de U por semana. La ribavirina se dosificó por peso en 1000 a 1200 mg diarios.

El esquema que obtuvo la mejor RVS fue el que combinó pIFN α 2 a y ribavirina (56%). Se observaron también diferencias significativas en la RVS vinculadas con el genotipo en el grupo que recibió pIFN α 2 a y ribavirina (genotipos 2 y 3: 76%, genotipo 1: 46%). [22]

El tercer estudio estratificó a los pacientes por genotipo (1 o diferentes de 1) y carga viral (alta y baja). Todos los grupos recibieron la misma dosis de pIFN α 2 a (180mcg/sem), pero la dosis diaria de ribavirina y la duración de la terapéutica variaron. Grupo 1 pIFN más ribavirina 800 mg por 24 semanas; grupo 2 pIFN más ribavirina 1000 a 1200 mg/d por 24 semanas; grupo 3 pIFN más 800 mg/d de ribavirina por 48 semanas; grupo 4 pIFN más ribavirina 1000 a 1200 mg/d por 48 semanas.

Sin importar cuál fuera la carga viral (alta o baja), los pacientes con genotipo 1 tuvieron la mejor respuesta al someterse a tratamiento con ribavirina a dosis elevada por 48 semanas: 61%. En contraste, los pacientes con genotipo 2 y 3 tuvieron una buena respuesta (73 a 78%) al margen de cual fuera la dosis de ribavirina suministrada o el tiempo de duración del tratamiento.

De los estudios anteriores se desprende que los interferones pegilados son más eficaces que los convencionales, que la adición de ribavirina coadyuva a incrementar la tasa de respuesta sostenida (al evitar la recaída) y que la dosis de ribavirina y el tiempo de duración del tratamiento son dependientes del genotipo infectante.

Recientemente, en junio de 2005 se publicaron los resultados de un estudio que se realizó en pacientes infectados por VHC, genotipos 2 y 3, y en el cual se comparó la eficacia del tratamiento con una duración variable del mismo, 12 vs 24 semanas de terapéutica, con pIFN α 2 b, a dosis de 1 mcg/kg/sem y ribavirina 1000mg/d (si el paciente tenía un peso menor a 75 kg) ó 1200 mg/d (peso mayor a

75kg). Un total de 283 pacientes fueron aleatorizados al tratamiento mencionado durante 24 semanas. De estos, 70 fueron asignados al régimen de 24 semanas y 213 pacientes al régimen variable (grupo de duración variable) 12 ó 24 semanas, dependiendo de sí del resultado de RNA viral era negativo o positivo a la semana 4. El punto final primario fue que el VHC no fuera detectable mediante PCR a las 24 semanas de después de completar el tratamiento.

La conclusión obtenida fue que una terapéutica de 12 semanas con pIFN α 2 b y ribavirina es tan efectiva como un tratamiento de 24 semanas en pacientes infectados por VHC genotipos 2 y 3, siempre y cuando tengan una respuesta viral temprana al tratamiento, es decir, a la semana 4 de haberlo iniciado. [23]

1.7 COINFECCIÓN: VIRUS DE HEPATITIS C Y VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

A partir de que ha declinado la morbi-mortalidad relacionada al VIH con el advenimiento de la era de terapia antirretroviral altamente activa (HAART) en 1996, la enfermedad hepática causada por infección crónica de VHC ha llegado a ser una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados con VIH. Un tercio de individuos infectados por VIH en Europa y Estado Unidos de América se encuentran coinfectados por el virus C.

En algunos estudios, 12% de las muertes de pacientes con VIH fueron debidas a alguna enfermedad hepática, pero otros reportes han encontrado que las enfermedades hepáticas en estadio final representan más del 45% de muertes intrahospitalarias en pacientes positivos para VIH.

No hay duda que el VIH acelera la enfermedad hepática producida por el VHC. La mayoria de los estudios recientes sugiere que la coinfección por virus C en el paciente infectado con VIH no ejerce efectos negativos, cuando el análisis es corregido para el uso de terapia antirretroviral. Se han reportado efectos

benéficos de la HAART sobre el curso a largo plazo de la coinfección por VHC, sugiriendo que la HAART ayuda a revertir el curso desfavorable de la hepatitis C crónica en pacientes coinfectados. El VHC tiene 10 veces mayor capacidad infecciosa que el VIH.

