

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

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

**“POSIBLE MODIFICACIÓN DEL HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO CON EL
TRATAMIENTO COMBINADO DE LA HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DRA. MÓNICA VALDIVIA BALBUENA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA ANTONIETA XÓCHITL GARCÍA SAMPER

No. De Registro de Protocolo:

169.2009

MÉXICO, D.F. JUNIO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA ANTONIETA XÓCHITL GARCÍA SAMPER
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL SERVICIO DE
GASTROENTEROLOGÍA

DRA. MARÍA ANTONIETA XÓCHITL GARCÍA SAMPER
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos:

Agradezco infinitamente a Dios por todas las bendiciones que ha puesto en mi camino desde el día que nací, una de ellas, mi amado esposo, quien no solo es el gran amor de mi vida, sino que también es mi mejor amigo y compañero entrañable, quien me ha ayudado a ser mejor en todos los ámbitos tanto en el profesional como en el personal, y se mantiene firme a mi lado a cada paso que doy y a cada escalón logrado, te amo *Marcos César*, gracias por ser y estar.

A mis papás, *María de los Ángeles y Francisco Javier*, sin ustedes no lo habría logrado, ustedes son el cimiento que le da fuerza y sostén a mi vida, gracias por todos los sacrificios hechos, por impulsarme a volar y dejarme llegar a todo lo lejos propuesto, los amo mucho.

A mi hermanito, *Arturo*, el roble a quien acudo y se que esta ahí, gracias por tu continuo apoyo.

A mis abuelitos, *Pablo y Julia*, un ejemplo a seguir desde mi infancia, desde donde Dios los tiene, quiero que sepan que los amo.

A la *Dra. Xóchitl García Samper*, estoy segura, una de las mejores personas que he conocido y conoceré en mi vida, no solo la admiro en el ámbito profesional, sino también en el personal, le estaré agradecida toda la vida por todo lo que me ha dado.

A mis compañeros de residencia y médicos adscritos al servicio, por permitir la convivencia y retroalimentación necesaria en este entrenamiento.

Al *Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos*, por abrirme las puertas y permitirme concluir mi formación.

ÍNDICE

Carátula	1
Agradecimientos	4
Resumen	6
Summary	7
Introducción	8
Justificación	12
Pregunta de investigación	13
Objetivo general	13
Diseño de la investigación	14
Fuentes de información	14
Métodos	14
Análisis Estadístico	16
Recursos	17
Resultados	17
Discusión	24
Conclusiones	26
Referencias Bibliográficas	27
Anexo	28

RESUMEN

Introducción. La infección crónica por Virus de Hepatitis C puede causar enfermedad hepática y extrahepática, y en lo que respecta a esta última, la disfunción endocrina representa un importante tipo de enfermedad extrahepática relacionada. Dentro de los trastornos endocrinos más frecuentes y más importantes relacionados se encuentran la enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus tipo 2. Muchos estudios han intentado evaluar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes con VHC. En el Servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos se ha observado una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con VHC.

Objetivo. Determinar si existe modificación del hipotiroidismo subclínico observado previo al inicio del tratamiento estándar a base de Interferon Pegilado y Ribavirina, en pacientes infectados con VHC.

Métodos. Se llevó a cabo un estudio abierto, observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo, durante el periodo de marzo del 2009 a abril del 2010; criterios de inclusión para el grupo problema: mayores de 18 años de edad, consentimiento informado firmado, portadores de VHC, sin tratamiento previo, con hipotiroidismo subclínico; para el grupo control se solicitó mismas características, excepto que fueran portadores de hipotiroidismo subclínico u otra alteración inmunológica conocida. Se realizó una comparación de variables de acuerdo a la escala de medición: las variables categóricas con χ^2 , y las variables continuas con U de Mann-Whitney. Así como un análisis de regresión lineal multivariado, para determinar variables asociadas a la presencia de hipotiroidismo subclínico y su posible modificación al término del tratamiento.

Resultados. Se incluyeron 33 pacientes, 27 mujeres (82%) y 6 hombres (18%), 11 presentaron hipotiroidismo subclínico, 33.3%; de estos, el 82% fueron mujeres y 18% hombres. La edad promedio fue de 51.12 ± 4.6 años y el IMC de 26.2 ± 2.3 kg/m². Del total de pacientes 51% tuvieron genotipo 1b, 22% genotipo 1a, 15% genotipo 2b, 6% genotipo 1a1b, y finalmente genotipo 3 con 3%. La principal diferencia entre ambos grupos fueron los niveles de anticuerpos Anti-Tiroperoxidasa y Anti-Tiroglobulina, así como niveles de IL-2, IL-17 y por supuesto TSH.

Conclusión. No se observa ninguna modificación del hipotiroidismo subclínico presentado durante el tratamiento o al término del mismo, tampoco hubo relación alguna con el genotipo, carga viral o con la respuesta o falla al tratamiento antiviral.

SUMMARY

Introduction. Chronic infection with hepatitis C virus can cause liver and extrahepatic disease, and in regard to the latter, endocrine dysfunction represents an important type of extrahepatic disease related. Among the most common endocrine disorders and most important are related thyroid disease and type 2 diabetes mellitus. Many studies have evaluated the prevalence of autoimmune thyroid disease in patients with HCV. In the Hospital Regional Adolfo López Mateos Gastroenterology's Service was observed a high prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with HCV.

Objective. To determine if modification of subclinical hypothyroidism observed before the start of standard treatment based on interferon and ribavirin in patients infected with HCV.

Methods. We carried out an open, observational, longitudinal, prospective and comparative study, during the period March 2009 to April 2010; inclusion criteria for the problem group: over 18 years of age, signed informed consent, carriers of HCV without prior treatment with subclinical hypothyroidism; for the control group apply the same characteristics, except that they were carriers of subclinical hypothyroidism or other known immunological disorder. A comparison of variables according to the scale of measurement: X2 categorical variables and continuous variables with Mann-Whitney. Just as a multivariate linear regression analysis to determine variables associated with the presence of subclinical hypothyroidism and its possible modification by the end of treatment.

