

1E.112 / 3234

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA

MANIFESTACIONES REUMATICAS Y  
AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA  
POR EL VIRUS DE LA HEPATTIS C (VHC).

Reg FM: 15404

AURELIO GARCIA MONFORTE

1997

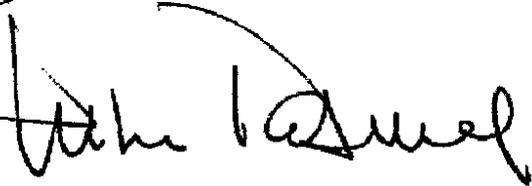
Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la  
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral  
con la censura de APTO CUM LAUDE, por unanimidad

Madrid, 25 Febrero 1.997

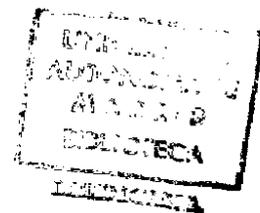
La go



Alfredo Cerezo



Jedro Palacios



A PAQUITA, CESAR, PABLO Y  
JAVIER  
A MI MADRE  
A MI FADRE IN MEMORIAM

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**MANIFESTACIONES REUMATICAS Y  
AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA  
POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).**

**TRABAJO PRESENTADO PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN  
MEDICINA Y CIRUGIA POR D. AURELIO GARCÍA MONFORTE, BAJO LA DIRECCIÓN DEL PROFESOR  
DR.D. JESÚS MILLÁN NUÑEZ- CORTÉS Y DEL DR. D. JAVIER RIVERA REDONDO**

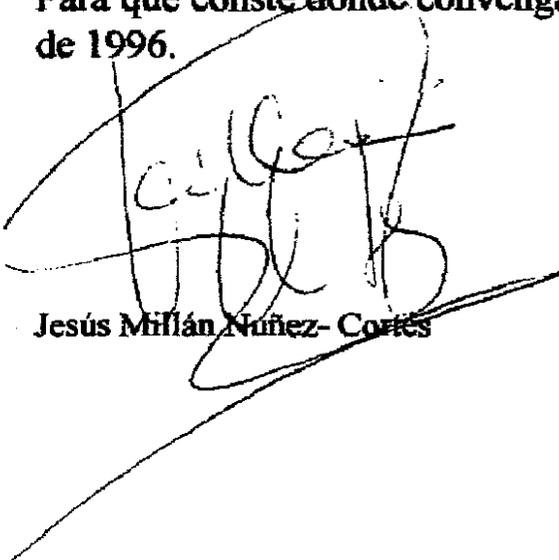
**MADRID, 1997**

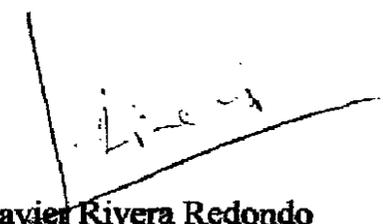


**Jesús Millán Nuñez- Cortés, Catedrático de Medicina (Patología y Clínica Médicas)  
y Javier Rivera Redondo, Doctor en Medicina,**

**CERTIFICAN : Que D. Aurelio García Monforte ha realizado bajo su Dirección el  
trabajo de investigación titulado " MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y  
AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL  
VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)" para optar al Grado de Doctor en  
Medicina.**

**Quienes suscriben, una vez revisado el trabajo, consideran que reúne todas y cada  
una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral.  
Para que conste donde convenga, firman el presente en Madrid a 5 de Diciembre  
de 1996.**

  
Jesús Millán Nuñez- Cortés

  
Javier Rivera Redondo

## AGRADECIMIENTOS

- AL PROFESOR DR. JESÚS MILLÁN NUÑEZ- CORTÉS POR LA DIRECCIÓN DE ESTA TESIS DOCTORAL Y POR SU APOYO.
  
- TODA MI GRATITUD AL DR. JAVIER RIVERA REDONDO, AMIGO, COMPAÑERO Y COLABORADOR INFATIGABLE E IMPRESCINDIBLE EN LA DIRECCIÓN Y REALIZACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL, POR SU EJEMPLO PROFESIONAL Y PERSONAL CONSTANTES.
  
- AL HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN POR LAS FACILIDADES CONCEDIDAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO, ASÍ COMO A LOS ENFERMOS, PRINCIPALES PROTAGONISTAS DE ESTE TRABAJO, Y A SUS FAMILIARES, SOLIDARIZÁNDOME CON SU DOLOR .
  
- ESPECIAL AGRADECIMIENTO A LOS COMPAÑEROS DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA POR SU APOYO Y COMPRENSIÓN.
  
- AGRADECIMIENTO A LOS DRES. ALFONSO PINEDA, ALEJANDRO DE DIEGO,

MODESTO TRINCHET Y J.J. RODRIGUEZ POR SU DESINTERESADA COLABORACIÓN.

- AGRADECIMIENTO MUY SIGNIFICADO A LOS DRES. CARLOS OSSORIO CASTELLANOS Y PEDRO SABANDO SUAREZ POR SU MAGISTERIO Y SU AMISTAD.

**INDICE**

	<b>INDICE</b>	<b>1</b>
	<b>ABREVIATURAS</b>	<b>IV</b>
<b>I.-</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II.-</b>	<b>VIRUS DE LA HEPATITIS C</b>	<b>6</b>
	<b>A. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS C</b>	<b>7</b>
	<b>B. ESTRUCTURA</b>	<b>7</b>
	<b>C. EPIDEMIOLOGIA</b>	<b>9</b>
	<b>D. PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC</b>	<b>14</b>
	<b>E. METODOS DIAGNÓSTICOS</b>	<b>14</b>
<b>III.-</b>	<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO</b>	<b>21</b>
<b>IV.-</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>V.-</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>27</b>
	<b>PACIENTES</b>	<b>27</b>
	<b>A. ENFERMOS PROCEDENTES DE LA CONSULTA DE HEPATOLOGIA</b>	<b>29</b>
	<b>B. ENFERMOS CON FIBROMIALGIA (FM)</b>	<b>29</b>
	<b>C. SÍNDROME DE SJÖGREN</b>	<b>30</b>
	<b>D. PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE</b>	<b>31</b>
	<b>E. PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO</b>	<b>32</b>
	<b>F. PACIENTES CON ARTROSIS</b>	<b>32</b>
	<b>G. DONANTES DE SANGRE</b>	<b>32</b>
	<b>H. PACIENTES PROCEDENTES DE LA UNIDAD DE CIRUGIA DE APARATO DIGESTIVO</b>	<b>33</b>
	<b>I. GRUPO GENERAL DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC</b>	<b>34</b>
	<b>J. PACIENTES TRATADOS CON INTERFERON-ALFA</b>	<b>34</b>
	<b>METODOLOGIA</b>	<b>35</b>
	<b>DISEÑO DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>37</b>
	<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>40</b>
<b>VI.-</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>42</b>
	<b>I. PRESENCIA DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.</b>	<b>43</b>