En más de 80% de individuos infectados por el VIH se encuentran anticuerpos anti VHC. La distribución de genotipos infectantes de hepatitis C en los pacientes VIH positivos refleja la ruta de transmisión. El genotipo 1 b representa dos tercios de adquisiciones postransfusionales, y los genotipos 1a y 3a son más comunes en usuarios de drogas intravenosas.

La hepatitis C crónica en coinfección con el VIH está caracterizada por una progresión acelerada de la enfermedad hepática. Varios estudios confirmaron el curso desfavorable de la hepatitis C en hemofílicos coinfectados por VIH, particularmente cuando la inmunodeficiencia progresa a niveles de linfocitos CD4 menor de 100/mcL. El intervalo entre la adquisición del VHC y el desarrollo de cirrosis fue menor en los coinfectados con VIH que en los seronegativos: 15 a 25% de los pacientes coinfectados desarrollaron cirrosis en un periodo de 10 a 15 años, comparados con el 2 – 6% de los negativos para VIH. Varios reportes también han señalado la presencia de hepatocarcinoma a edades más tempranas en pacientes que cursan con ambas infecciones. [24]

En una cohorte de Suiza, la presencia del VHC estuvo asociada de forma independiente con un riesgo incrementado en la progresión a SIDA y muerte. Este aumento del riesgo se atribuyó principalmente a una menor recuperación de células CD4 un año después de iniciada el régimen de HAART.

La infección por VIH parece facilitar la infección en células extrahepáticas del VHC. Aunque algunos mecanismos pueden contribuir al desarrollo de carga viral elevada de virus C y aumentar el daño hepático en pacientes con inmunodeficiencia, la mayoría de los datos epidemiológicos sugieren que esta

progresión acelerada de la enfermedad hepática está en relación a la pérdida de los linfocitos CD4. Existe una intrigante hipótesis de que la carga viral alta del virus C debida a la pérdida de las células CD4, causa el deterioro patológico específico que se observa en el síndrome de hepatitis colestástica fibrosante. Aunque la evidencia sugiere que la HAART puede retrasar la progresión acelerada de la hepatitis C en pacientes VIH positivos, ni la terapia antirretroviral ni la restauración inmune de células CD4 y CD8 parecen disminuir el rango de replicación del VHC.

En una estudio de 162 pacientes coinfectados con VHC/VIH, a quienes se les realizó biopsia hepática, el uso de inhibidores de proteasa con parte del régimen de HAART se asoció con una disminución significativa en el rango de progresión de la fibrosis que no pudo ser explicada por otros cofactores. Los datos disponibles, entonces, sugieren que la HAART afecta favorablemente el curso de la hepatitis C en pacientes coinfectados. La HAART debe ser ofrecida a los pacientes coinfectados con VHC y VIH.

En cuanto al tratamiento de la hepatitis C crónica en este tipo de pacientes, las directrices son muy semejantes a las recomendadas sin coinfección por VIH. La mejor respuesta obtenida en pacientes coinfectados, 40%, fue alcanzada en el estudio APRICOT, y en el cual se comparó la combinación de p IFN α 2a más ribavirina, contra el IFN α 2 a y ribavirina. Todos los pacientes fueron tratados durante 48 semanas. Los pacientes se encontraban en adecuadas condiciones inmunológicas, con una media de células CD4 de más de 500/mcL, y 85% de los pacientes estaban recibiendo HAART. El 60% de los pacientes tuvieron niveles menores a 50 copias de RNA-VHC/mL. Los pacientes con genotipo 1 y que recibieron IFN pegilado tuvieron una respuesta al final del tratamiento de 38% y una respuesta viral sostenida de 29%. Para los genotipos 2 y 3, la respuesta fue de 64% y la respuesta viral sostenida de 62%.

La terapia debe ser recomendada principalmente sobre la base de la fibrosis o marcadores de ésta, en combinación con elevación sérica de aminotransferasas y resultado positivos para RNA – VCH. El tratamiento de elección es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

Los candidatos ideales para la terapia anti VHC son aquellos con células CD4 mayores a 350/mcL y carga viral menor de 50 000 copias de RNA VHC/mL, con o sin HAART. En pacientes con linfocitos CD4 menores a 350/mcl la terapia debe ser iniciada con precaución; idealmente, la HAART debe optimizarse inicialmente. Los pacientes con células CD4 menores de 200/mL deben recibir HAART antes de iniciar la terapia contra el VHC. La duración de la terapia debe ser de 48 semanas independientemente del genotipo. Una respuesta virológica temprana a la terapia anti VHC predice una oportunidad de respuesta viral sostenida. De no haber una disminución de la carga viral mayor a 2 logaritmos después de la semana 12 de tratamiento, la terapia debe descontinuarse por la escasa probabilidad de obtener una respuesta virológica sostenida. Algunos estudios controlados sugieren que el uso de factores de crecimiento son útiles en el apoyo para anormalidades hematológicas secundarias al tratamiento. [25] [26]

JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha declarado la infección por virus C de hepatitis como un problema de salud pública en el mundo.