Results. We included 33 patients, 27 women (82%) and 6 men (18%), 11 had subclinical hypothyroidism, 33.3%, of these, 82% were women and 18% men. The average age was 51.12 + 4.6 years and BMI of 26.2 + 2.3 kg/m². Of all patients 51% had 1b genotype, 1a genotype 22%, 15% 2b genotype, 6% 1a1b genotype, and finally 3 genotype cpn 3%. The main difference between the two groups were the levels of anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin, as well as levels of IL-2, IL-17 and of course TSH.

Conclusion. Not observed any change of subclinical hypothyroidism presented during treatment or at the end of that, there was no relation to genotype, viral load or with response or antiviral treatment failure.

Introducción.

El virus de hepatitis C es un virus de RNA que pertenece a la familia de los Flavivirus. Las diferentes entidades clínico-patológicas relacionadas con el virus C son: hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis hepática y sus complicaciones, hepatocarcinoma y manifestaciones extrahepáticas. La presentación más frecuentemente observada es la de pacientes asintomáticos, en los que de manera incidental se detecta alteración en el nivel de aminotransferasas o positividad del anticuerpo contra el virus C. La minoría corresponderá a un cuadro de hepatitis aguda, generalmente con el antecedente previo de una exposición de riesgo⁽¹⁾.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública de México⁽²⁾, se encontró una prevalencia del anticuerpo contra el virus de la hepatitis C de 1.4% (IC 95%; 1.1-1.6%) y la determinación del RNA del virus C, interpretada como infección activa, fue positiva en 0.49%. No se observaron diferencias de género y se encontró una prevalencia discretamente mayor en áreas urbanas vs rurales (1.8 vs 1.4%) y en el norte del país. Se observó también que la frecuencia fue inversamente proporcional al nivel educativo y al ingreso económico y 3 veces mayor en personas mayores de 60 años.

La hepatitis C es la principal causa de muerte relacionada con el hígado en los Estados Unidos de Norteamérica. La seroprevalencia de la infección por virus de Hepatitis C (VHC), basada en la detección de anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) se estima de 3%, con más de 170 millones de personas infectadas de forma crónica. Existen variaciones geográficas marcadas, con tasas de seroprevalencia de 0.4 a 1.1% en Norte América a 9.6 a 20% en África del norte⁽³⁾. Actualmente, 4 millones de personas se encuentran infectadas con el VHC en los Estados Unidos, con una tasa de prevalencia estimada de 1.8% en la población general y de 0.6% en donadores de sangre voluntarios. La tasa de prevalencia es mayor en personas entre los 30-49 años de edad que en menores y es mayor en hombres que en mujeres (2.5% Vs 1.2%) y entre ciertos grupos étnicos, tales como afroamericanos y mexicoamericanos, que en blancos.

A nivel mundial, han emergido 3 patrones epidemiológicos diferentes de infección por VHC⁽⁴⁾. En Estados Unidos, Australia y otros países desarrollados, el pico de prevalencia se encuentra entre personas de 30 a 49 años y el análisis de factores de riesgo sugiere que la mayor parte de la transmisión se originó a mediados de la década de los 80s y 90s, a través del uso de drogas intravenosas. En Japón, Europa del Sur y áreas similares la prevalencia de infección por VHC es mayor en personas mayores, sugiriendo que el riesgo de infección por VHC fue mayor en épocas anteriores (más de 30 años atrás). En estos países el uso de jeringas reutilizables y práctica de acupuntura parece ser la causa de las altas tasas de infección. En Egipto y otros países subdesarrollados, las tasas altas de infección en todos los grupos de edad, sugieren que aun están en riesgo de contagio.

En los Estados Unidos, la incidencia de hepatitis C aguda esta en descenso. La tasa de incidencia fue estimada de 180 000 casos por año a mediados de los 80s (pico de incidencia) pero disminuyó a aproximadamente 30 000 nuevos casos por año en 1995. Las personas con mayor probabilidad de haber adquirido la infección son aquellas nacidas entre 1940 y 1965. Dentro de los factores que han contribuido a la disminución de la incidencia de hepatitis aguda en el mundo son los programas de escrutinio entre los donadores implementados a inicio de los 90s, los programas de prevención contra el virus de inmunodeficiencia humana, así como también los programas de intercambio de jeringas para los usuarios de drogas intravenosas, y la introducción en la práctica médica de precauciones universales para evitar el contagio de infecciones virales.

Actualmente, las nuevas infecciones por VHC ocurren primariamente como resultado del uso de drogas inyectables y en menor medida, por relaciones sexuales con parejas infectadas.

Existen 2 modos de transmisión principales para el virus de hepatitis C, el modo percutáneo (transfusión sanguínea e inoculación por aguja) y el no percutáneo (contacto sexual y exposición perinatal). Desde que se introdujeron los programas para detectar VHC en los donadores de sangre la infección relacionada a esta práctica ha disminuido drásticamente, siendo actualmente de menos de 1 caso por 200 000 transfusiones realizadas.

La infección crónica por Virus de hepatitis C puede causar enfermedad hepática y extrahepática, y en lo que respecta a esta última, la disfunción endocrina representa un importante tipo de enfermedad extrahepática relacionada. Dentro de los trastornos endocrinos más frecuentes y más importantes relacionados se encuentran la enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus tipo 2⁽¹⁾.

Muchos estudios han intentado evaluar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes infectados con Virus de Hepatitis C (VHC). Desafortunadamente los resultados obtenidos en su mayoría no son congruentes. Una revisión de la literatura identificó 17 estudios controlados, 12 de los cuales reportaron una asociación positiva entre la infección de VHC y la enfermedad tiroidea autoinmune y/o disfunción tiroidea^(6,7).

En lo que respecta a la frecuencia de niveles anormalmente altos de anticuerpos antitiroideos en pacientes infectados con Virus de Hepatitis C, varía de 8 a 48%⁽⁴⁾. En un estudio se encontró que los pacientes con VHC eran más propensos a tener niveles de TSH mayores y niveles de T3 y T4 más bajos comparados con pacientes infectados por virus de Hepatitis B o D. Se encontró que los pacientes con VHC eran más probables a padecer hipotiroidismo (13%), a tener anticuerpos antitiroglobulina positivos (17%) y anticuerpos antitiroperoxidasa positivos (21%), que los grupos control⁽⁵⁾. Por otro lado en otro estudio se encontró que la disfunción tiroidea, principalmente el hipotiroidismo, se observó en 20% de los pacientes positivos para VHC con fibrosis hepática severa⁽⁹⁾.

