



"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

**Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"**



**PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-
TRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES MEXICANOS CON
INFECCIÓN CRÓNICA POR HEPATITIS C**

T E S I S

Para obtener el título de
Especialidad en Gastroenterología

Presenta:
Dr. Rubén Christian Aguirre Gutiérrez

**Titular de curso:
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz.**

**Tutores de tesis:
Dr. Juan Francisco Sánchez Ávila**



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.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE
POSTGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA DEL**

DR. RUBÉN CHRISTIAN AGUIRRE GUTIÉRREZ

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN.**

**DR. MIGUEL ANGEL VALDOVINOS DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN.**

DR. JUAN FRANCISCO SÁNCHEZ AVÍLA
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO DE GASTROENTEROLOGÍA
INSTITUTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN.

DEDICATORIA

A Dios por guiarme en el camino.

A mi Madre por estar siempre cuando y donde la necesito.

A mi Padre responsable en gran parte de en quien me he convertido.

A mi Familia, apoyo incondicional en la travesía de la vida.

A mis amigos.

A mis maestros.

ÍNDICE

	Página
1.- RESUMEN	6
2.- INTRODUCCIÓN	7
3.- JUSTIFICACIÓN	13
4.- OBJETIVO	14
5.- MATERIAL Y MÉTODOS	14
6.- RESULTADOS	17
7.- DISCUSIÓN	20
8.- ANEXOS	23
9.- BIBLIOGRAFÍA	26

RESUMEN

Introducción: La infección por Virus de la Hepatitis C (VHC) tiene una seroprevalencia anti-VHC del 1.4% en México. El VHC puede tener manifestaciones extrahepáticas: vasculitis por crioglobulinemia mixta, trastornos linfoproliferativos, glomerulonefritis membranoproliferativa, trastornos tiroideos, metabólicos y producción de autoanticuerpos. Se ha documentado que la prevalencia de enfermedad celiaca en este grupo de pacientes es del 1%-2% contra 0.4% en sujetos sanos.

Objetivo: Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa en pacientes con infección crónica por VHC.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo y retrolectivo. Se incluyeron 76 pacientes consecutivos con diagnóstico de infección crónica por VHC evaluados en la clínica de hepatitis viral en el período de Mayo de 2010 a Febrero de 2011. Se determinaron anticuerpos anti-endomisio IgG e IgA y anti-transglutaminasa IgA.

Resultados: Se estudiaron 53 mujeres (69.7%) y 23 hombres (30.2%). De estos, 68 (89.5%) pacientes habían recibido tratamiento con terapia antiviral combinada, 15 (19.7%) presentaron diabetes mellitus, 32 (42.1%) dislipidemia y 18 (23.6%) hipotiroidismo. El 100% de la población presentaron anticuerpos anti-endomisio (IgG y IgA) negativo. De los 76 pacientes 6 (7.89%) presentó anticuerpos anti-transglutaminasa positivos.

Conclusiones: Se encontró una prevalencia de anti-transglutaminasa IgA de 7.9%, que es mucho mayor a la reportada en población general de Europa y Estados Unidos de América (0.5-1.26%); y el triple de la prevalencia máxima reportada en población mexicana (2.6%).

INTRODUCCIÓN

El virus de hepatitis C (VHC) es un virus RNA. El VHC es la causa más frecuente de hepatitis relacionada con transfusiones y es una de las causas principales de enfermedad hepática crónica terminal que requiere de trasplante hepático en Estados Unidos de América. El VHC se transmite de manera más eficiente por vía parenteral, particularmente con exposiciones repetidas o a grandes cantidades de productos sanguíneos infectados, trasplante de tejido u órganos infectados y uso de drogas intravenosas. De manera menos frecuente se puede transmitir por medio de la exposición de superficies mucosas a sangre o suero a través de la vía perinatal o relaciones sexuales. (1,2)

Aproximadamente el 80% de las infecciones nuevas progresan a infección crónica; y en cerca del 20% de estos pacientes se desarrolla cirrosis hepática en un período de 20 a 30 años lo que conlleva a un incremento en el riesgo de complicaciones hepáticas y carcinoma hepatocelular. (1) Se calcula que el VHC es la causa del 27% de los casos de cirrosis y 25% de los casos de carcinoma hepatocelular a nivel mundial. (4) En México es la segunda causa más frecuente de cirrosis con un 36.6% del total de casos, superada por el consumo de alcohol en un 39.5% (23)

En el 2004 el “Global Burden of Hepatitis C Working Group” al trabajar como consultor de la OMS realizó un estimado de la prevalencia global de infección por VHC en el 2.2% ó 130 millones de personas. (3)

En México en el 2007 se reportó que la seroprevalencia de anti-VHC

positiva es del 1.4%. Por lo que se considera un problema de salud pública.