En México, no existe un estudio epidemiológico diseñado específicamente para conocer de forma fidedigna la incidencia de infección por VHC, además de que en América Latina la información sobre este tópico se encuentra subestimada.

En nuestro país, la frecuencia y/o incidencia de manifestaciones extrahepáticas debidas al VHC no se encuentra documentada a ciencia cierta.

En nuestro hospital, Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar", múltiples hepatopatías así como manifestaciones extrahepáticas son producidas por hepatitis crónica tipo C, y en gran parte de ellas no se encuentra documentada la infección por el virus C.

En nuestro hospital, no se ha realizado ningún estudio para conocer la frecuencia de síndromes extrahepáticos debidos a hepatitis crónica tipo C.

DISEÑO

Estudio transversal, observacional

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad mayor a 16 años, sin importar género.
- Consentimiento del paciente para realizar estudios de laboratorio.

- Infección debida a VHC comprobada por método de laboratorio, ya sea RIBA II – III, PCR cualitativo y/o cuantitativo.
- No haber recibido tratamiento alguno para la infección por VHC.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad menor a 16 años.
- Hepatitis crónica tipo C no corroborada por métodos de laboratorio ya comentados.
- Haber recibido tratamiento antiviral, ya sea con interferón alfa, interferón pegilado 2 a ó 2 b, y ribavirina.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Insuficiencia hepática severa (CHILD C)
- Presencia de hepatocarcinoma
- Renuencia del paciente a continuar en el estudio

TAMAÑO MÍNIMO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con hepatitis crónica tipo C corroborado por métodos de laboratorio durante diciembre de 2004 y julio de 2005, que cumplieron los criterios de inclusión.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Los pacientes fueron informados acerca de su participación en el estudio, y sólo con su consentimiento se ingresaron al mismo.

Se tomaron como puntos clave, y apegándose a ellos, los referidos en la Declaración de Helsinki.

OBJETIVO

Conocer la frecuencia de manifestaciones extrahepáticas en un grupo de pacientes recién diagnosticados con hepatitis crónica C que no hayan recibido terapia antiviral, y observar su comportamiento de acuerdo al género de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes - De diciembre de 2004 a julio de 2005, los pacientes que fueron diagnosticados por primera vez como portadores de hepatitis C crónica en el Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado fueron ingresados al estudio, siempre y cuando cumplieran los criterios de inclusión y otorgaran su consentimiento.

El diagnóstico se confirmó mediante RIBA II-III ó PCR.

A todos los pacientes se les realizó exploración física completa, así como se otorgó solicitud de laboratorio para realizar los estudios pertinentes en busca de manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC.

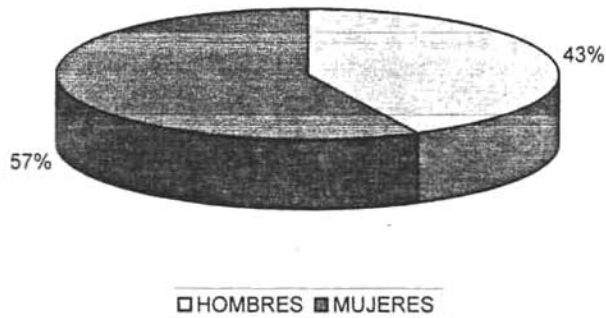
Medidas analíticas - se solicitó a cada uno de los pacientes: biometría hemática completa, química sanguínea incluyendo, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, calcio, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, globulinas, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta. Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR, examen general de orina, curva de tolerancia a la glucosa, perfil de funcionamiento tiroideo, inmunoglobulinas tipo G, A, M y E, complemento, determinación de crioglobulinas, anticuerpos antinucleares y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

Análisis estadístico - se utilizaron medidas de frecuencia simple y de tendencia para comparar las características de los pacientes como la edad y sexo. Además se usó Prueba exacta de Fisher para evaluación comparativa dado el número total de pacientes.