2.	ESTUDIOS DE CASO CONTROL	53
2 A.	ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE FIBROMIALGIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.	53
2 B.	ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DEL S. DE SJÖGREN EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC, COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.	55
3.	ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC EN PACIENTES CON DIVERSAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS.	57
3A.	ARTRITIS REUMATOIDE	58
3B.	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	59
3C.	FIBROMIALGIA	60
3C1.	CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS A LA FIBROMIALGIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC	65
4.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C	67
4A.	DESCRIPCIÓN DE LA ARTROPATIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VHC	67
4B.	DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES CUTÁNEAS Y VASCULARES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VHC	69
4C.	DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES RENALES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VHC	71
4D.	DESCRIPCIÓN DE LA CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VHC	73
4D1.	ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA	78
4E.	DESCRIPCIÓN DE LOS LINFOMAS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C	81
5.	MANIFESTACIONES REUMÁTICAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON INTERFERON- ALFA	85
VII.	DISCUSIÓN	87
A.	MANIFESTACIONES REUMÁTICAS EN GENERAL	91
B.	ARTRALGIAS	96
C.	CRIOGLOBULINEMIA	100
D.	SÍNDROME DE SJÖGREN	104
E.	AFECTACIÓN CUTÁNEA	108

---

F.	ARTRITIS	110
G.	AFECTACIÓN RENAL	117
H.	AFECTACIÓN ONCOLÓGICA: SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y HEPATOCARCINOMA	119
I.	MANIFESTACIONES ARTICULARES Y TRATAMIENTO CON INTERFERON- ALFA	125
J.	OTRA PATOLOGÍA ASOCIADA	130
K.	HIPÓTESIS SOBRE LA PATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES AUTOINMUNES	132
VIII.	CONCLUSIONES	137
IX.	BIBLIOGRAFIA	143
	ANEXO	174

ABREVIATURAS

AAN	ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
ACVA	ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR
ACR	COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA
ADN	ÁCIDO DEXOSIRIBONUGLEICO
ADVP	ADICTOS A DROGAS POR VIA PARENTERAL
ANOVA	ANÁLISIS DE LA VARIANZA
AR	ARTRITIS REUMATOIDE
ARN	ÁCIDO RIBONUCLEÍCO
CD	DETERMINANTE DE GRUPO
CM	CRIOGLOBULINEMIA
CME	CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL
CORE	ANTÍGENO DEL VHC
C3,4	COMPLEMENTO
E1,2	ZONA ESTRUCTURAL DEL GENOMA DEL VHC
ELISA	ENZIMOINMUNOANÁLISIS
EULAR	LIGA EUROPEA PARA EL REUMATISMO
FM	FIBROMIALGIA
FNT	FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
FR	FACTOR REUMATOIDE
GOT	TRANSAMINASA GLUTÁMICO OXALACÉTICA
GPT	TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA
HLA	ANTÍGENO LEUCOCITARIO HUMANO
IFN-ALFA	INTERFERON ALFA
Ig	INMUNOGLOBULINAS
IND	INDETERMINADO
LES	LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO
LO	LÍQUEN PLANO
LNH-B	LINFOMA NO-HODGKINIANO DE CÉLULAS B
MALT	LINFOMA MARGINAL
MG/DL	MILIGRAMOS/DECÍLITRO
ML	MILÍLITRO
NEG	NEGATIVO
No A, No B	HEPATITIS NO A, NO B
NS1-5	ZONA NO ESTRUCTURAL DEL GENOMA VÍRICO
PCT	PORFIRIA CUTÁNEA TARDA
POS	POSITIVO
RIBA	INMUNOBLOTT RECOMBINANTE
RCP	REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA
SS	SÍNDROME SECO
SSA/SSB	ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
U/L	UNIDADES/LITRO
VHC	VIRUS DE LA HEPATITIS C
VIH	VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
VSG	VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR

# I. INTRODUCCIÓN

EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC), IDENTIFICADO EN 1.989 (1), ES CONSIDERADO COMO EL RESPONSABLE DE LA MAYORÍA DE LAS HEPATITIS POSTRANSFUSIONALES (2). EN EFECTO, SU ESPECIAL TROPISMO POR LA CÉLULA HEPÁTICA, Y LA ELEVADA PREVALENCIA DE DATOS DE INFECCIÓN POR VHC EN PACIENTES CON HEPATITIS POSTRANSFUSIONALES, LE HA LLEVADO A ALCANZAR UN PROTAGONISMO INDUDABLE EN LA ETIOLOGÍA DE LA HEPATITIS CRÓNICA, Y POR AÑADIDURA, EN EL DESARROLLO DE CIRROSIS HEPÁTICA, Y AÚN DE HEPATOCARCINOMAS, ENTIDADES EN LAS QUE ADQUIERE UN PAPEL SOBRESALIENTE (3,4).

SIN EMBARGO SU TROPISMO POR EL HEPATOCITO NO ES EXCLUSIVO, HABIÉNDOSE PODIDO COMPROBAR CÓMO TAMBIÉN ES CAPAZ DE INFECTAR, ADEMÁS, LAS CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA Y MÉDULA ÓSEA (5). QUIZÁS SOBRE ESTA BASE DE UNA MÁS QUE PROBABLE AFECTACIÓN SISTÉMICA PODRÍAN EXPLICARSE ALGUNOS RASGOS CLÍNICOS DE LA INFECCIÓN POR VHC, ANTE TODO Y FUNDAMENTALMENTE AQUELLAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS EXTRAHEPÁTICAS, ENTRE LAS QUE AQUELLAS PERTENECIENTES AL APARATO LOCOMOTOR HAN ADQUIRIDO ESPECIAL RELEVANCIA EN LOS ÚLTIMOS TIEMPOS (6).

LAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS ASOCIADAS A LA HEPATITIS POR VHC NO PARECEN ESTAR DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD SINO, MÁS BIEN, SUELEN SER FENÓMENOS CLÍNICOS EN UN PACIENTE CON INFECCIÓN MAS O MENOS ANTIGUA (7). ENTRE ESTAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS QUIZÁS LA QUE, CON MAYOR FRECUENCIA SE HA DESCRITO, HA SIDO LA CRIOGLOBULINEMIA MIXTA ESENCIAL (8-13), UNA ENFERMEDAD SISTÉMICA QUE PUEDE CURSAR CON VASCULITIS CUTÁNEA, ARTRALGIAS Y, FRECUENTEMENTE, GLOMERULONEFRITIS PRODUCIDA POR EL DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES EN LOS VASOS Y EN LOS GLOMÉRULOS RENALES (14). LA INFECCIÓN POR VHC TAMBIÉN SE HA ASOCIADO A SÍNDROME SECO (6,15-18), VASCULITIS SISTÉMICA NECROTIZANTE DEL TIPO DE LA PANARTERITIS NUDOSA (19), ADEMÁS DE LA YA MENCIONADA GLOMERULONEFRITIS (12,20,21), NO NECESARIAMENTE

ACOMPAÑANDO A UNA CRIOGLOBULINEMIA (22). LA ASOCIACIÓN A ALGUNOS TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS TAMBIÉN HA SIDO LA EXPRESIÓN DEL TROPISMO DEL VHC POR CÉLULAS NO HEPATOCITARIAS; Y ASÍ, LA TROMBOPENIA AUTOINMUNE TAMBIÉN ES UN PROCESO QUE, OCASIONALMENTE, SE HAN IDENTIFICADO JUNTO A UNA HEPATOPATÍA POR VHC (23,24).