(5) Se estima que la prevalencia total en México en el año 2020 sobrepasará los 1.2 millones. (24)

La enfermedad celiaca (EC) es la intolerancia a alimentos más frecuente en la población occidental. Es un padecimiento con una predisposición genética bien definida. La mayoría de los enfermos expresan antígenos de histocompatibilidad específicos (HLA DQ-2/DQ-8). (6)

La EC es una enteropatía crónica del intestino delgado que es desencadenada por proteínas del gluten encontradas en el trigo, centeno y cebada. Los péptidos del gluten después de cruzar el epitelio hacia la lámina propia son deaminados por la transglutaminasa tisular y presentados a células T CD4+ patogénicas por medio de células presentadoras de antígenos DQ-2+ ó DQ-8+. Una vez activadas las células T CD4+ originan una respuesta tipo Th1 en células que conlleva al desarrollo de lesiones: infiltración intraepitelial y de la lámina propia por células inflamatorias, hiperplasia de criptas y atrofia de vellosidades. (12)

Estas lesiones en la mucosa de intestino delgado ocasionan malabsorción, malnutrición (anemia, pérdida de peso, osteoporosis, deficiencia de vitaminas, alteraciones neurológicas) y diarrea entre otras manifestaciones. (6)

La EC tiene una prevalencia estimada del 1%, con un rango del 0.5-1.26% en población general de Europa y Estados Unidos de América. (7) En México existen 3 estudios que nos muestran la seroprevalencia de la EC.

- 1) 400 sujetos sanos en una unidad de check-up de un Hospital Universitario en la Ciudad de México se encontró una seroprevalencia de 0.5% de anticuerpos anti-endomisio IgA. (8)
- 2) 553 sujetos sanos de una Universidad de la Ciudad de México se encontró una seroprevalencia de 0.72% de anti-transglutaminasa IgA. (9)
- 3) 1009 sujetos sanos donadores de sangre en un centro de referencia de tercer nivel de la Ciudad de México (INCMNSZ) se encontró una seroprevalencia de 2.6% de anti-transglutaminasa IgA. (10)

El mejor método para tamizaje de EC es la determinación de anticuerpos anti-endomisio y/o anti-transglutaminasa. (11) Su sensibilidad y especificidad para detectar EC no tratada son cercanos o mayores al 95%. (13) Hill y colaboradores realizaron una revisión de estudios evaluando la eficacia de la determinación de anticuerpos. En 32 estudios de anticuerpos anti-endomisio IgA la sensibilidad fue del 86-100% (media de 95%) y la especificidad de 90-100% (media de 99%). En 27 estudios para transglutaminasa tisular IgA la sensibilidad fue del 61-100% (media 87%) y especificidad de 86-100% (media de 95%). (12)

Otro estudio que recientemente se ha incorporado como herramienta diagnóstica para la EC son los anticuerpos contra el péptido deaminado de gliadina (PDG). Se ha reportado que el anti-PDG IgG y el anti-PDG IgA/IgG compuesto alcanzan sensibilidades mayores al 80% y aún más importante especificidades mayores al 95%. (13)

La hepatitis crónica por VHC además de sus efectos sobre el hígado puede tener manifestaciones importantes en otros órganos y sistemas. Las manifestaciones extrahepáticas incluyen: vasculitis por crioglobulinemia mixta, trastornos linfoproliferativos, glomerulonefritis membranoproliferativa, trastornos tiroideos, metabólicos (síndrome metabólico, diabetes mellitus, resistencia a la insulina), poliartritis similar a artritis reumatoide y producción de autoanticuerpos (anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-cardiolipina). (14) Se ha reportado la presencia de anticuerpos antinucleares en 17-41%, anti-músculo liso en 9-40% y anti-mitocondriales del 2%. (14,19)

La EC puede presentarse por primera vez durante el tratamiento para hepatitis C. (25,26) Tanto el interferón alfa como la ribavirina pueden aumentar la respuesta inmune celular Th1 a través de los transductores de señal y de la vía dependiente de los activadores de transcripción que subsecuentemente inducen la expresión del gen de interferón gamma, citosina proinflamatoria característica de la respuesta inmune celular Th1. (27,28)

Existen varios trabajos publicados en la literatura mundial acerca de la prevalencia de anticuerpos para enfermedad celiaca en pacientes con infección crónica por VHC. Los más importantes y numerosos han llegado a resultados y conclusiones diferentes.