RESULTADOS

Un total de 21 pacientes fueron incluidos, 9 hombres (43%) y 12 mujeres (57%), con un rango de edad de 44 a 83 años, y un promedio de 58 años. De los 21 pacientes, 6 pacientes no poseían ninguna comorbilidad, y los restantes 15 tuvieron de una a 3 enfermedades concomitantes: 6 pacientes padecían Diabetes Mellitus tipo 2, cuatro pacientes hipertensión Arterial Sistémica, dos pacientes enfermedad ácido péptica, un paciente enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un paciente gota, uno insuficiencia cardiaca, un paciente vitíligo, un paciente cardiopatía no especificada, uno con síndrome distímico, un paciente con prótesis valvular y bajo anticoagulación, y uno más glaucoma.

GÉNERO DE PACIENTES



COMORBILIDAD	NÚMERO DE PACIENTES
Diabetes Mellitus 2	6
Hipertensión arterial	4
Enfermedad ácido péptica	2
EPOC	1
Gota	1
Insuficiencia cardiaca	1
Vitíligo	1
Prótesis valvular y anticoagulación	1
Síndrome distímico	1
Glaucoma	1

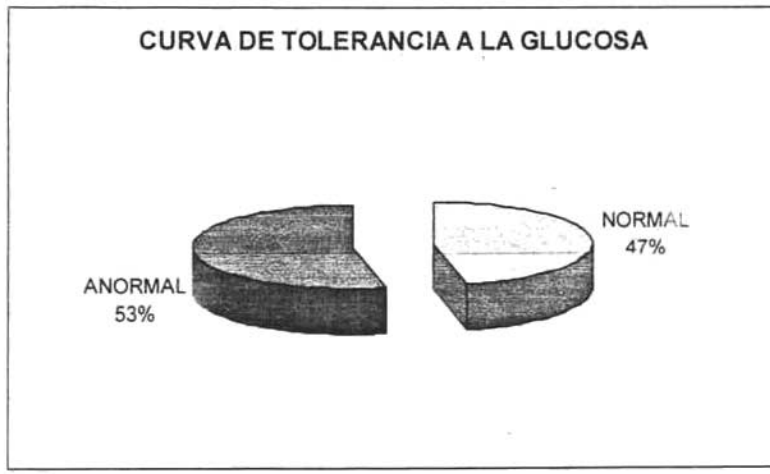
Con respecto a las alteraciones en la biometría hemática, 3 pacientes (14.2%) cursaron con leucopenia, dos mujeres y un hombre: leucocitos de 2200 a 3900 totales, promedio de 3233 células; los restantes 18 pacientes tuvieron

niveles normales de leucocitos. Se observó linfopenia en 5 pacientes (23.8%), tres mujeres y dos hombres, oscilando el nivel de linfocitos entre 600 a 1370 totales, con promedio linfocitario de 1174. Se documentó trombocitopenia en 9 pacientes (42.8%), 6 mujeres y tres hombres. Los niveles se encontraron entre 47000 a 148000 plaquetas, con promedio de 109 440 células. Existieron dos casos de anemia (9.5%), uno para cada género, con hemoglobina de 9.9g y 11.3g, para un promedio de 10.6g/dL.

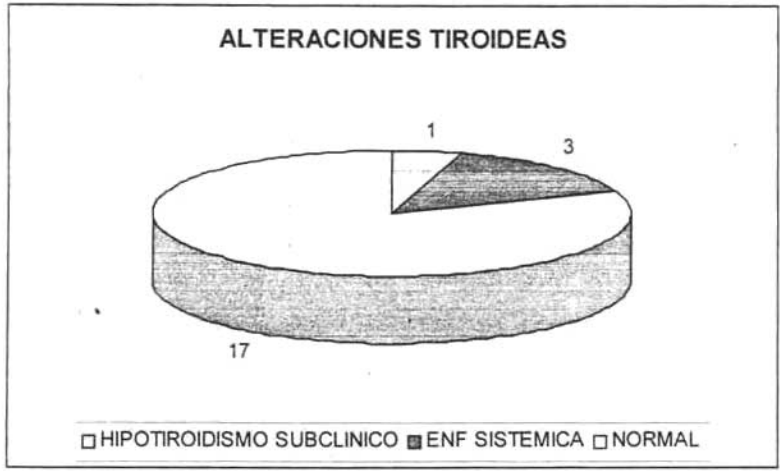
Se observó la existencia de hipoalbuminemia en 10 casos (47.6%), 7 mujeres y tres hombres, con un rango de 2.1g a 2.9g, con un promedio de 2.73g/dL.