DE FORMA LLAMATIVA, LA INFECCIÓN POR VHC TIENE UN CURSO CÍCLICO Y PUEDE PASAR POR GRANDES PERÍODOS ASINTOMÁTICOS. BAJO ESTAS CONDICIONES EL DIAGNÓSTICO PUEDE RESULTAR REALMENTE DIFÍCIL Y SÓLO PUEDE HACERSE CUANDO A LO LARGO DE LOS AÑOS SE PUEDE EVIDENCIAR UNO DE ESOS PERÍODOS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD O BIEN CUANDO APARECEN LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE DESCOMPENSACIÓN DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA (4). ESTE HECHO, QUE ES DE SOBRA CONOCIDO, PLANTEA UN ASPECTO A CONSIDERAR Y ES QUE UN GRUPO NUMÉRICAMENTE IMPORTANTE DE ENFERMOS PUEDEN PRESENTARSE EN LA CLÍNICA DIARIA CON MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS, SIN APARENTE HEPATOPATÍA ASOCIADA, SECUNDARIAS A LA INFECCIÓN SUBYACENTE POR VHC.

EN LOS PRIMEROS AÑOS DE LA DÉCADA DE LOS 90, DIVERSOS AUTORES PUSIERON DE MANIFIESTO CÓMO LA INFECCIÓN POR EL VHC PUEDE ACOMPAÑARSE DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y/O AUTOINMUNES (6,25-29), AUNQUE LAS PRIMERAS PUBLICACIONES HACEN REFERENCIA A CASOS CLÍNICOS CONCRETOS, CONSIDERADOS DE MANERA AISLADA.

EN LA ACTUALIDAD, Y CON LOS ANTECEDENTES DE LOS QUE SE DISPONE, EL INTERÉS SE HA CENTRADO EN CONOCER CUALES SON LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS IMPLICADOS EN TALES MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS, ASÍ COMO SU PATOGENIA, CON EL FIN DE CONOCER MÁS EN PROFUNDIDAD LOS MECANISMOS DE INTERACCIÓN ENTRE EL VHC Y EL HUÉSPED. QUIZÁS EL ESTUDIO DE SERIES AMPLIAS DE PACIENTES CON MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS, Y DE LA PREVALENCIA DE ESTA INFECCIÓN EN DISTINTOS PROCESOS SISTÉMICOS, PUEDAN ARROJAR LUZ SOBRE ALGUNOS DE ESTOS HECHOS.

ESTE ES EL CAMPO QUE HA CENTRADO NUESTRO INTERÉS PARA LA REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL, Y EL MOTIVO PARA INTENTAR CONTRIBUIR AL CONOCIMIENTO DE ESTA ASOCIACIÓN CLÍNICA.

A CONTINUACIÓN VAMOS A EXPONER LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL VHC JUNTO CON LOS DATOS DISPONIBLES HASTA LA ACTUALIDAD SOBRE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA INFECCIÓN POR ESTE VIRUS.

## II.- VIRUS DE LA HEPATITIS C

## A) CARACTERÍSTICAS

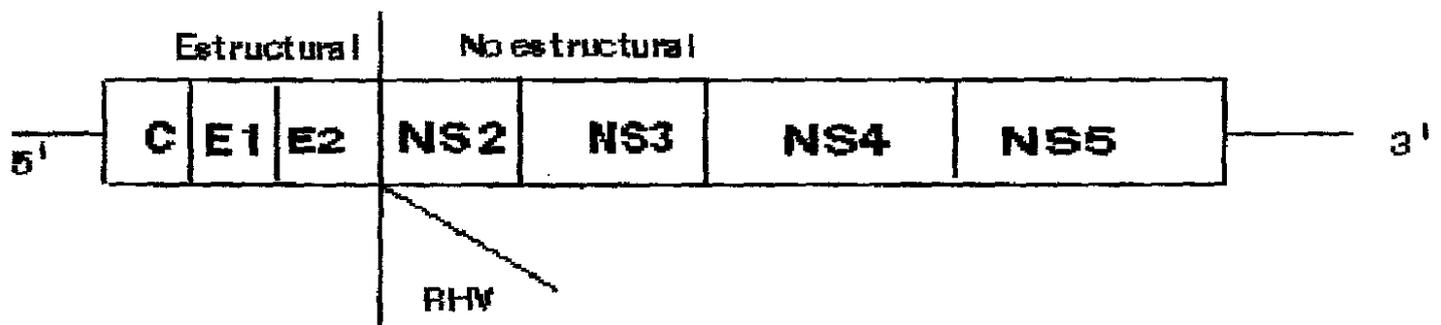
EL VHC FUE AISLADO POR PRIMERA VEZ EN 1989 POR CHOO Y COLS. (1) Y PRONTO SE COMPROBÓ QUE ERA EL RESPONSABLE DE MAS DEL 90% DE LOS CASOS DIAGNOSTICADOS DE HEPATITIS NO-A, NO-B (2). ES UN VIRUS ARN DE CADENA POSITIVA RELACIONADO CON LAS FAMILIAS DE LOS FLAVIVIRUS Y PESTIVIRUS (30).

## B) ESTRUCTURA

ESTÁ FORMADO POR UNA CADENA SIMPLE DE ARN COMPUESTA POR APROXIMADAMENTE 9500 NUCLEÓTIDOS QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA DE APROXIMADAMENTE 3000 AMINOÁCIDOS. EL GENOMA VÍRICO ESTÁ DIVIDIDO EN VARIAS REGIONES QUE DESDE EL EXTREMO 5' SE DENOMINAN CORE (QUE CODIFICA PROTEÍNAS ESTRUCTURALES), E1 Y E2 (PROTEÍNAS DE LA CUBIERTA LIPÍDICA) Y LAS REGIONES NS1 A NS5 (PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES). LA REGIÓN DEL CORE ES UNA ZONA ALTAMENTE CONSERVADA, COMÚN EN LOS DISTINTOS SEROTIPOS, Y TIENE UNA FUNCIÓN IMPORTANTE EN LA REPLICACIÓN VIRAL. LA ZONA DE LAS PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES CODIFICA PROTEASAS, HELICASAS Y ARN POLIMERASAS, INDISPENSABLES PARA LA REPLICACIÓN VIRAL. EL EXTREMO 3' ES DONDE RADICA LA MAYOR VARIABILIDAD DEL VIRUS (REVISADO EN 31,32) (FIGURA 1).

**Figura 1.****Organización del genoma del VHC**

9400 nucleótidos (9379-9481)

**C: región del core****NS: región no estructural****E: región estructural****RHV: región hipervariable**

LA DIFERENCIA QUE EXISTE EN LA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS HA LLEVADO A CLASIFICARLOS EN DIFERENTES GENOTIPOS (33,34). EXISTEN 6 GENOTIPOS DISTINTOS QUE DIFIEREN ENTRE SÍ HASTA EN UN 30 % DE LA SECUENCIA DEL GENOMA VIRAL. A SU VEZ, EXISTEN VARIOS SUBTIPOS EN CADA UNO DE ELLOS, CON UN TOTAL DE 74 SUBTIPOS CONOCIDOS EN LA ACTUALIDAD. SE HA PODIDO COMPROBAR COMO LOS GENOTIPOS SON DIFERENTES EN FUNCIÓN DE LAS DISTINTAS ÁREAS GEOGRÁFICAS ESTUDIADAS Y ADEMÁS PARECEN TENER DIFERENTE PATOGENICIDAD (35,36), COMO POR EJEMPLO LA MAYOR FRECUENCIA ENCONTRADA DEL GENOTIPO 1B ENTRE LOS PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE HEPATOCARCINOMA (37), LA ASOCIACIÓN DE HEPATOPATÍA CON EL SEROTIPO 2 Y LA PRESENCIA DE TRANSAMINASAS NORMALES, CON VHC-ARN EN SUERO, CON EL SEROTIPO 3 (38). SIN EMBARGO, NO SE HAN ENCONTRADO DIFERENCIAS EN LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS AUTOINMUNES ENTRE LOS DIFERENTES SEROTIPOS (7).