En 1998 Volta et al. reportaron la frecuencia de anticuerpos anti-endomisio IgA y anti-gliadina IgA e IgG en 157 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) tipo 1, 24 pacientes con HAI tipo 2, 62 pacientes con cirrosis biliar primaria, 30 pacientes con hepatitis B crónica y 80 pacientes con hepatitis C crónica. Encontraron una frecuencia del 4% (8 pacientes) para

anticuerpos anti-endomisio IgA en el total de pacientes con HAI y 0% en el grupo de pacientes con hepatitis virales crónicas. De los 8 pacientes con HAI positivos para anti-endomisio IgA 6 fueron positivos para anti-gludina IgA, así como 1 paciente con infección por VHC. Concluyendo que la prevalencia de enfermedad celiaca era 8 veces mayor a la población normal en HAI. (15)

En 2001 Fine et al. evaluaron 259 pacientes con infección crónica por VHC y 221 voluntarios sanos. Encontraron una prevalencia de 1.2% (3 pacientes) positivos para anti-endomisio IgA y anti-transglutaminasa IgA en el grupo con VHC. Dentro del grupo de voluntarios sanos 0.4% (1 pacientes) presentó ambos anticuerpos positivos; sin embargo posteriormente se diagnosticó infección por VHC (previamente desconocida). Concluyendo que la EC se asocia epidemiológicamente con la infección crónica por VHC. (16)

En 2004 Durante-Mangoni et al. realizaron una evaluación retrospectiva de 534 pacientes con infección crónica por VHC y encontraron una prevalencia de 1.3% de anti-transglutaminasa IgA previo al tratamiento con Interferon. (17)

En 2008 Hernández et al. evaluaron 195 pacientes con infección crónica por VHC y se realizó tamizaje prospectivo para EC. Se encontró que 2 pacientes (1%) tuvieron anti-transglutaminasa IgA positivo pero tenían anti-endomisio negativos. (18)

En 2008 Ruggeri et al. evaluaron a 244 pacientes con infección crónica por VHC a los cuales se les determinaron anti-transglutaminasa tisular y a los casos positivos se les evaluó la presencia de anti-endomisio. De estos 244 pacientes 5 (2%) resultaron positivos para ambos anticuerpos (anti-transglutaminasa y anti-endomisio). (19)

Hasta el momento no se ha estudiado la probable asociación entre infección crónica por VHC y EC en población mexicana.

JUSTIFICACIÓN

En un estudio publicado por Lang et al. se encontró que la prevalencia de diarrea en pacientes con infección crónica por VHC fue del 46.5%; esto es importante ya que uno de los síntomas principales de la EC es diarrea. (20)

Además se ha reportado que aproximadamente un 40% de los adultos con presentación clásica de EC tienen una elevación de transaminasas de leve a moderada (hasta 5 veces el límite superior normal) al momento del diagnóstico. (21) Se ha encontrado EC en cerca del 9% de pacientes con hipertransaminasemia crónica inexplicada. (22) Por lo tanto en caso de coexistir ambas es difícil saber si la elevación de transaminasas es debido a actividad del VHC o de la EC.

La EC per se puede dañar el hígado y también puede modificar el impacto clínico de la enfermedad hepática si coexisten. Más importante aún se encontró en un estudio que la EC se asociaba a un aumento de 8 veces de riesgo de muerte por cirrosis hepática. (22)

Finalmente otro punto importante es que los pacientes con EC pueden tener una predisposición genética significativa a ser no respondedores a la aplicación de la vacuna de hepatitis B; cuya aplicación es parte importante en la atención a pacientes con VHC. Se ha reportado que 68% de adultos con EC no muestran respuesta a los esquemas estándar de vacunación para hepatitis B. (22)

OBJETIVO

Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio en una población de pacientes infectados por virus de hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Diseño Utilizado

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrolectivo.