En pacientes con hepatitis crónica por virus C se ha encontrado niveles circulantes altos de anticuerpos antitiroperoxidasa, y un riesgo aumentado de hipotiroidismo en dichos pacientes⁽⁶⁾.

Por otro parte, existen estudios que muestran expresión aumentada de IFN- γ y de quimocinas inducidas por IFN- γ , como es el caso de la quimocina 10, también conocida como proteína 10 inducida por IFN- γ , en los hepatocitos y linfocitos de pacientes con VHC⁽¹⁰⁾. La expresión de estos factores se ha relacionado directamente al grado de inflamación⁽¹¹⁾. De hecho se ha sugerido que las concentraciones altas de quimocina 10 derivada del hígado podría predecir la falla al tratamiento antiviral con interferon (IFN) en pacientes con hepatitis C, sin embargo faltan estudios que corroboren dicha hipótesis. La razón de esto es el hecho de que probablemente la quimocina

10 actúa reclutando linfocitos TH1 que secretan IFN- γ y TNF, los cuales inducen secreción de quimocina 10 por hepatocitos perpetuando de este modo la cascada inmunológica⁽⁴⁾.

Por otro lado se ha encontrado que la expresión aumentada del IFN- γ intratiroideo se asocia a hipotiroidismo al inducir secreción de quimocina 10 en células tiroideas y desencadenar una reacción inmunológica⁽⁴⁾.

La interleucina 17 (IL-17) es una citocina proinflamatoria, producida por las células CD4+Th17 (involucradas en enfermedades autoinmunes), cuya producción está aumentada en pacientes con hepatitis crónica secundaria a virus C. Esta IL-17 a su vez estimula la producción de: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF o GM-CSF⁽¹²⁾.

Los pacientes con VHC inducen células Th-17 Ag-específicas; la proteína viral HCV-NS4 induce a su vez secreción de IL-10 y TGF- β por parte de los monocitos que actúan como reguladores negativos de IL-17 para tratar de neutralizar la producción de la misma y de esta manera evitar la respuesta inmunológica como mecanismo de protección viral.

Existen numerosos estudios en los que se ha encontrado que pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, con pruebas de función tiroidea normales antes del inicio del tratamiento con terapia estándar (interferon pegilado y ribavirina), desarrollan durante el curso del tratamiento disfunción tiroidea. Por el contrario no hay en la actualidad estudios que mencionen como afecta en la respuesta al tratamiento antiviral, el hecho de que el paciente con hepatitis C presenta hipotiroidismo subclínico antes del inicio de dicho tratamiento y si existe relación alguna con el genotipo y carga viral, tanto en la respuesta al tratamiento como en la manifestación de la enfermedad tiroidea.

En el servicio de gastroenterología el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, hemos observado que existe hipotiroidismo subclínico previo al inicio de tratamiento para la hepatitis crónica por virus C, aproximadamente en el 30% de los casos, sin embargo, no se ha hecho ninguna correlación entre el hipotiroidismo subclínico encontrado previo al tratamiento, con el

genotipo y carga viral; y tampoco se ha valorado si existe modificación del mismo con el tratamiento, es decir, si se mantiene, se quita o se manifiesta clínicamente.

El propósito de esta investigación es determinar si el hipotiroidismo subclínico encontrado en los sujetos infectados por VHC previo al inicio de tratamiento, presenta alguna modificación con el tratamiento estandarizado para VHC a base de Interferon Pegilado y Ribavirina, durante y después del mismo, y si existe relación alguna con el tipo de genotipo y carga viral.

Pregunta de investigación.

¿Existe modificación del hipotiroidismo subclínico, encontrado en el 30% de los pacientes con hepatitis C crónica en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, posterior al tratamiento estándar a base de Interferon Pegilado y Ribavirina?

Objetivo General.

Determinar si existe modificación del hipotiroidismo subclínico observado previo al inicio del tratamiento estándar a base de Interferon Pegilado y Ribavirina, en pacientes infectados con virus de hepatitis C crónica.

Objetivos Específicos

- a) Determinar si existe modificación del hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento con la terapia combinada, durante y al término de la misma.
- b) Determinar la incidencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes infectados por virus de hepatitis C en el servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
- c) Determinar si existe relación alguna entre el hipotiroidismo subclínico detectado en pacientes infectados con virus de hepatitis C y el tipo de genotipo y carga viral.
- d) Determinar si el hipotiroidismo subclínico detectado previo al inicio de tratamiento, tiene algún efecto en la respuesta al tratamiento esperado para el virus de la hepatitis C.
- e) Determinar niveles de citocinas inflamatorias en estos pacientes y su relación con la presencia o no de hipotiroidismo subclínico.

Justificación.

Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C crónica, principalmente los trastornos tiroideos, a diferencia de lo reportado en la literatura mundial que es alrededor del 11%, en el servicio de Gastroenterología de este hospital, ha sido observado en el 30% de los pacientes. Sin embargo, no se ha analizado la posibilidad de modificación del hipotiroidismo subclínico mencionado, con el tratamiento, y si esta manifestación extrahepática modifica los resultados del tratamiento cuando se compara con sujetos no hipotiroideos.

Las manifestaciones tiroideas observadas en pacientes con hepatitis C se han relacionado con niveles altos de quimocina 10, cuya secreción es estimulada por el Factor de Necrosis Tumoral y el IFN- γ secretados a su vez por los linfocitos TH1 estimulados por el virus de la hepatitis C, perpetuando la respuesta inflamatoria.

La finalidad de esta investigación es determinar si en la población de pacientes con hepatitis C mexicanos, en la consulta externa de gastroenterología, encontrados con hipotiroidismo subclínico antes de iniciar tratamiento; ellos presentan modificación de esta entidad con el tratamiento, y determinar también si existe relación alguna con el tipo de genotipo o la carga viral.