### C) EPIDEMIOLOGIA

NO SE CONOCE CON EXACTITUD LA PREVALENCIA REAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN LA POBLACIÓN GENERAL. LA MAYORÍA DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS HASTA LA ACTUALIDAD QUE ARROJAN ALGUNA INFORMACIÓN SOBRE LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN, ESTÁN HECHOS SOBRE DONANTES DE SANGRE QUE ACUDEN DE UNA MANERA VOLUNTARIA AL HOSPITAL. TANTO EN NUESTRO PAÍS (39,40), COMO EN OTROS PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO GEOGRÁFICO (41-44), LA PREVALENCIA ES MUY PARECIDA Y OSCILA ENTRE EL 0.3% Y EL 0.75%

(TABLA 1).

**TABLA 1. PREVALENCIA DE ANTICUERPOS (ELISA 2<sup>a</sup>, RIBA 2<sup>a</sup>) Y DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC (DETERMINADO POR LA PRESENCIA DE ARN MEDIANTE RCP), EN DIFERENTES POBLACIONES DE DONANTES SANOS Y EN UNA POBLACIÓN GENERAL URBANA.**

	NÚMERO	ELISA 2 <sup>a</sup>	RIBA 2 <sup>a</sup>	RCP
SUÁREZ 1993 (39)	73.831	372 (0.50%)	-	-
CRAWFORD 1992 (41)	52.705	184 (0.35%)	55 (30%)	-
GESINDE 1991 (42)	47.336	142 (0.30%)	39 (27%)	-
FOLLET 1991 (43)	42.498	169 (0.40%)	49 (29%)	46 (27%)
PRIETO 1995 (40)	129.023	323 (0.75%)	323 (33%)	-
OBAD 1995 (44)	618.062	3653 (0.60%)	207 (45%) (*)	-
CONRY 1996 (54)	954.316	4585 (0.5%)	2375 (52%)	213 (86%) @
SACRISTÁN 1996 (45)	690 (2)	25 (2.8%)	18 (72%)	-

(\*) ESTUDIAN 480 CON ELISA + Y SON POSITIVOS POR RIBA 207 (45%)

@ ESTUDIAN 248 PACIENTES CON RIBA + Y TIENEN ARN EN SUERO 86%

(2) ESTUDIO REALIZADO EN UNA POBLACIÓN GENERAL URBANA

PROBABLEMENTE ÉSTA NO SEA LA VERDADERA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ENTRE LA POBLACIÓN GENERAL PUES LOS DONANTES HAN SUFRIDO YA VARIAS VÍAS DE SELECCIÓN CUANDO ACUDEN A DONAR SANGRE AL HOSPITAL. EN PRIMER LUGAR, SOLAMENTE ACUDEN A DONAR SANGRE AQUELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN BUENAS CONDICIONES Y LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC SUELEN TENER SÍNTOMAS DE SU ENFERMEDAD, COMO SEÑALAREMOS MÁS ADELANTE. EN SEGUNDO LUGAR, LAS UNIDADES DE BANCO DE SANGRE DETECTAN A LOS

PACIENTES DONANTES CON VHC POSITIVO Y LES ADVIERTEN SOBRE SU ENFERMEDAD Y LA PROHIBICIÓN DE VOLVER A DONAR SANGRE, DISMINUYENDO ASÍ EL NÚMERO DE SUJETOS INFECTADOS ENTRE LAS POBLACIONES DE DONANTES. ANTERIORMENTE A LA DISPONIBILIDAD DE SEROLOGÍA PARA EL VHC, EXISTÍA EN LOS BANCOS DE SANGRE UN CRITERIO DE ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS DE FORMA QUE POR ENCIMA DE DETERMINADA CANTIDAD, LA SANGRE ERA RETIRADA Y SE DESACONSEJABAN DONACIONES POSTERIORES. POR ÚLTIMO, LAS POBLACIONES DE DONANTES ESTÁN DESPLAZADAS HACIA EDADES JÓVENES Y ADEMÁS HACIA EL SEXO MASCULINO, POR LO QUE NO SON FIELMENTE REPRESENTATIVOS DE LA POBLACIÓN GENERAL.

RECIENTEMENTE EN NUESTRO PAIS SE HA REALIZADO UN ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO CON UNA METODOLOGÍA ADECUADA EN BUSCA DE LA PREVALENCIA REAL DE LA INFECCIÓN POR VHC EN LA POBLACIÓN GENERAL. EL RESULTADO HA SIDO QUE UN 2% DE LA POBLACIÓN GENERAL PRESENTA ANTICUERPOS/INFECCIÓN POR EL VHC (45).

ESTOS ESTUDIOS SOBRE GRANDES POBLACIONES SE HACEN CON MÉTODOS ELISA, QUE AUNQUE SEAN DE ÚLTIMA GENERACIÓN, SE PUEDE OBSERVAR LA EXISTENCIA DE FALSOS POSITIVOS. SE UTILIZA EL MÉTODO RIBA PARA CONFIRMAR EL RESULTADO POSITIVO Y EL PORCENTAJE DE POSITIVIDAD POR RIBA ENTRE LOS ELISA POSITIVOS ES DE ALREDEDOR DEL 30% (TABLA 1) (40-43). AÚN ASÍ, LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS NO INDICA NECESARIAMENTE UNA

INFECCIÓN ACTIVA Y LA ÚNICA FORMA DE DEMOSTRAR ÉSTA ES MEDIANTE LA DETECCIÓN DEL ARN DEL VHC EN EL SUERO DE LOS PACIENTES. LA DESCRIPCIÓN DE ESTOS MÉTODOS LA VEREMOS MAS ADELANTE. ÉSTOS DATOS INDICAN LA ENORME DIFICULTAD QUE EXISTE PARA CONOCER LA VERDADERA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC ENTRE LA POBLACIÓN GENERAL.

LA VÍA DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN NO SE CONOCE TAMPOCO CON EXACTITUD (46). LA VÍA HEMÁTICA A TRAVÉS DE TRASFUSIONES O DERIVADOS SANGUÍNEOS ES LA MÁS RECONOCIDA, PERO EN EL 50% DE LOS CASOS NO EXISTE ESTE FACTOR DE RIESGO (47). LA TRASMISIÓN EN ACTOS QUIRÚRGICOS, MATERIAL MÉDICO CONTAMINADO (48), TRASMISIÓN VERTICAL (49,50), CONTAGIO INTRA PAREJAS (51), TRABAJADORES SANITARIOS (52,53), ADICCIÓN A DROGAS POR VÍA PARENTERAL Y POR VÍA NASAL (54), HAN SIDO VALORADAS COMO POTENCIALES VÍAS DE CONTAGIO AUNQUE SIGUEN EXISTIENDO UN GRAN NÚMERO DE CASOS EN LOS QUE NO SE CONOCE LA VIA DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN.

EN LA INFECCIÓN POR EL VHC LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ESTÁN MAS RELACIONADAS CON LA PRESENCIA CRÓNICA DEL VHC EN EL HUÉSPED QUE CON LA INFECCIÓN AGUDA. DE HECHO EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS, NO EXISTEN ANTECEDENTES DE MANIFESTACIONES AGUDAS.