2) Población

Se incluyeron 76 pacientes consecutivos con diagnóstico de infección crónica por VHC: anti-VHC por el método de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (cobas e601, Roche, Basel Switzerland) y VHC-RNA positivos por el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RealTime HCV, Abbott, Illinois USA); con tratamiento previo interferón pegilado y ribavirina (genotipo 1 48 semanas de duración, genotipo 2 y 3 24 semanas de duración) y sin tratamiento. Que acudieron a la consulta externa de la clínica de hepatitis viral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el período de Mayo de 2010 a Febrero de 2011 y que cumplieran con los criterios de inclusión. Una vez obteniendo nuestra población de estudio se dividieron en 2 grupos: genotipo 1 y genotipo no 1 (genotipo 2, 3 y 5).

3) *Criterios de Selección*

** Criterios de Inclusión:*

- Pacientes adultos de 18-75 años
- Firma de consentimiento informado
- Diagnóstico de infección por virus de hepatitis C (anti-VHC y RNA-VHC detectables en suero al diagnóstico)
- Independiente de tratamiento y respuesta
- Independiente del grado de fibrosis y hepatopatía

** Criterios de Exclusión:*

- Que no aceptaran participar

** Criterios de Eliminación:*

- Ninguno previsto

4) *Protocolo*

Se obtuvieron muestras séricas de todos los pacientes y se determinaron los siguientes anticuerpos: anti-endomisio IgG/IgA (EMA), anti-transglutaminasa IgA (tTG-IgA) y para aquellas muestra positivas para las pruebas antes citadas se determinaron anti-gliadina deaminada IgG e IgA (PDG-IgG e IgA).

Descritas brevemente a continuación, los anti-EMA se determinaron mediante inmunofluorescencia (IFI) empleando como sustrato esófago de mono (The Binding Site, Ltd, Birmingham UK) en un procesador de IFIs (ASP 1200, The Binding Site, Ltd, Birmingham UK).

Los anti-tTG-IgA (Orgentec Diagnostika GmbH, Mainz Germany) y anti-PDG-IgG e IgA (INOVA Diagnostics, Inc. San Diego, CA) se determinaron mediante ELISA en un equipo automatizado (DSX System, DYNEX Technologies) siguiendo las recomendaciones de los fabricantes. Los valores de referencia para anti-tTG-IgA y PDG-IgG ó IgA fueron <3.2 U/mL y <20 U respectivamente.

Se obtuvieron características demográficas, virales, presencia de comorbilidades, historia de tratamiento previo para VHC, presencia de otros autoanticuerpos (antinucleares, anti-músculo liso, antimitocondriales).

5) Análisis Estadístico

Se realizó el análisis de la información con estadística descriptiva utilizando promedio y desviación estándar. Se realizó una prueba no paramétrica (prueba exacta de Fisher) para establecer diferencias entre grupos: genotipo 1 y no genotipo 1, comorbilidades (diabetes e hipotiroidismo). Se calcularon riesgos (razón de momios) e intervalos de confianza. Se utilizó el programa estadístico SPSS V. 15.0

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 76 pacientes. De estos 23 (30.3%) fueron hombres y 53 (69.7%) mujeres. El promedio de edad fue de 53.2 ± 11.7 años. De este grupo de pacientes 68 (89.5%) habían recibido tratamiento previamente; 67 con interferón pegilado/ribavirina y 1 con interferón en monoterapia. Los 8 (10.5%) pacientes restantes no habían recibido tratamiento.

En cuanto a comorbilidades 34 (42.1%) pacientes tenían dislipidemia, 18 (23.6%) hipotiroidismo y 15 (19.7%) diabetes. (Cuadro 1)

La distribución de los genotipos fue de la siguiente manera: 52 (68.4%) pacientes genotipo 1, 19 (25%) genotipo 2, 4 (5.3%) genotipo 3 y 1 (1.3%) genotipo 5. (Gráfica 1)

Los anticuerpos anti-endomisio IgG/IgA fueron negativos en 76 (100%) pacientes. Los anticuerpos anti-transglutaminasa IgA fueron positivos en 6 (7.9%) pacientes. De estos 5 pacientes habían recibido tratamiento previo con interferón pegilado y ribavirina y 1 sin tratamiento .