Si el hipotiroidismo subclínico encontrado se corrige con el tratamiento antiviral y no existe correlación con el genotipo o carga viral, no sería necesaria mayor vigilancia durante el tratamiento, lo que ahorraría recursos en exámenes de escrutinio que habitualmente se practican en el seguimiento de estos pacientes.

Diseño de la Investigación.

Se llevará a cabo un estudio abierto, observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo, durante el periodo de marzo del 2009 a abril del 2010, en pacientes infectados por hepatitis crónica por virus C, que presenten previo al inicio del tratamiento hipotiroidismo subclínico.

Fuentes de Información.

Se obtuvo la información de los pacientes con diagnóstico de hepatitis C, de la consulta externa de la clínica de Hígado, en el servicio de Gastroenterología, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

Métodos.

El presente estudio se realizó en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en el servicio de Gastroenterología. Los criterios de inclusión para el grupo problema fueron:

- a) Pacientes portadores de infección crónica por virus de hepatitis C, independientemente del genotipo y carga viral, en seguimiento en la clínica de hígado en la consulta externa del servicio de Gastroenterología del hospital Lic. Adolfo López Mateos.
- b) Portadores de hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento estándar a base de Interferon Pegilado y Ribavirina.
- c) Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- d) Con insuficiencia hepática clasificada como Child-Pugh A.

Los criterios de inclusión para el grupo control fueron:

- a) Pacientes portadores de infección crónica por virus de Hepatitis C, independientemente del genotipo y carga viral, en seguimiento en la clínica de hígado en la consulta externa del servicio de Gastroenterología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
- b) Que no fueran portadores de hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento estándar a base de Interferon Pegilado y Ribavirina.
- c) Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- d) Con insuficiencia hepática clasificada como Child-Pugh A.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Pacientes que no fueran portadores de infección crónica por Virus de Hepatitis C.
- b) Que no presentaran hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento.
- c) Con antecedentes de enfermedades tiroideas previas.
- d) Pacientes con insuficiencia hepática diagnosticada como Child-Pugh B o C.

Los criterios de eliminación fueron:

- a) Pacientes que hubieran suspendido con o sin indicación médica el tratamiento para hepatitis C una vez iniciado.
- b) Pacientes que hubieran fallecido por cualquier causa durante el seguimiento.

En ambos grupos de pacientes se determinó previo al inicio del tratamiento combinado para la infección crónica por Virus de Hepatitis C, durante dicho tratamiento y al término del mismo lo siguiente:

- a) Niveles de TSH, T3, T4.
- b) Genotipo y la carga viral.

- c) Laboratorios de control que incluyeron: Biometría hemática completa, Química Sanguínea, Pruebas de función hepática, Tiempos de coagulación, perfil de lípidos, anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa.
- d) Niveles de citocinas: IL-2, IL-10, IL-12, IL-17 y TGF- β , utilizando kits de Genzyme y R&D systems.

El hipotiroidismo subclínico se definió como niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) mayores a 4 pg/ml y niveles normales de T3 (58-159 ng/dl) y T4 (6.09-12.23 ng/dl).

El vaciamiento de los datos fue realizado por parte del investigador. Una vez que el paciente cumplió con los criterios de inclusión y exclusión se le solicitó participar en el estudio previa firma del consentimiento informado.

Análisis Estadístico.

Toda la información se codificó para su análisis en formato SPSS. Los datos se presentan en tablas y gráficos comparativos.

Entre ambos grupos se realizó una comparación de variables de acuerdo a la escala de medición: las variables categóricas con X^2 , y las variables continuas con U de Mann-Whitney. Así como también un análisis de regresión lineal multivariado, para determinar cuales fueron las variables asociadas a la presencia de hipotiroidismo subclínico y su posible modificación al término del tratamiento.

Recursos.

Los recursos de este estudio fueron aportados por el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, proporcionó lo necesario para realizar la evaluación de los pacientes de forma habitual, ya que

únicamente se sistematizó la información y se realizó la valoración de manera más precisa y secuencial.

El investigador se dió a la tarea de vaciar los datos de forma sistematizada para su posterior análisis.

Resultados.

Se incluyeron un total de 33 pacientes que fueron los que iniciaron tratamiento durante el periodo en el que se llevo a cabo este estudio. De ellos fueron 27 mujeres (82%) y 6 hombres (18%), de los cuales 11 presentaron hipotiroidismo subclínico previo al inicio del tratamiento combinado, que correspondió al 33.3% del total de pacientes que iniciaron tratamiento; de estos pacientes el 82% (9 pacientes) fueron del género femenino y 18% (2 pacientes) del género masculino.

La edad promedio fue de 51.12 ± 4.6 años. Sin diferencia significativa en ambos grupos. El IMC para ambos grupos fue de 26.2 kg/m^2 sin diferencias entre ellos.

Del total de pacientes ingresados el 51.5% tuvieron genotipo 1b (17 pacientes), seguido por el genotipo 1a con 22.2% (8 pacientes), genotipo 2b con 15.1% (5 pacientes), genotipo 1a1b con 6.06% (2 pacientes) y finalmente genotipo 3 con 3.03% (1 paciente).

En el grupo problema el genotipo predominante fue el 1b con el 63.6%, seguido por el genotipo 1a con el 18.1%, y finalmente los genotipos 2b y 3 con el 9% y 9% respectivamente.

En la **Tabla 1**, se muestran las principales diferencias entre ambos grupos previo al inicio del tratamiento combinado.

Tabla 1. Principales diferencias entre casos y controles. Previo al inicio de tratamiento combinado.