EL VHC ES UN VIRUS CON UNA GRAN CAPACIDAD PARA MANTENERSE EN

EL SUJETO INFECTADO, ELUDIENDO LAS BARRERAS DEFENSIVAS INMUNOLÓGICAS. LA TENDENCIA A LA CRONICIDAD NO SE CONOCE EXACTAMENTE PERO ALGUNOS AUTORES ENCUENTRAN UNA PERMANENCIA DEL VIRUS EN SUJETOS PREVIAMENTE INFECTADOS QUE SE ACERCA AL 80% DE LOS PACIENTES (47). OTROS AUTORES ENCUENTRAN CIFRAS ALGO MENORES, PERO EN CUALQUIER CASO ESTÁN ALREDEDOR DEL 60% (4).

PARECE QUE EN TODOS AQUELLOS PACIENTES EN LOS QUE SE DEMUESTRA LA PRESENCIA DEL ARN DEL VIRUS C, EXISTE UNA HEPATOPATÍA DE BASE A PESAR DE QUE ALGUNOS ENFERMOS TIENEN NORMALES LAS CIFRAS DE TRASAMINASAS (4,38,40,47,55). ESTEBAN Y COLS.(47) ENCUENTRAN UNA TASA DE GPT PERSISTENTEMENTE NORMAL EN EL 42% DE LOS DONANTES SANOS ESTUDIADOS POR ELLOS Y PRIETO Y COLS. (40) CASI EN EL 60% DE SUS DONANTES. DE TODAS FORMAS HAY AUTORES QUE HAN HECHO UN SEGUIMIENTO PROLONGADO EN ENFERMOS CON LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN SUERO PERO SIN EVIDENCIA ANALÍTICA O HISTOLÓGICA DE AFECTACIÓN HEPÁTICA DURANTE UN PERÍODO DE 3 AÑOS (56). PRECISAMENTE EN ESTOS PACIENTES EN LOS QUE LAS TRANSAMINASAS SON NORMALES SE HA ENCONTRADO QUE LA INFECCIÓN ESTÁ PRODUCIDA POR EL SEROTIPO 3, MIENTRAS QUE LOS QUE TIENEN HEPATOPATÍA TIENEN CON MAS FRECUENCIA EL SEROTIPO 2 (38).

LA ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS EN ESTOS PACIENTES ES MUY VARIABLE DE UNOS A OTROS, E INCLUSO, EN UN MISMO PACIENTE DE UNAS ÉPOCAS A OTRAS. EL PATRÓN DE ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS ES INTERMITENTE

CON FASES DE ELEVACIÓN ALTERNANDO CON OTRAS DE CASI TOTAL RECUPERACIÓN (4). AL PARECER, LA CANTIDAD DE VIRUS QUE PUEDE INFECTAR AL PACIENTE Y POR TANTO LA GRAVEDAD DEL CUADRO DEPENDEN DE LA VIA DE CONTAGIO SIENDO LA TRANSFUSIÓN LA QUE CON MAYOR FRECUENCIA PRODUCE LOS CUADROS CLÍNICOS MÁS SEVEROS (4,57).

#### D) PATOGENIA DE LA INFECCION POR EL VHC

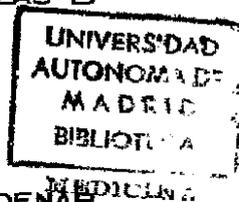
COMO HEMOS SEÑALADO ANTERIORMENTE, EL VHC NO SOLAMENTE TIENE CAPACIDAD PARA INFECTAR HEPATOCITOS SINO QUE TAMBIÉN PUEDE AFECTAR A OTRAS CÉLULAS DEL HUÉSPED COMO LOS LINFOCITOS Y CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA (5). EL MECANISMO PATOGENICO DE LA ENFERMEDAD PRODUCIDA POR EL VHC PROBABLEMENTE SEA TAMBIÉN A TRAVÉS DE UN MECANISMO MÚLTIPLE.

ESTÁ DEMOSTRADO QUE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA SE PRODUCE DE UNA MANERA DIRECTA, POR EL EFECTO CITOPÁTICO QUE TIENE EL VIRUS SOBRE LOS HEPATOCITOS. EN ESTE SENTIDO, SE HA DETECTADO POR INMUNOFLORESCENCIA QUE EL VHC SE ENCUENTRA EN EL CITOPLASMA DE LOS HEPATOCITOS PERO NO EN LAS CÉLULAS SINUSOIDALES, EPITELIALES O ENDOTELIALES DEL HÍGADO (58). NO OBSTANTE, LA LESIÓN HEPÁTICA TAMBIÉN PODRÍA TENER UN CIERTO COMPONENTE DE AUTOINMUNIDAD.

EN GENERAL, EN LAS INFECCIONES VÍRICAS SE PRODUCE UN AUMENTO DE LOS NIVELES DE IFN (59). EN EL CASO DE INFECCIONES VÍRICAS CRÓNICAS COMO ES EL CASO DEL VHC, LA PRODUCCIÓN AUMENTADA DE IFN PODRÍA EXPLICAR LA APARICIÓN DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES EN SUJETOS PREDISPUESTOS A PADECER ESTE TIPO DE ENFERMEDADES (60). EN ESTE SENTIDO SE HA PODIDO COMPROBAR COMO ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC, QUE PRESENTABAN CLÍNICA DE ENFERMEDAD INMUNE, HABÍA UN NÚMERO SIGNIFICATIVAMENTE MAS ELEVADO DE PORTADORES DEL HLA-DR4 (28).

EN ESTA MISMA LÍNEA SE ENCUENTRA EL HECHO DE HABER ENCONTRADO ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y DE LABORATORIO EN SUJETOS QUE ESTABAN RECIBIENDO TRATAMIENTO CON IFN (60). EL MECANISMO POR EL CUAL EL IFN PUEDE PRODUCIR ESTE TIPO DE MANIFESTACIONES ES A TRAVÉS DE SU CAPACIDAD PARA AUMENTAR LA EXPRESIÓN DE DETERMINADOS ANTÍGENOS DE SUPERFICIE EN LAS CÉLULAS LINFOCITARIAS Y EL AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS (IGS) POR LAS CÉLULAS B (59).

POR OTRA PARTE, LA INFECCIÓN POR EL VHC PODRÍA DESENCADENAR REACCIONES AUTOINMUNES AL PRESENTAR ESTE VIRUS EPÍTOPOS, COMO EL GOR, QUE PRESENTAN REACCIÓN CRUZADA CON OTROS EPÍTOPOS DEL HUÉSPED, PRODUCIÉNDOSE ASÍ REACCIONES CRUZADAS AUTOINMUNES (61). EN SENTIDO CONTRARIO, TAMBIÉN PODRÍA OCURRIR QUE EN EL SENO DE UNA ENFERMEDAD



AUTOINMUNE APAREZCAN AUTOANTICUERPOS CON REACCIÓN CRUZADA CONTRA ALGUNO DE LOS ANTÍGENOS DEL VHC APARECIENDO FALSOS POSITIVOS, COMO PARECE QUE PUEDE OCURRIR EN LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES QUE SE HAN VALORADO.

OTRA POSIBILIDAD ES QUE LA INFECCIÓN POR EL VHC DE LOS LINFOCITOS DE MÉDULA OSEA Y SANGRE PERIFÉRICA PRODUZCA UNA ESTIMULACIÓN CLONAL INESPECÍFICA DE LAS CÉLULAS INFECTADAS CON LA SUBSIGUIENTE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS Y LA APARICIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES (5,62,63).