ALTERACIONES	FEMENINO	MASCULINO
Leucopenia	2	1
Linfopenia	3	2
Trombocitopenia	6	3
Anemia	1	1
Hipoalbuminemia	7	3

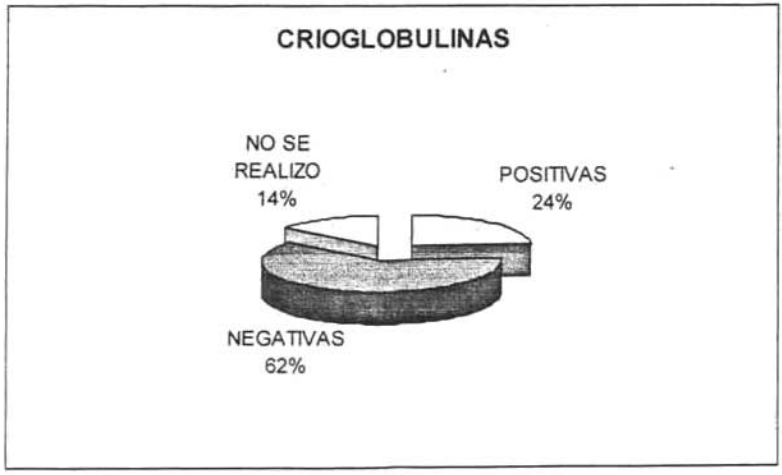
La curva de tolerancia oral a la glucosa se encontró con resultado anormal en 8 pacientes (53.3%)de un total de 15 pacientes que no se conocían con alguna alteración en el metabolismo de carbohidratos, 5 mujeres y tres hombres. No se diagnóstico ningún caso de DM tipo 2 mediante esta técnica.



El perfil de funcionamiento tiroideo mostró un caso (4.8%) masculino de hipotiroidismo subclínico, con determinación de TSH de 6.1mcU/mL y niveles de levotiroxina(T4) y triyodotironina (T3) normales. Además, se encontraron tres casos (14.3%) de enfermedad sistémica no tiroidea, una del tipo de T3 baja (femenino) y dos del tipo T4 alta (masculino y femenino).



La determinación de crioglobulinas resultó positiva en 5 pacientes (23.8%), tres mujeres y dos hombres, negativa en 13 pacientes (62%), y no se realizó en tres casos.



Las inmunoglobulinas mostraron elevación de IgA en un paciente masculino (4.8%), la IgE resultó normal en todos los pacientes, la IgG se encontró elevada en un paciente femenino (4.8%) y la IgM en cuatro casos (19%), tres mujeres y un hombre. El complemento mostró disminución de la fracción C3 en tres casos (14.2%) dos mujeres y un hombre, así como en su fracción C4 en dos femeninos (9.5%)

La determinación de anticuerpos antinucleares se realizó en 19 pacientes, resultando 5 positivos (23.8%), tres mujeres y dos hombres. No se realizó el examen en dos casos.

La probable relación de cursar con crioglobulinemia en caso de presentar anticuerpos antinucleares se evaluó por medio de la Prueba exacta de Fisher, obteniendo una p=0.56, no evidenciando relación estadísticamente significativa, sin embargo, debemos tomar en cuenta el número reducido de casos estudiados.

Mediante la exploración física no se encontró dato alguno de dermopatías.

MANIFESTACIÓN EXTRAHEPÁTICA	FEMENINO	MASCULINO
Curva de tolerancia oral a la glucosa anormal	5	3
Hipotiroidismo subclínico	-	1
Enfermedad sistémica no tiroidea (T3 baja)	1	-
Enfermedad sistémica no tiroidea (T4 alta)	1	1
Crioglobulinemia	3	2
Elevación de Ig A	-	1
Elevación de Ig G	1	-
Elevación de Ig M	3	1
Disminución de C3	2	1
Disminución de C4	2	-
Presencia de anticuerpos antinucleares	3	2

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSIÓN

En este estudio, se investigaron las manifestaciones extrahepáticas que pudieran presentarse en un grupo de pacientes infectados con VHC y que no han recibido tratamiento alguno. Las manifestaciones extrahepáticas se han documentado en el mundo, pero su prevalencia y frecuencia varían de acuerdo a las regiones geográficas, y probablemente se encuentre también con relación a la raza, tiempo de evolución de la enfermedad y el genotipo infectante, sin embargo esto último aún no se ha dilucidado.