Variables	Grupo Problema n = 11	Grupo control n = 22	Valor de p*
Edad	52.8 ± 4.5	50.27 ± 3.9	NS
IMC Kg/m2	26.10 ± 2.8	26.30 ± 3.1	NS
Género: hombres / mujeres (n)	2/9	4/18	NS
Carga viral	489,731 ± 381,451	399,129 ± 319,863	NS
Hemoglobina (g/dl)	13.8 ± 2.1	14.36 ± 2.3	NS
Neutrófilos	3.51 ± 1.5	3.33 ± 1.3	NS
Plaquetas	202 000 ± 8500	208 000 ± 7300	NS
AST	81.37 ± 54.31	72.28 ± 54.33	NS
ALT	99.75 ± 65.58	81.23 ± 55.38	NS
IL-10	15.27 ± 1.70	14.83 ± 2.98	NS
IL-12	271.59 ± 196.43	221.13 ± 101.60	NS
TGF-β	850.14 ± 415.64	818.97 ± 321.09	NS
Anti-Tiroperoxidasa (0-12 UI/ml)	1451.3 ± 345.2	5.01 ± 1.3	<0.005
Anti-Tiroglobulina (0-34 UI/ml)	451.82 ± 170.3	33.65 ± 1.01	<0.005
% captación (32-48)	41.51 ± 3.07	44.31 ± 2.87	NS
T3 (58-159 ng/dl)	132.08 ± 12.36	141.13 ± 12.38	NS
T4 (6.09-12.23 ng/dl)	9.44 ± 2.13	9.14 ± 2.36	NS
Índice tiroxina libre (5.93-13.13)	9.80 ± 2.19	10.1 ± 1.79	NS

*En las variables numéricas se anotan promedios y desviaciones estándar

En esta tabla se muestran los principales hallazgos y diferencias entre ambos grupos previo al inicio del tratamiento combinado para la hepatitis C crónica. Es importante mencionar que los resultados que no se muestran como son el perfil de lípidos, tiempos de coagulación, albúmina, globulinas, resto de biometría hemática, no mostraron ninguna diferencia significativa, al igual que no se encontraron diferencias en los hallazgos a la exploración física realizada.

En la **Tabla 2**, se muestran las diferencias entre ambos grupos durante el tratamiento combinado.

Variables	Grupo Problema n = 11	Grupo control n = 22	Valor de p*
Carga viral	23252 ± 8,451	29398 ± 9,163	NS
Hemoglobina (g/dl)	11.1 ± 2.34	11.36 ± 2.1	NS
Neutrófilos	2.41 ± 1.3	2.33 ± 1.1	NS
Plaquetas	150 000 ± 4500	148 000 ± 5300	NS
AST	41.19 ± 52.28	38.41 ± 51.21	NS
ALT	65.12 ± 43.18	67.21 ± 45.17	NS
IL-10	16.87 ± 1.80	15.78 ± 3.18	NS
IL-12	291.61 ± 193.39	251.73 ± 141.58	NS
TGF-β	825.12 ± 420.35	809.18 ± 321.09	NS
Anti-Tiroperoxidasa (0-12 UI/ml)	1391.3 ± 328.2	4.88 ± 1.1	<0.005
Anti-Tiroglobulina (0-34 UI/ml)	443.24 ± 150.1	31.47 ± 1.13	<0.005
% captación (32-48)	42.15 ± 3.17	43.24 ± 2.38	NS
T3 (58-159 ng/dl)	138.98 ± 13.57	142.27 ± 12.79	NS
T4 (6.09-12.23 ng/dl)	8.77 ± 2.32	9.28 ± 2.17	NS
Índice tiroxina libre (5.93-13.13)	8.83 ± 2.31	9.98 ± 1.99	NS

*En las variables numéricas se anotan promedios y desviaciones estándar

Cuando se hace el seguimiento durante el tratamiento combinado para la hepatitis crónica por virus C, se observa que aunque hay disminución principalmente de los neutrófilos, hemoglobina y plaquetas como efecto adverso y esperado de los medicamentos empleados, no hay diferencia significativa entre ambos grupos, ya que los 2 descienden las cifras independientemente de que sean portadores o no de hipotiroidismo subclínico.

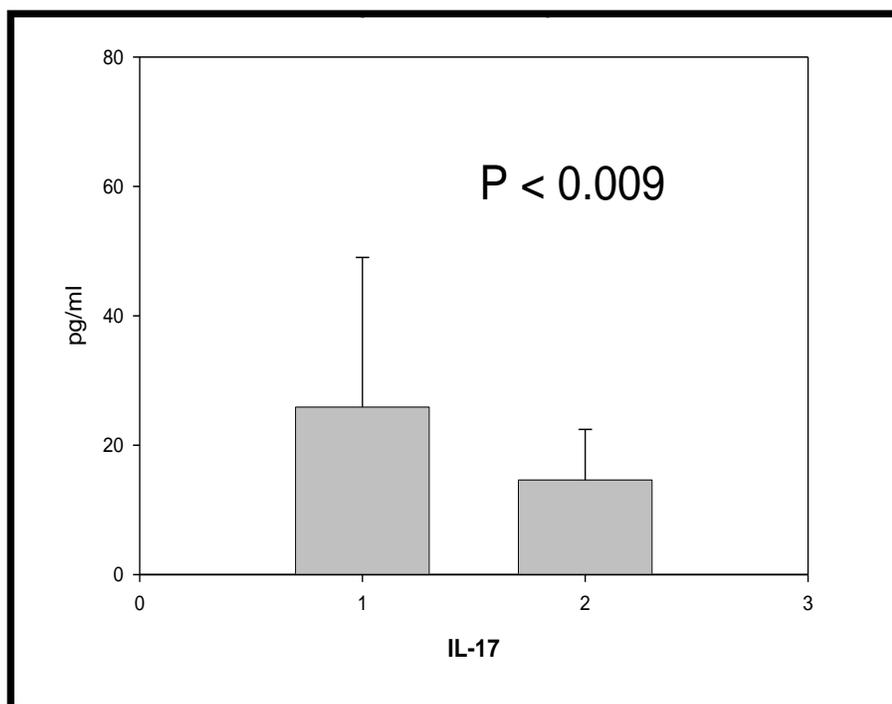
En la **Tabla 3**, se muestran las diferencias entre ambos grupos al término del tratamiento combinado.