POR ÚLTIMO, EN LOS PACIENTES CON AR EXISTE UN CUADRO DE INMUNODEPRESIÓN QUE PODRÍA CONDICIONAR UNA MAYOR FACILIDAD PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC. EN ESTE SENTIDO, SE HA COMPROBADO QUE LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS CONTRA DIFERENTES ANTÍGENOS DEL VHC ESTÁ DISMINUIDA EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS QUE SE ENCUENTRAN INMUNODEPRIMIDOS POR LA MEDICACIÓN (64).

### E) MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

DE UNA FORMA GENERAL, EL DIAGNÓSTICO COMIENZA CON LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTICUERPOS CONTRA EL VHC. SI ESTOS SON POSITIVOS, SE HACE UN TEST DE CONFIRMACIÓN MAS SENSIBLE. POR ÚLTIMO, LA ÚNICA MANERA DE CONFIRMAR CON CERTEZA LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VIRUS ES MEDIANTE LA

## DETERMINACIÓN DEL ARN DEL VHC.

ACTUALMENTE LOS MÉTODOS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC SE BASAN EN EL MÉTODO ELISA. EL PRIMER MÉTODO ELISA (1ª GENERACIÓN) DETECTA ANTICUERPOS CONTRA EL ANTÍGENO C-100, PERO HA SIDO SUSTITUIDO POR OTROS ELISA DE 2ª Y 3ª GENERACIÓN CON ANTÍGENOS RECOMBINANTES MUCHO MÁS SENSIBLES (65,66). EN EL CASO DEL ELISA-3 SE INCLUYEN ANTÍGENOS DEL CORE, NS3, NS4 Y NS5, SIENDO ÉSTE ELISA-3 EL MÉTODO MÁS AMPLIAMENTE UTILIZADO EN EL MOMENTO ACTUAL (66).

LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS NO NECESARIAMENTE INDICA INFECCIÓN ACTIVA. PUEDE HABER PRESENCIA DE ANTICUERPOS COMO RECUERDO DE UNA INFECCIÓN PASADA SIN LA EXISTENCIA DEL VIRUS EN EL ORGANISMO. POR OTRA PARTE, Y AUNQUE EN ESCASO NÚMERO, TAMBIÉN PUEDE HABER PRESENCIA DE FALSOS POSITIVOS (66,67). POR EL CONTRARIO, FALSOS NEGATIVOS SE PUEDEN VER SI LA DETERMINACIÓN SE REALIZA ANTES DE PASADOS 6 MESES DE LA INFECCIÓN Y EN SUJETOS INMUNODEPRIMIDOS (68).

RECIENTEMENTE SE ESTÁ UTILIZANDO COMO MÉTODO CONFIRMATORIO UN IMMUNOBLOT CON ANTÍGENOS RECOMBINANTES PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS DENOMINADO RIBA (69), QUE CORRESPONDE A LAS SIGLAS DE "RECOMBINANT IMMUNOBLOT ASSAY". EN ESTE MÉTODO SE UTILIZAN ANTÍGENOS RECOMBINANTES DEL CORE, NS3, NS4 Y, ÚLTIMAMENTE, NS5. SEGÚN EL NÚMERO

DE POSITIVIDADES PARA ESTOS ANTÍGENOS, SE PUEDEN OBTENER 3 RESULTADOS DIFERENTES. POSITIVO, CUANDO EXISTEN ANTICUERPOS CONTRA MÁS DE UN ANTÍGENO; NEGATIVO, CUANDO NO EXISTEN ANTICUERPOS; E INDETERMINADO CUANDO LA POSITIVIDAD ESTÁ LIMITADA A UN SÓLO ANTÍGENO, GENERALMENTE CONTRA EL ANTÍGENO DEL CORE (43,44).

EN EL 75-80% DE LOS SUJETOS POSITIVOS POR RIBA SE ENCUENTRA LA PRESENCIA DEL VHC EN SUERO (43). LA AUSENCIA DE POSITIVIDAD POR RIBA (EN LOS ELISA POSITIVOS) INDICA CLARAMENTE QUE EN EL ELISA EXISTEN FALSOS POSITIVOS. POR OTRO LADO EN ALGUNOS CASOS DE RIBA POSITIVO LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP) NO DETECTA LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN EL SUERO Y, ESTO INDICA QUE LA VIREMIA ES INTERMITENTE, O QUE PUEDE SER OTRA CEPA DE VIRUS C QUE NO SE DETECTA CON LA RCP, O QUE SÓLO SE TRATE EFECTIVAMENTE DE ANTICUERPOS Y POR TANTO NO EXISTA VIREMIA NI REPLICACIÓN ACTIVA (70,71). POR ÚLTIMO, EXISTEN CASOS EN LOS QUE NO SE HAN DETECTADO ANTICUERPOS, MEDIANTE ELISA Y RIBA, QUE SIN EMBARGO AL DETERMINAR EL ARN ÉSTE ES POSITIVO PRODUCIÉNDOSE POR LO TANTO CASOS DE FALSOS NEGATIVOS (4,72). EN EL CASO DE ALTER Y COLS. (4), ESTOS AUTORES ENCUENTRAN 9 ARN POSITIVOS (38%) ENTRE LOS 24 PACIENTES VHC NEGATIVOS QUE TENÍAN HEPATOPATÍA. EN LOS ENFERMOS INMUNODEPRIMIDOS SE HA PODIDO COMPROBAR COMO EL ELISA NO ES SUFICIENTE PARA DETECTAR EL VHC QUE, SIN EMBARGO ES POSITIVO CUANDO SE DETERMINA LA PRESENCIA DEL

ARN (64).

SE HA ENCONTRADO RIBA INDETERMINADO ASOCIADO Ó NO A LA PRESENCIA DE ARN DEL VHC EN SUERO. LA FALTA DE REACTIVIDAD CONTRA EL ANTÍGENO NS4 ES MAS FRECUENTE EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL SEROTIPO 3 (38).

LA FALTA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VHC NO EXCLUYE LA PRESENCIA DEL VIRUS EN EL ORGANISMO, PUÉS TANTO LA PRESENCIA DE GENOTIPOS POCO COMUNES, COMO LA BAJA TASA DE IGS SÉRICAS, PODRÍA EXPLICAR ESTE HECHO (73). EL USO DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA PARA AMPLIFICAR LA FRACCIÓN 5' UTR, ASÍ COMO LA DEL CORE, PUEDE PONER DE MANIFIESTO LA PRESENCIA DEL VHC EN SUJETOS CON AUSENCIA DE ANTICUERPOS (73).

RECIENTEMENTE, EN UN TRABAJO INTERESANTE REALIZADO EN NUESTRO PAÍS SE HA PODIDO COMPROBAR QUE LA EXISTENCIA DE FALSOS POSITIVOS CON EL ELISA APARECE ASOCIADO A ALGUNAS ENFERMEDADES COMO LA INFECCIÓN POR EL VIH PERO NO QUEDA CIRCUNSCRITO SÓLO A ESTOS PACIENTES PUES INCLUSO EN LA POBLACIÓN SANA PUEDE DARSE ESTE FENÓMENO (74).

EL ÚNICO MÉTODO QUE DEMUESTRA LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC ES LA DETECCIÓN DEL ARN DEL VIRUS MEDIANTE LA TÉCNICA DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP) (75,76). LA RCP PUEDE REALIZARSE TANTO EN

SUERO, COMO EN CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA (5) E INCLUSO EN LOS TEJIDOS, COMO EN BIOPSIA HEPÁTICA (55). RECIENTEMENTE SE HA DESARROLLADO UNA RCP "IN SITU" PARA LA DETECCIÓN DEL GENOMA VIRAL EN BIOPSIAS (58).