De los anti-transglutaminasa IgA positivos 5 pacientes eran genotipo 1 y 1 paciente genotipo 2. Se compararon diferencias por genotipo y se encontró una diferencia estadísticamente no significativa ($p=.426$) por prueba exacta de Fisher. Se calcularon riesgos para genotipo 1 contra genotipo no 1 con un OR de 2.29 con IC95% 0.270-22.17.

De los pacientes con hipotiroidismo 1 (5.5%) y con diabetes 1 (6.6%) fue positivo para anti-transglutaminasa.

En los 6 pacientes positivos para anti-transglutaminasa se determinó anti-gliadina deaminada, resultando positivos solamente 2 (33.3%). Estos 2 pacientes eran genotipo 1 y habían recibido tratamiento previo.

En 66 de los 76 pacientes se encontraron reportados resultados de la presencia de anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso y anti-mitocondriales.

Los anticuerpo antinucleares fueron positivos en 63 (95.45%) pacientes. De los cuales 2 no habían recibido tratamiento para VHC. Los títulos de los anticuerpos se describen a continuación: 2 (3.2%) con un título 1:20, 5 (7.9%) con un título 1:40, 26 (41.3%) con un título 1:80, 17 (27%) con un título 1:160, 12 (19%) con un título 1:320 y 1 (1.6%) con un título 1:1280.

Los anti-músculo liso fueron positivos en 17 (25.75%) pacientes. De estos 1 no había recibido tratamiento para VHC. Los títulos de los anticuerpos fueron 1 (5.9%) con un título 1:20, 9 (52.9%) con un título 1:40, 5 (29.4%) con un título 1:80, 1 (5.9%) con un título 1:160 y 1 (5.9%) con un título 1:160.

Los anti-mitocondriales fueron positivos en 4 (6%) de los pacientes. Todos habían recibido tratamiento para VHC.

Se realizó análisis univariado con Prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney según correspondiera para buscar factores de riesgo de positividad de anticuerpos anti-transglutaminasa.

Para edad una $p=.404$, carga viral $p=.750$, sexo $p=.359$, respuesta viral $p=.399$, tratamiento $p=.452$, hipotiroidismo $p=1.00$, diabetes $p=1.00$, dislipidemia $p=1.00$, anti-nucleares $p=.174$, antimitocondriales $p=1.00$ y anti-músculo liso $p=1.00$. (Cuadro 2)

Debido a que ninguna variable alcanzó significancia estadística no fue posible realizar análisis multivariado.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo realizado en pacientes mexicanos con infección crónica por VHC para determinar prevalencia de anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-endomisio como marcadores séricos de EC.

En el presente trabajo podemos ver como esta descrito previamente que en nuestro grupo de pacientes predomina el genotipo 1 de manera importante con 68.4%. De llamar la atención predomina el sexo femenino con 69.7% de el total de casos.

Los anticuerpos anti-endomisio fueron negativos en el 100% de los pacientes. Sin embargo en este grupo encontramos una prevalencia de anti-transglutaminasa IgA de 7.9%, que es mucho mayor a la reportada en población general de Europa y Estados Unidos de América (0.5-1.26%); y el triple de la incidencia máxima reportada en población mexicana (2.6%).

Comparado con el resto de los estudios en pacientes con infección crónica por VHC que encontraron una incidencia de 0.4%-2% en nuestra muestra encontramos una prevalencia 4 veces mayor de anticuerpos positivos.

No encontramos en pacientes que recibieron tratamiento una p estadísticamente significativa para positividad de anti-transglutaminasa. Esto se debe probablemente al tamaño de muestra, ya que la literatura habla de un posible efecto de que el tratamiento sea un factor clave en la positividad de anticuerpos.

No podemos especular si la presencia de estos anticuerpos son consecuencia del tratamiento previo con interferón pegilado y ribavirina

para lo cual deberá realizarse un estudio antes y después del tratamiento para evaluar la posibilidad de que sea un resultado falso positivo o efecto del interferón.

En pacientes genotipo 1 contra no genotipo 1 se encontró una estadísticamente significativa por prueba exacta de Fisher para positividad de anti-transglutaminasa, sin embargo una vez más los intervalos de confianza son muy amplios. Nuevamente observamos una tendencia a que el genotipo sea un factor determinante en la positividad de anticuerpos.