Variables	Grupo Problema n = 11	Grupo control n = 22	Valor de p
Carga viral	489,731 ± 381,451	399,129 ± 319,863	NS
Hemoglobina (g/dl)	14.1 ± 1.5	13.98 ± 2.8	NS
Neutrófilos	2.98 ± 1.2	2.63 ± 1.5	NS
Plaquetas	185000 ± 4850	181000 ± 4400	NS
AST	61.39 ± 44.51	62.29 ± 49.38	NS
ALT	45.15 ± 35.61	51.33 ± 45.38	NS
IL-10	14.38 ± 1.21	13.99 ± 2.65	NS
IL-12	282.49 ± 189.31	251.36 ± 112.58	NS
TGF-β	839.18 ± 417.34	825.45 ± 324.25	NS
Anti-Tiroperoxidasa (0-12 UI/ml)	1413.1 ± 313.1	4.91 ± 1.21	<0.005
Anti-Tiroglobulina (0-34 UI/ml)	447.56 ± 169.28	32.15 ± 1.21	<0.005
% captación (32-48)	39.53 ± 3.27	42.11 ± 2.57	NS
T3 (58-159 ng/dl)	135.19 ± 9.85	139.54 ± 8.38	NS
T4 (6.09-12.23 ng/dl)	9.21 ± 2.51	9.51 ± 2.12	NS
Índice tiroxina libre (5.93-13.13)	9.23 ± 2.31	9.97 ± 1.99	NS

*En las variables numéricas se anotan promedios y desviaciones estándar

Al término del tratamiento se sigue observando la diferencia entre ambos grupos básicamente en lo que respecta a los anticuerpos Anti-Tiroperoxidasa y Anti-Tiroglobulina, el resto de las variables se mantienen sin diferencias entre ambos grupos.

Otra diferencia estadísticamente significativa que se observó entre ambos grupos fue el nivel de IL-17 antes, durante y después del tratamiento combinado, como se puede observar en la siguiente gráfica, que muestra el promedio de las mediciones durante todo el seguimiento.



Donde 1 se refiere al grupo problema y 2 al grupo control.

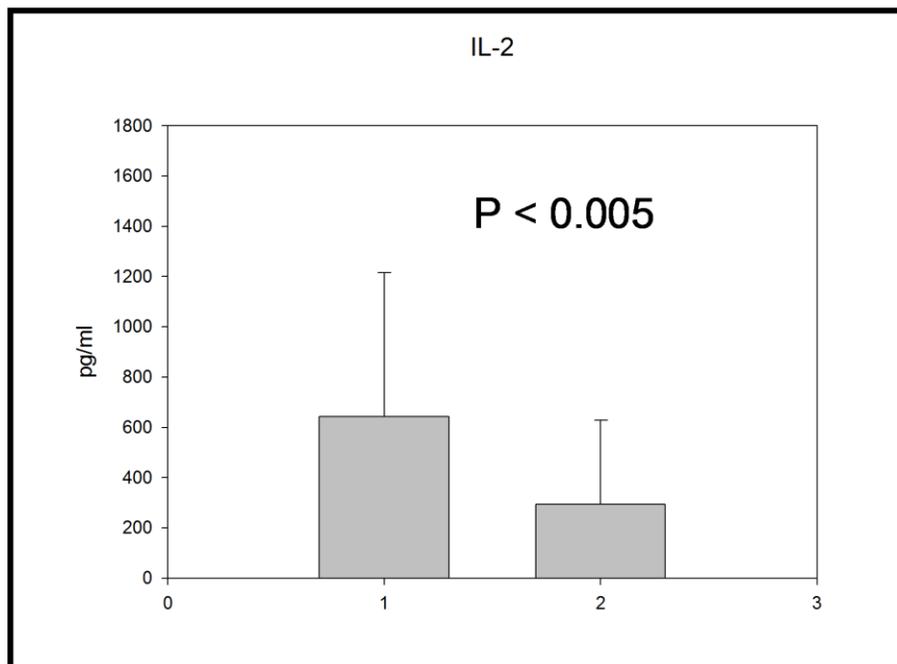
La diferencia en los valores de TSH entre ambos grupos fue altamente significativa ($p < 0.0001$). No hubieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH relacionados al género (5.82 ± 1.73 uUI/ml para hombres y 6.71 ± 2.40 uUI/ml para mujeres en grupo problema Vs 2.26 ± 0.76 uUI/ml para hombres y 2.68 ± 0.99 uUI/ml para mujeres en grupo control).

De manera similar no hubieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la carga viral. Aunque los valores de los siguientes marcadores fueron diferentes entre ambos grupos, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas: AST, ALT, T3 y T4 libre.

Todos los pacientes del grupo problema tuvieron elevados niveles de anticuerpos Anti-tiroglobulina y Anti-Tiroperoxidasa.

En relación a las citocinas es interesante observar que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en los niveles de IL-10 (14.83 ± 2.98 pg/ml vs $15.27 \pm 1,70$ pg/ml) e IL-12 (271.59 ± 196.43 pg/ml vs 221.13 ± 101.60 pg/ml).

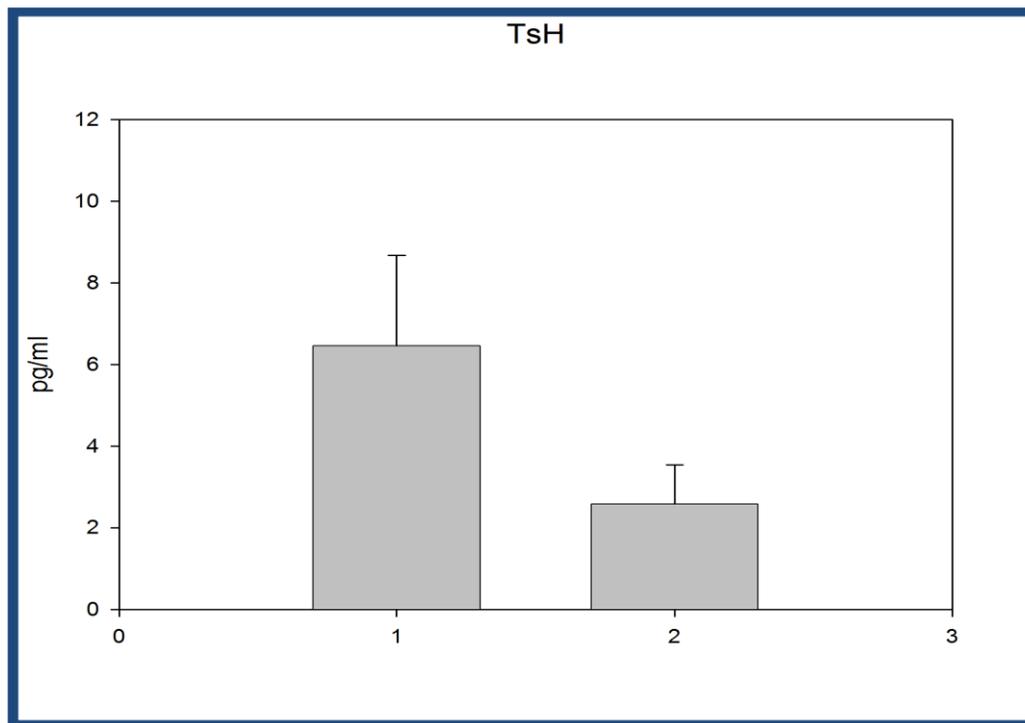
Las citocinas que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fueron: IL-17 ($p < 0.001$) e IL-2 ($p < 0.0009$). Importante mencionar que no hubieron diferencias en la concentración de IL-17 en ambos grupos en relación al genotipo o carga viral.