LA CUANTIFICACIÓN DEL NÚMERO DE VIRUS EXISTENTES ESTÁ TOMANDO CADA VEZ MÁS IMPORTANCIA. POR UN LADO, LA CANTIDAD DEL VIRUS PRESENTE EN EL ORGANISMO GUARDA UNA CLARA RELACIÓN CON LA GRAVEDAD DEL PROCESO. POR OTRO LADO, LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD FRENAN LA PRODUCCIÓN DEL VIRUS Y LA CUANTIFICACIÓN NOS SIRVE PARA VALORAR LA EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS (57).

EL ARN DEL VHC SE DETECTA DENTRO DE LAS 1-3 SEMANAS DESPUÉS DE PRODUCIRSE LA INFECCIÓN, MIENTRAS QUE LOS ANTICUERPOS TARDAN EN DETECTARSE HASTA 12-14 SEMANAS Y PUEDEN PERSISTIR POSITIVOS EN AUSENCIA DEL VHC HASTA 9 AÑOS (68,77). NO SE CONOCE LA EVOLUCIÓN DE LOS ANTICUERPOS EN ESTOS ENFERMOS ASÍ COMO TAMPOCO EL SIGNIFICADO DE LA PRESENCIA DE UNOS U OTROS DE LOS ANTICUERPOS QUE APARECEN EN EL RIBA. EN UN TRABAJO DE DIODATI Y COLS.(78), SE PUDO COMPROBAR CÓMO EN LOS ENFERMOS QUE RESPONDEN AL TRATAMIENTO CON IFN-ALPHA DESAPARECE EL ANTI-C-100 PERMANECIENDO EL RESTO DE LOS ANTICUERPOS.

# III. HIPÓTESIS DE TRABAJO

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

LA PROBABILIDAD DE QUE APAREZCAN MANIFESTACIONES REUMÁTICAS EN EL TRANCURSO DE LA INFECCIÓN POR UN VIRUS CON PERMANENCIA CRÓNICA EN EL SUJETO INFECTADO Y QUE, ADEMÁS ES CAPAZ DE INDUCIR LA PRODUCCIÓN DE CRIOGLOBULINAS, PUEDE SER MUY ELEVADA. ESTE ES EL CASO DEL VHC, CUYA INFECCIÓN VA ACOMPAÑADA, CON FRECUENCIA VARIABLE, DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES, TAL Y COMO SE HA IDO PONIENDO DE MANIFIESTO POR DISTINTOS AUTORES DESDE 1.992.

EXISTEN ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS QUE HAN CONSTATADO PREVALENCIAS VARIABLES DE FENÓMENOS AUTOINMUNES (TIROIDITIS, PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (AAN), ANTICUERPOS ANTIMÚSCULO LISO, FACTOR REUMATOIDE, CONSUMO DE COMPLEMENTO, TROMBOPENIA AUTOINMUNE, INFILTRADO LINFOCITARIO EN GLÁNDULAS SALIVARES, ETC...), ASÍ COMO DE CUADROS CLÍNICOS REUMATOLÓGICOS (CUADROS INFLAMATORIOS POLIARTICULARES, ARTRITIS REUMATOIDE, SÍNDROME DE SJÖGREN, ETC...) O VASCULÍTICOS, AUNQUE LA

AUNQUE LA ASOCIACIÓN MÁS FRECUENTE DEMOSTRADA HA SIDO CON LA CRIOGLOBULINEMIA MIXTA, TODO ELLO EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VHC.

NO OBSTANTE, EN EL MOMENTO ACTUAL NO PARECEN SUFICIENTEMENTE ACLARADOS LOS MOTIVOS DE ESTA ASOCIACIÓN, AUNQUE SE HAN INVOCADO DE MANERA CONSTANTE LA POSIBILIDAD DE DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS FORMADOS TRAS LA INFECCIÓN DE ANTÍGENOS DEL VHC Y LA SUBSIGUIENTE PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS. TAMPOCO HA SIDO POSIBLE ESTABLECER CON EXACTITUD SI ESTAS MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS ESTÁN RELACIONADAS, O NO, CON EL GRADO DE DETERIORO HEPÁTICO. ASIMISMO, QUEDAN ASPECTOS POR ACLARAR CONCERNIENTES A LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE LOS CUADROS REUMATOLÓGICOS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VHC, POR SI FUERA POSIBLE RECONOCER PARTICULARIDADES CONDICIONADAS POR DICHA ASOCIACIÓN. POR AÑADIDURA, TAMPOCO SE CONOCE DE FORMA CONSISTENTE SI EL TRATAMIENTO MÁS ESPECÍFICO CONOCIDO Y UTILIZADO ACTUALMENTE PARA LA INFECCIÓN POR VHC (INTERFERON ALFA) CONDICIONA LA APARICIÓN Y/O EL DESARROLLO DE LOS CUADROS EXTRAHEPÁTICOS DEL PLANO REUMATOLÓGICO Y AUTOINMUNE.

# IV.OBJETIVOS

## OBJETIVOS

INTERESADOS POR ESTE PROBLEMA, NOS HEMOS PLANTEADO EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CUYOS OBJETIVOS GENERALES HAN SIDO LOS SIGUIENTES:

- 1.- CONOCER LA PREVALENCIA Y EL TIPO DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC EN LOS QUE SE PUEDE DEMOSTRAR REPLICACIÓN ACTIVA VIRAL.
- 2.- CONOCER LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC EN GRUPOS DE PACIENTES CON DETERMINADOS PROCESOS REUMATOLÓGICOS CONSIDERADOS COMO MÁS SIGNIFICATIVOS (ARTRITIS REUMATOIDE, LES Y FIBROMIALGIA).
- 3.- CONOCER LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LOS CUADROS REUMÁTICOS Y DE LOS PROCESOS AUTOINMUNES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VHC.
- 4.- VALORAR LA INFLUENCIA QUE PUEDA TENER EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VHC CON INTERFERON ALFA, EN LA APARICIÓN Y DESARROLLO DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS.

DE FORMA SUBSIDIARIA NOS HA INTERESADO VALORAR A TRAVÉS DEL ANÁLISIS DE GRUPOS CASOS-CONTROLES, LAS DIFERENCIAS EXISTENTES ENTRE LAS MANIFESTACIONES REUMÁTICAS DE PACIENTES CON O SIN INFECCIÓN POR VHC ASÍ COMO EL ANÁLISIS DE LAS MANIFESTACIONES SISTÉMICAS EXTRAHEPÁTICAS MÁS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VHC (ALTERACIONES CUTÁNEAS, VASCULARES, ALTERACIONES RENALES Y CRIOGLOBULINEMIA).

SI NUESTROS RESULTADOS FUERAN CONCLUYENTES ESTARÍAMOS EN DISPOSICIÓN DE SEÑALAR EL TIPO Y GRADO DE ASOCIACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y/O AUTOINMUNES CON LA INFECCIÓN POR VHC, LA INFLUENCIA QUE SOBRE ELLO TIENE EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL CON INTERFERON ALFA, ASÍ COMO LAS PARTICULARIDADES QUE DEFINEN (SI ES QUE LAS HUBIERA) A LOS CUADROS REUMÁTICOS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN ACTIVA POR VHC.

EN EL ESTUDIO PROSPECTIVO QUE PRESENTAMOS, INTENTAREMOS DAR CUMPLIDA RESPUESTA A ESTOS INTERROGANTES.