En esta investigación encontramos alteraciones en la biometría hemática, a destacar, leucopenia en tres pacientes (14%), y aunque los niveles fueron menores al valor establecido, ninguno de ellos mostró neutropenia que pudiera haberlos colocado en un nivel de riesgo para otras infecciones por el inmunocompromiso que traería. Encontramos también linfopenia en 5 casos (24%), con un promedio arriba de 1000 linfocitos. Aunque no se ha reportado linfopenia como una manifestación extrahepática propia de la infección crónica por VHC, existe evidencia de afectación de línea celular hematológica por la acción del virus.

La evidencia actual sugiere que la replicación del VHC ocurre no sólo en un pequeño número de célula mononucleares circulantes, aunque probablemente sólo bajo condiciones anormales, como lo son estados de inmunosupresión ó en células en transformación. Si la infección de linfocitos por el virus fuera tan productiva como en los hepatocitos, la producción de viriones provenientes de los linfocitos constituiría una parte significativa de la carga viral. Además, su replicación dentro de los linfocitos podría afectar la vida media de los mismos, ya sea mediante la inducción de apoptosis o debido a daño directo sobre ellos, aunque esto es meramente especulativo.

Encontramos plaquetopenia en poco más de 40% de los casos, pero en general la trombocitopenia fue leve. Como sabemos, la historia natural de la enfermedad lleva a la insuficiencia hepática, la aparición de cirrosis en algunos casos e hiperesplenismo secundario que puede producir disminución del nivel circulante de plaquetas. En estos pacientes, no existía evidencia de insuficiencia hepática severa ni complicaciones tardías de la enfermedad, aunque obviamente no se realizaron los estudios pertinentes para descartar complicaciones como las ya mencionadas porque no era el objetivo del estudio. Por lo anterior, creemos que no puede considerarse tal alteración como manifestación extrahepática, sin embargo habrá que investigar con estudios posteriores si es que se pudiera encontrar tal alteración a temprana evolución del padecimiento, con lo que pudiera correlacionarse como una manifestación extrahepática. La anemia se encontró sólo en 2 casos, uno por género, y no puede relacionarse como una manifestación extrahepática del virus, tanto por el número tan pequeño en que se presentó así como por las diversas explicaciones etiológicas que se pueden encontrar.

En cuanto a la curva de tolerancia oral a la glucosa encontramos que prácticamente la mitad de los pacientes estudiados resultaron con alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Como sabemos, en nuestro país existe una elevada prevalencia de DM2, actualmente el 12% de la población nacional cursa con esta enfermedad. Sin embargo, si recordamos la fisiopatología reconocida actualmente encontramos que el desarrollo de la enfermedad pasa por 3 etapas principales: la de tolerancia normal a la glucosa, la intolerancia a carbohidratos (como lo demuestran nuestros pacientes) y posteriormente el desarrollo de la enfermedad propiamente, DM2.

En mayo de 2004, Lecube et al publicó un estudio realizado en España, donde buscó comparar la prevalencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y Diabetes entre pacientes infectados por VHC y en controles. Un total de 642 pacientes fueron incluidos para formar los 2 grupos. Encontró que un 32% de pacientes con infección crónica por VHC cursaba con intolerancia a la glucosa, un

valor 3 veces mayor al grupo control, una diferencia estadísticamente significativa corroborada por el valor de p (p=0.0003). Un análisis de regresión logística, mostró también que el virus C de la hepatitis se relacionó de forma independiente a la intolerancia a la glucosa en pacientes con hepatitis crónica, pero no fue predictor independiente de anormalidades en el metabolismo de la glucosa en pacientes que cursaban ya con cirrosis. Concluyó sugiriendo que a todos los pacientes infectados se les debería realizar una curva de tolerancia oral a la glucosa desde etapas tempranas de la enfermedad debido a la relación entre infección por VHC y DM2. [15]

Desde 1996 existen múltiples estudios desarrollados que han investigado la relación entre la infección por VHC y el desarrollo de DM2. Mehta et al, en el 2001 publicó una revisión de los estudios realizados para investigar esta asociación. La mayor parte de los estudios valorados carecían de la fuerza necesaria para otorgar una conclusión definitiva referente a dicha relación; sin embargo, sí se encontraban desde entonces resultados de ensayos que apoyaban la relación del desarrollo de DM2 en pacientes con hepatitis crónica. [13]

Los resultados encontrados en el presente estudio, correlacionan con los que recientemente se han publicado, para apoyar la relación entre ambas patologías. Tomando como referencia la más reciente modificación a la clasificación de la Diabetes Mellitus realizada por la American Diabetes Association, este grupo de pacientes debería considerarse dentro del rubro de "prediabetes" dado su resultado en la curva de tolerancia oral a la glucosa. Debido al pequeño número de pacientes que incluimos, no podemos afirmar una relación concluyente, por lo que será necesario realizar estudios diseñados específicamente para otorgar una respuesta a esta interrogante.