Donde 1 se refiere al grupo problema y 2 al grupo control.

Al comparar el genotipo o carga viral entre ambos grupos, se observa que no hay diferencias con respecto a la modificación del hipotiroidismo subclínico independientemente del genotipo o carga viral detectada.

Y lo más importante, en el análisis multivariado no se observa ninguna modificación del hipotiroidismo presentado por los pacientes previo al inicio de tratamiento, con el término de este, ni tampoco se encontró relación alguna con genotipo, carga viral o con la respuesta o falla al tratamiento antiviral, ya que como se muestra; a pesar de haber concluido los pacientes el tratamiento combinado para hepatitis C y haber respondido al mismo, no se modifica el hipotiroidismo establecido desde un inicio.



Donde 1 se refiere al grupo problema y 2 al grupo control.

Discusión

Como ya sabemos la infección crónica por Virus de Hepatitis C (VHC) se ha relacionado con varios trastornos autoinmunes incluyendo disfunción tiroidea⁽¹³⁻¹⁶⁾ y cáncer papilar de tiroides⁽¹⁷⁾. Pacientes con crioglobulinemia mixta secundaria a VHC también muestran disfunción tiroidea⁽¹⁵⁾.

La presencia de hipotiroidismo en pacientes con VHC, ya sea bajo tratamiento o no, ya se ha documentado previamente^(13,18,19). Un resultado interesante de este trabajo fue que se encontró hipotiroidismo subclínico en un 33%, del total de pacientes que ingresaron para inicio de tratamiento, lo que no concuerda con el porcentaje reportado en la literatura mundial de un 12%; esto pudiera ser secundario a una significativamente mayor frecuencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos en mujeres mexicanas en comparación con mujeres caucásicas o negras⁽²⁰⁾, representando una mayor predisposición a la autoinmunidad hacia la glándula tiroides.

Se encontró involucro tiroideo autoinmune como se mostró por los valores altos de autoanticuerpos. Aunque una reciente publicación sugiere que la presencia de autoanticuerpos en pacientes con VHC no parece tener importancia clínica⁽²¹⁾.

La disfunción tiroidea en pacientes con VHC ha sido asociada a IL-2⁽²²⁾, una citocina secretada principalmente por células Th1. De hecho se ha demostrado que pacientes sin VHC que son tratados por otras circunstancias, con altas dosis de IL-2 desarrollan disfunción tiroidea⁽²³⁾. La concentración alta de IL-2 determinada en nuestro grupo de pacientes con VHC e hipotiroidismo subclínico, corrobora lo antes mencionado. La IL-2 se sabe que expande las células Th17 en algunas enfermedades autoinmunes.

La respuesta Th17 se caracteriza por incremento sérico de IL-17A, comúnmente conocida como IL-17. Esta citocina, secretada por células T CD4+, conocida como Th17, es también secretada por algunas células T CD8+, NKT, células T alfa-beta o gama-delta, eosinófilos, neutrófilos y monocitos⁽²⁴⁾. Las células Th17 están ligadas a enfermedades autoinmunes, como son: esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, enfermedad de Lyme, psoriasis y uveítis^(24,25).

De los 5 diferentes receptores de IL-17 (A a E), IL-17 solo se liga al receptor A y C⁽²⁴⁾. La glándula pituitaria y la tiroides, a diferencia de los hepatocitos, expresan receptor de IL-17 tipo C⁽²⁶⁾. Al estar aumentada los niveles de IL-17 en pacientes con VHC e hipotiroidismo, explica la estimulación de las células tiroideas y de esta manera el hipotiroidismo subclínico manifestado. Por otro lado existe un mecanismo regulador mediado por IL-10 y TGF- β , los cuales suprimen la producción de IL-17⁽²⁷⁾.

Evidencia reciente muestra que TGF- β orchestra la diferenciación de células Th17 en una manera dependiente de concentración. A pesar de la aparente importancia de TGF- β , la diferenciación de Th17 depende básicamente de la presencia de IL-1 e IL-6⁽²⁸⁾. Esto ha mostrado recientemente que la proporción de células Th17 periféricas en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune es mayor que en los sujetos controles⁽²⁸⁾.

Se ha demostrado que células reguladoras T CD4+CD25+FOXP3+ en presencia de IL-2, producen células Th17 proinflamatorias. Esto explicaría la relación entre inflamación, concentraciones elevadas de IL-2 e IL-17, y autoinmunidad en nuestros pacientes.

La carga viral en nuestros pacientes pudiera considerarse baja y tales cargas virales han sido ligadas con el desarrollo de autoanticuerpos, secundarios a la disminución de la activación de células B o induciendo autorreactividad a través de un mecanismo de mimetismo molecular⁽²⁹⁾.