De los pacientes con anti-transglutaminasa positivos encontramos anti-gliadina deaminada positivos en el 33.3% (2 de 6 pacientes), lo que apoya que estos sean resultados verdaderos positivos para EC.

Al hacer el análisis de riesgo para positividad de anti-transglutaminasa no encontramos ningún factor predisponente dentro de las variables capturadas en el análisis univariado; aunque esto puede deberse al tamaño de muestra.

Idealmente habrá que comprobar en estos pacientes con resultados positivo si existen síntomas de EC y realizar esofagogastroduodenoscopia con toma de biopsias para comprobar la existencia de atrofia de vellosidades y poder llegar a un diagnóstico de enfermedad celiaca y por lo tanto a un tratamiento de la misma en caso de ser necesario. Adicionalmente resultaría conveniente determinarles HLA-DQ2/DQ8.

Respecto a los resultados de autoanticuerpos en nuestra población encontramos una prevalencia de 95.45% de antinucleares positivos, lo que es 2.3 veces mayor de lo máximo reportado en las series (41%). La mayoría (41.3%) con un título 1:80.

Los anti-músculo liso con una prevalencia de 25.75%, similar a lo reportado (9-40%). Sin embargo la prevalencia de anti-mitocondriales fue del 6%, 3 veces mayor a lo reportado en la literatura (2%).

Debido a la alta prevalencia de la infección por VHC se debe estar alerta de la alta frecuencia de estos auto-anticuerpos ya que su presencia puede llevar a un diagnóstico erróneo de enfermedades autoinmunes y por lo tanto a un tratamiento equívoco y potencialmente dañino en este contexto.

Anexo 1

	N=76	%	X_̄+DE
Género			
Masculino	23	30.3	
Femenino	53	69.7	
Edad (años)			53.2 _̄ +11.7
Con Tratamiento	68	89.5	
Sin Tratamiento	8	10.5	
Comorbilidades			
Diabetes Mellitus	15	19.7	
Hipotiroidismo	18	23.6	
Dislipidemia	34	42.1	

Cuadro 1: Características generales. Edad se muestra como promedio y desviación estándar.

Anexo 2

Distribución por Genotipos

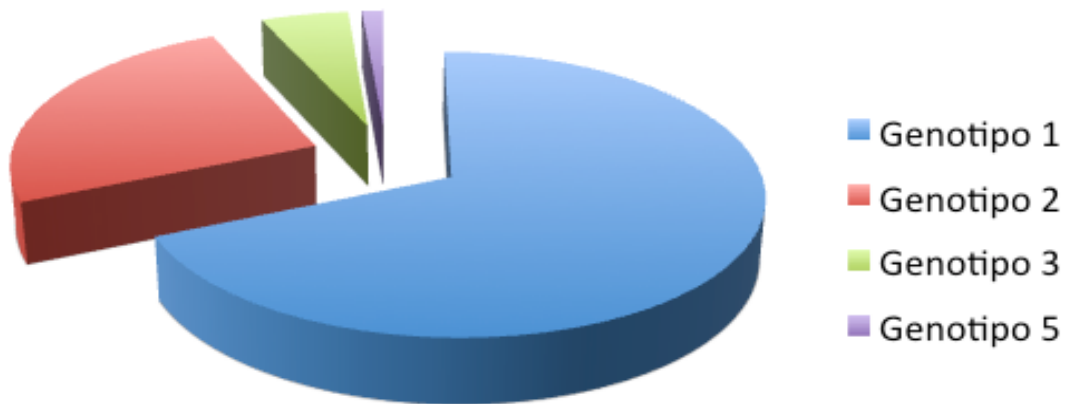


Gráfico 1: Distribución por genotipos. Genotipo 1: 68.4%, genotipo 2: 25%, genotipo 3: 5.3% y genotipo 5: 1.3%.