Se encontraron escasas alteraciones dentro del perfil de funcionamiento tiroideo de estos pacientes. Un caso de hipotiroidismo subclínico, correspondiente a un masculino y tres casos del síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea. El

hipotiroidismo fue encontrado como una asociación estadísticamente significativa con la hepatitis crónica C en el estudio de Antonelli, el cual incluyó un total de 1019 pacientes; el hipotiroidismo fue relacionado al desarrollo de autoanticuerpos contra la tiroides, tanto antiperoxidasa como antitiroglobulina ya que ambos se encontraron estadísticamente más elevados en los pacientes infectados que en el grupo control. En ese estudio también se encontró una disminución significativa de los niveles de T3 y T4, que correlacionaban con el diagnóstico de hipotiroidismo.

En nuestros resultados, sólo encontramos disminución aislada de T3 en dos pacientes y una elevación de T4 en un caso. La enfermedad sistémica no tiroidea se acuerdo a la literatura, se relaciona con enfermedades sistémicas graves, que provocan una disminución de T3, elevación de T4 ó disminución tanto de T3 como de T4, siendo estos 3 tipos los conocidos para este síndrome. No existe un tratamiento específico, ya que estas alteraciones remiten al corregir la patología que afecta a los pacientes. Realmente en nuestros pacientes, excepto el caso de hipotiroidismo subclínico, los otros 3 casos alterados de funcionamiento tiroideo no requieren tratamiento alguno, pero sí vigilancia periódica, ya que no se ha demostrado beneficio alguno con tratamiento hormonal para estas alteraciones aisladas, pero sí potenciales efectos adversos. El caso de hipotiroidismo encontrado en nuestros casos nos informa sobre la necesidad de buscar alteraciones tiroideas en nuestros pacientes con hepatitis C crónica, ya que como demostró Antonelli et al, existe la relación significativa entre ambos problemas, y seguramente debido al tamaño pequeño de nuestra muestra, no es posible demostrarlo a ciencia cierta. [12]

Las crioglobulinas fueron encontradas en 24% de nuestros casos. Existe una notable diferencia de prevalencia de crioglobulinemia entre los pacientes infectados por el VHC, ya que existen reportes que mencionan prevalencia de 35 a 90%. Lunel et al encontraron una prevalencia de 54.3% en pacientes portadores de hepatitis crónica tipo C y de 41.5% en pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología. Levey reportó que en el sur

de Europa la prevalencia de crioglobulinemia en pacientes infectados es del 90%, mientras que en América del norte sería de 15%. Un metaanálisis de 19 estudios citado por Agnello, encontró una prevalencia de 44% de crioglobulinemia en este tipo de pacientes. [5] Siendo los resultados en cuanto a prevalencia tan amplios, deben de existir determinantes aún no conocidas para la presentación de crioglobulinemia, y aunque hay reportes que nos habla que estas diferencias se encuentran relacionadas al genotipo, la raza, el tiempo de evolución de la enfermedad, entre otras variables, no se ha podido verificar en forma fidedigna alguna de ellas. La prevalencia encontrada en nuestros pacientes pudiera considerarse relativamente baja dentro del universo descrito, pero reafirma la presencia de este tipo de globulinas en los pacientes infectados por VHC, y el potencial riesgo, aunque muy bajo, de desarrollar vasculitis mediada por estas células.

Las inmunoglobulinas se encontraron elevadas en 6 de nuestros casos, predominando el tipo IgM, así como disminución del complemento en 5 pacientes. En este caso, como se ha descrito en la literatura, la crioglobulinemia tipo II es la más frecuente, y que corresponde a tipo tanto monoclonal como policlonal de IgM y de IgG respectivamente, lo cual correlacionaría teóricamente con los resultados obtenidos con respecto a crioglobulinas, aunque obviamente no se realizaron estudios complementarios para observar picos monoclonales ni para evaluar si se trataban de cadenas pesadas o ligeras.