No se había documentado previamente si el hipotiroidismo subclínico como una forma de manifestación extrahepática de la enfermedad por VHC, influía o no en la respuesta al tratamiento combinado para esta entidad. Los datos presentados en este estudio muestran que no hay diferencias en la respuesta o no al tratamiento, así como tampoco influye el genotipo o la carga viral. Es también importante mencionar que el número de pacientes ingresados es pequeño, ya que solo se estudiaron a aquellos que ingresaron en el último año de seguimiento, por lo que se deberá continuar con la vigilancia de estos pacientes y aumentar la casuística para ver si los resultados se modifican o bien, ver si el hipotiroidismo subclínico, como una manifestación de

autoinmunidad influye en la respuesta viral sostenida 6 meses después de haber concluido el tratamiento antiviral.

Conclusiones.

Los resultados mencionados apuntan hacia una anomalía en las células T reguladoras inducidas por VHC. El hecho que no todos los pacientes infectados por VHC desarrollen una enfermedad autoinmune sugiere que hay variaciones individuales más allá de la carga viral, genotipo, presencia de autoanticuerpos o alteraciones bioquímicas. No debemos olvidar que el VHC replica dentro del tejido tiroideo (54) y que la evolución de la infección de VHC es relacionada a distintos perfiles de expresión de citocinas celulares.

Por otra parte no se había documentado previamente si el hipotiroidismo subclínico, como una forma de manifestación extrahepática de la enfermedad por VHC, influía o no en la respuesta al tratamiento combinado para esta entidad. Los datos presentados en este estudio muestran que no hay diferencias en la respuesta o no al tratamiento, así como tampoco influye el genotipo o la carga viral.

Anexo.



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales
de los trabajadores
del Estado



Servir con Humanismo

HOSPITAL REGIONAL

“LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS “

C. Director HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”

PRESENTE

Yo _____
Acepto participar en el protocolo titulado “Posible modificación del hipotiroidismo subclínico con el tratamiento combinado de la hepatitis crónica por virus C.”
Durante el cual acepto se me tomen las muestras necesarias para llevar a cabo el mismo, el número de las cuales no excede al seguimiento habitual realizado en la consulta de hígado del servicio de Gastroenterología. Tengo entendido que los resultados obtenidos serán utilizados de forma confidencial siguiendo las normas éticas pertinentes. Se me ha explicado que no existe modificación en el tratamiento habitual de mi patología y que no me someto a riesgos ya que no se me administrará ningún medicamento extra al tratamiento estandarizado.
Firmo de aceptación al calce.

Firma del sujeto en estudio

Referencias Bibliográficas

- 1) Ramos M. Historia natural de la hepatitis crónica C. Consenso Nacional sobre Hepatitis C. Rev Gastroenterol Mex 2002; 67 (S2): 17-20.
- 2) Valdespino JL, Olaiz G, Conde C, et al. Reto de hepatitis C. Resumen de cifras para tomadores de decisiones. Instituto Nacional de Salud Pública; Centro de Información para Decisiones en Salud. México; 2005
- 3) Schwimmer JB, Balistreri WF. Semin Liver Dis. 2000;20(1):37-46.
- 4) Antonelli et al. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. Nature Clinical Practice Endocrinology & metabolism 5:1,26-34, 2009.
- 5) Antonelli A et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. Am J Med 117: 10-13. 2004
- 6) Antonelli A et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. Thyroid 16: 563-572, 2006.
- 7) Pateron D et al. Latent autoimmune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis. J Hepatol 16: 244-245, 1992.
- 8) Paziienza V et al. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a y 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms. Hepatology 45:1164-1171, 2007.
- 9) Rodriguez-Torres M et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patientes with mild and severe hepatic fibrosis. Ann Hepatol 7:72-77, 2008.
- 10) Matskevich AA and Strayer DS. Exploiting hepatitis C virus activation of NFkB to deliver HCV-responsive expression of interferons a y y. Gene Ther 10:1861-1873, 2003.
- 11) Itoh Y et al. Clinical significance of elevated serum interferon-inducible protein-10 levels in hepatitis C virus carriers with persistently normal serum transaminase levels. J Viral Hepat 8: 341-348, 2001.
- 12) THYROID 16,6, 2006
- 13) Broussolle C, Steiner MP, Bailly F, Zoulim F, Trépo C. Hepatitis C virus infection and thyroid diseases. Rev Med Interne 1999;20:766-73

- 14) Indolfi G, Stagi S, Bartolini E, et al. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 117-21.
- 15) Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, et al. Thyroid involvement in patients with overt HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Q J Med* 2004;97:499-506
- 16) Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol* 1996;44:635-42
- 17) Antonelli A, Ferri C, Fallahi P. Thyroid cáncer in patients with hepatitis C infection (Letter). *JAMA* 1999;281:1588
- 18) Bini EJ. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C- A prospective cohort study *Arch Intern Med* 2004; 164:2371-6
- 19) Rodriguez-Torres M, Rios-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G, et al. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol* 2008;7:72-7.
- 20) Kasim S, Bessman A. Thyroid autoimmunity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients of Caucasoid, black and Mexican Origin. *Diabetologia* 1984;27:59-61.
- 21) Kisiel E, Kryczka W. Antiphospholipid antibodies with HCV infection. Innocent proteins or risk factor?. *Przegl Lek* 2007;64:521-4.
- 22) Vial T, Descotes J. Immune-mediated side effects of cytokines in humans. *Toxicology* 1995;105:31-57.
- 23) Meloni G, Trisolini SM, Capria S, et al. How long can we give interleukin-2? Clinical and immunological evaluation of AML patients after 10 or more years of IL2 administration. *Leukemia* 2002; 16:2016-8.
- 24) Chen A, O Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. *Cytokine* 2008;41:71-8.
- 25) Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004;21:467-76.

- 26) Ge D, You Z. Expression of interleukin-17RC protein in normal human tissues. *Int Arch Med* 2008;17:19.
- 27) Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Ann Rev Immunol* 2009;27:485-517.
- 28) Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukin 1b and 6 but not transforming growth factor- β are essentials for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007;8:942-9.
- 29) Sansonno L, Anna Tucci F, Sansonno S, et al. B cells and HCV: An infection model of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2009 Mar 24.