Anexo 3

	AT positivos N=6	AT negativos N=70	<i>p</i>
Edad (años)	49.33 ± 15.04	53.51 ± 11.44	NS
Género (f/m)	3/3	50/20	NS
Carga viral (UI/ml)	709,723 ± 976828	1,101,134 ± 2,709,150	NS
Respuesta viral (%)	33	57	NS
Tratamiento (%)	83.3	91.4	NS
Hipotiroidismo (%)	16.6	24.3	NS
Diabetes (%)	16.6	20	NS
Dislipidemia (%)	33.3	42.8	NS
Antinucleares (%)	75	96.7	NS
Anti-mitocondriales	0	6.4	NS
Anti-músculo liso	25	25.8	NS

Cuadro 2: Análisis univariado. AT:anti-transglutaminasa; f:femenino; m:masculino; NS:no significativa. Edad y carga viral se muestran como media y desviación estándar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Helen S. Te, Donald M. Jensen. Epidemiology of Hepatitis B and C Viruses: A Global Overview. *Clinics in Liver Disease* 14 (2010) 1–21
- 2.- Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 1998;47(RR-19):1–39.
- 3.- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13(17):2436–41.
- 4.- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology* 2006;45(4):529–38.
- 5.- Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalence of hepatitis C among Mexican adults: an emerging public health problem? *Salud pública de México* v.49 supl.3 Cuernavaca 2007
- 6.- Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology* 2010 Apr;7(4):204-13.
- 7.- Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk

Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 1): S57–S67.

8.- Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F, et al. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006;130(suppl 2):A-668.

9.- Valcarce-León JC, Santiago-Lomeli M, Schmulson M, et al. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico city. *American Journal of Gastroenterology* 2005;100(suppl 7):S96.

10.- Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40:697–700.

11.- Green PH, Cellier C. Celiac Disease. *New England Journal of Medicine* 2007 25;357(17):1731-43.

12.- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009 25;373(9673):1480-93.

13.- Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology* 2010; 105(12):2520-4.

14.- Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection Beyond the Liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8(12):1017-29.

15.- Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, Bianchi FB, Czaja AJ. Frequency and Significance of Anti-gliadin and Anti-endomysial Antibodies in Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1998;43(10):2190-5.

16.- Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac Sprue: Another Autoimmune Syndrome Associated With Hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2001 Jan;96(1):138-45.

17.- Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, Cesaro G, Sica A, Farzati B, Ruggiero G, Adinolfi LE. Silent Celiac Disease in Chronic Hepatitis C: Impact of Interferon Treatment on the Disease Onset and Clinical Outcome. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004 Nov-Dec;38(10):901-5.

18.- Hernandez L, Johnson TC, Naiyer AJ, Kryszak D, Ciaccio EJ, Min A, Bodenheimer HC Jr, Brown RS Jr, Fasano A, Green PH. Chronic Hepatitis C Virus and Celiac Disease, is there an Association? *Digestive Diseases and Sciences* 2008 Jan;53(1):256-61.

19.- Ruggeri C, La Masa AT, Rudi S, Squadrito G, Di Pasquale G, Maimone S, Caccamo G, Pellegrino S, Raimondo G, Magazzù G. Celiac Disease and Non-organ-specific Autoantibodies in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Digestive Diseases and Sciences* 2008 Aug;53(8):2151-5.

20.- Lang CA, Conrad S, Garrett L, Battistutta D, Cooksley WG, Dunne MP, Macdonald GA. Symptom Prevalence and Clustering of Symptoms in

People Living with Chronic Hepatitis C Infection. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006 Apr;31(4):335-44.

21.- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998 Jul 4;352(9121):26-9.

22.- Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007 Nov;46(5):1650-8.

23.- Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castñeda B, Sánchez-Avila F, Poo JL, Guevara González L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benítez C, Santiago-Santiago R, Bosques-Padilla F, Muñoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam J. Etiology of liver cirrosis in México. *Annals of Hepatology* 2004 Jan-Mar;3(1):30-3.

24.- Kershenobich D, Razavi HA, Sánchez-Ávila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L, Gonçalves FL, Quiroz JF, Rodriguez-Perez F, Rosado B, Wallace C, Negro F, Silva M. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver International* 2011;31 Suppl 2:18-29.

25.- Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of celiac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000;356:1494-1495

26.- Adinolfi LE, Mangoni-Durante E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C may activate celiac disease. *American Journal of Gastroenterology* 2001;96:607-608.

27.- Monteleone G, Pender SL, Wathen NC, MacDonald TT. Interferon drives T cell-mediated immunopathology in the intestine. *European Journal of Immunology* 2001;31:2247-2255.

28.- Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, Milovanovic T. Ribavirin polarizes human T cell response toward a type 1 cytokine profile. *Journal of Hepatology* 1999;30:376-382.