Los anticuerpos antinucleares se encontraron presentes en 5 pacientes. Como sabemos en una población sana, la prevalencia de encontrarlos positivos es del 2 al 5%, y en nuestro estudio se presentaron en poco más del 20% de casos. Dado el mecanismo inmunológico que se plantea para la formación de autoanticuerpos, así como el desarrollo de inmunoglobulinas, no es poco probable que por medio de estos mecanismos, ya sea por mimetismo molecular, complejos antígeno – anticuerpo, epítopos, entre otros, pudiera explicar la presencia de estos autoanticuerpos, aunque en la literatura escasamente se hace mención del

desarrollo de estos autoanticuerpos como una manifestación extrahepática del VHC.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones extrahepáticas desarrolladas en este grupo de pacientes fueron leucopenia, linfopenia, intolerancia a la glucosa, hipotiroidismo, síndrome de enfermedad sistémica no tiroidea, crioglobulinemia, hipergammaglobulinemia, disminución de complemento y presencia de anticuerpos antinucleares.

La intolerancia a la glucosa fue encontrada como la manifestación periférica más frecuente en este grupo de pacientes, con frecuencia de 53.3%, seguida de hipergammaglobulinemia con 28.6%, crioglobulinemia, hipocomplementemia, linfopenia y positividad para anticuerpos antinucleares se presentaron cada una de ellas en 23.8% de casos, y finalmente leucopenia además de alteraciones tiroideas con 14.2% de frecuencia.

El género femenino fue el que más frecuentemente presentó alteraciones extrahepáticas, con una relación respecto al género masculino de 1.7 : 1.

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos afirmar que en el grupo de pacientes estudiados se presentan los mismo síndromes extrahepáticos que la literatura reporta. Nos señala la importancia de estudiar la relación existente entre hepatitis crónica tipo C y Diabetes Mellitus tipo 2. El presente estudio cuenta con un número limitado de casos, por lo que se requieren ensayos con mayor población para lograr resultados de fuerza estadística significativa para poder afirmar, invalidar o modificar los resultados encontrados.

REFERENCIAS

[1] Méndez SN, Uribe EM. Conceptos actuales en hepatitis C, México, 2ª ed, 2005, Mc Graw Hill, p. 254.

[2] Uribe EM, Vargas VF. Problemas clínicos en hepatología, México, 2005, Masson Doyma, p.336.

[3] Consenso Nacional sobre Hepatitis C,Revista de Gastroenterología de México 2002; 67,suppl 2.

[4] Mindie HN, Emmet BK. Chronic Hepatitis C: genotypes 4 to 9. Clin Liver Dis 2005; 9: 411-426

[5] AgnelloV, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J of Hepatology 2004; 40: 341-352.

[6] Mehta S, et al. Extrahepatic manifestations of infection with hepatitis C virus. Clin Liver Dis 2001; 5: (4)

[7] Wilson RA. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Am J of Gastroenterology 1997; 92: (1).

[8] Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet infect Dis 2005; 5: 227-236.

[9] Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect?. J of Infection 2004; 49: 236-241.

[10] Tomer YT, Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link?. Am J of Medicine 2004; 117: 60-61.

[11] Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. J of Hepatology 1999; 31: 369-376.

[12] Antonelli A, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. Am J of Medicine 2004; 117: 10-13.

[13] Mehta SH, et al. Association between hepatitis C virus infection and Diabetes Mellitus. Epidemiologic reviews 2001; 23: 302-312.

[14] Ozyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of Diabetes Mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J of Gastroenterology; 91: 7.

[15] Lecube A, et al. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection. Diabetes Care 2004; 27: 1171-1175.

[16] Jones A M, et al. The cutaneous manifestations of viral hepatitis. Dermatol Clin 2002; 20: 233-247.

[17] Kim J, et al. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases. Gastroenterol Clin N Am 2004; 33: 693-708.

[18] Cacoub P, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. J of Hepatology 2002; 36: 821-818.

[19] Alric A, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus – associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis 2004; 43: 617-623.

[20] Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. J of Hepatology 1999; 31 (suppl 1): 210-216.

[21] Olivieri I, et al. Hepatitis C virus and artritis. Rheum Dis Clin N Am 2003; 29: 111-122.

[22] Fried MW, et al. Peginterferon alfa 2-a plus ribavirina for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975-982.

[23] Mangia A, et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2005; 352: 2609-2617.

[24] Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV infected person. Ann Intern Med 2003; 138: 197-207.

[25] Rockstroh JK, Spengler U. HIV and hepatitis C virus co-infection. Lancet Infect Dis 2004; 4: 437-444.

[26] Torriani FJ, et al. Peginterferon alfa 2 a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-450.

[27] Cital ZJL, et al, Prevalence of Hepatitis C virus genotypes in a Mexican population. Arch Med Res 2005; 36 (5): 607.