# V. PACIENTES Y MÉTODOS

## PACIENTES

TODOS LOS PACIENTES QUE HAN SIDO INCLUIDOS EN ESTE TRABAJO TENIAN EVIDENCIA DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC DETERMINADA POR LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN SUERO. ASÍ MISMO, TODOS ELLOS HAN SIDO EVALUADOS EN LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL MEDIANTE UN PROTOCOLO CLÍNICO Y DE LABORATORIO QUE SE ADJUNTA (APÉNDICE I). SE HAN EXCLUIDO TODOS LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA POR EL VHB Y AQUELLOS OTROS CON INFECCIÓN POR VIH.

LA PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO HA SIDO DISTINTA Y HA ESTADO EN RELACIÓN CON LOS DIFERENTES GRUPOS DE ENFERMOS QUE SE HAN VOLARADO. A CONTINUACIÓN SEÑALAMOS LAS DIFERENTES POBLACIONES ESTUDIADAS, LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN UTILIZADOS Y EL TIPO DE ESTUDIO REALIZADO.

### A) ENFERMOS PROCEDENTES DE LA CONSULTA DE HEPATOLOGIA

PACIENTES QUE ESTABAN SIENDO ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL CON EL DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA CRÓNICA POR EL VHC, Y QUE FUERON REMITIDOS A LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL PARA SU INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO. LOS DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE CADA UNO DE LOS PACIENTES FUERON RECOGIDOS PROSPECTIVAMENTE, Y ANTES DE SER SOMETIDOS AL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA.

LOS PACIENTES FUERON REMITIDOS DE FORMA CONSECUTIVA SIN TENER EN CUENTA LA CLÍNICA NI EL ESTADO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA. EN ESTE ESTUDIO SE DESCARTARON AQUELLOS PACIENTES QUE PRESENTABAN DE UNA FORMA CONCOMITANTE ALGUNA PATOLOGÍA SEVERA O ESTABAN RECIBIENDO TRATAMIENTOS QUE PUDIERAN ALTERAR SU SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA EN CUALQUIER SENTIDO (VG. PROCESOS TUMORALES EN TRATAMIENTO, SÍNDROME TÓXICO, TRATAMIENTO CON ESTEROIDES).

### B) ENFERMOS CON FIBROMIALGIA (FM)

SE ESTUDIARON PACIENTES QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL PROCEDENTES DE ASISTENCIA PRIMARIA CON SÍNTOMAS CLÍNICOS DE FM. LA PRESENCIA DE DOLOR DIFUSO GENERALIZADO,

ALTERACIONES DEL SUEÑO, RIGIDEZ MATUTINA, CANSANCIO HABITUAL Y LA PRESENCIA DE LOS PUNTOS DOLOROSOS, FUERON EVALUADOS EN CADA PACIENTE. SOLO SE INCLUYERON AQUELLOS ENFERMOS QUE SATISFACÍAN LOS CRITERIOS DE LA ACR (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY) PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FM (79). SE EXCLUYÓ A TODOS AQUELLOS ENFERMOS CON FM DENOMINADA SECUNDARIA, ES DECIR, AQUELLA QUE APARECE ASOCIADA A CUALQUIER OTRA ENFERMEDAD SISTÉMICA GRAVE (AR, LES, ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS,...), ADEMÁS DE LAS EXCLUSIONES ANTERIORMENTE MENCIONADAS.

### C) SÍNDROME DE SJÖGREN

PARA EL ESTUDIO DEL SS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC SE INCLUYERON A AQUELLOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA QUE TENÍAMOS RECOGIDOS HASTA EL MOMENTO EN NUESTRO ARCHIVO. A TODOS ELLOS SE LES SOMETIÓ AL PROTOCOLO ANTERIORMENTE MENCIONADO Y ADEMÁS SE HIZO UN TEST DE SCHIRMER EN AMBOS OJOS Y EXPLORACIÓN POR LA CONSULTA DE OFTALMOLOGÍA DEL HOSPITAL EN LOS CASOS SINTOMÁTICOS.

AQUELLOS ENFERMOS CON UNA PATOLOGÍA MAS GRAVE, SE LES SOMETIÓ A BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAR MENOR DEL LABIO INFERIOR. PARA LA VALORACIÓN HISTOLÓGICA SE UTILIZARON LOS CRITERIOS DE CRISHOLM Y MASON

(80), QUE UTILIZA LA ACR COMO CRITERIO (81).

PARA EL DIAGNÓSTICO DE S. DE SJÖGREN SE UTILIZARON LOS DOS TIPOS DE CRITERIOS MAS AMPLIAMENTE UTILIZADOS, LOS PUBLICADOS POR LA ACR (81) Y LOS ELABORADOS POR EL "GRUPO DE ESTUDIO DE LA COMUNIDAD EUROPEA SOBRE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN" (82). SE HA PREFERIDO LA DENOMINACIÓN DE SÍNDROME SECO CUANDO NO SE ALCANZARON A CUMPLIR DICHS CRITERIOS.

#### D) PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

SE HAN UTILIZADO, TANTO PARA ESTUDIO COMO PARA GRUPO CONTROL, UNA COHORTE DE PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE AR QUE ESTÁN SIENDO SEGUIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA. TODOS LOS PACIENTES INCLUIDOS EN ESTA COHORTE CUMPLEN POR DEFINICIÓN LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS POR LA ACR PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AR (83).

### E) PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

LOS PACIENTES CON LES TAMBIÉN HAN SIDO RECOGIDOS DE FORMA CONSECUTIVA ENTRE LOS QUE HABITUALMENTE ACUDEN A NUESTRA CONSULTA. ASÍMISMO, CUMPLEN LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ESTABLECIDOS POR LA ACR (84).

### F) PACIENTES CON ARTROSIS

UN GRUPO DE PACIENTES CON ARTROSIS LOCALIZADA, SIN EVIDENCIA DE ENFERMEDAD SISTÉMICA ASOCIADA, FUE UTILIZADO COMO GRUPO CONTROL EN EL ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DEL SS ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC. ESTOS ENFERMOS FUERON RECOGIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DE ENTE LOS QUE ACUDEN PARA ESTUDIO POR VEZ PRIMERA. LOS PACIENTES FUERON INCLUIDOS DE FORMA CONSECUTIVA, SIN NINGÚN OTRO CRITERIO DE SELECCIÓN.

### G) DONANTES DE SANGRE

DONANTES SANOS QUE ACUDIERON POR VEZ PRIMERA A DONAR AL BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL, FUERON INCLUIDOS DE FORMA CONSECUTIVA COMO GRUPO CONTROL. AQUELLOS DONANTES QUE DIERON POSITIVO PARA EL VHC POR EL MÉTODO ELISA A LO LARGO DEL AÑO 1995, FUERON ESTUDIADOS

POSTERIORMENTE MEDIANTE EL MÉTODO RIBA PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA EL VHC. ESTOS PACIENTES FUERON UTILIZADOS PARA EL ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS EN LA POBLACIÓN GENERAL.

#### H) PACIENTES PROCEDENTES DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA DE APARATO DIGESTIVO

COMO GRUPO CONTROL PARA EL ESTUDIO DE PREVALENCIA DE LA FM EN LA POBLACIÓN GENERAL, SE UTILIZÓ UN GRUPO DE PACIENTES QUE ESTABA SIENDO ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE CIRUGÍA GENERAL Y APARATO DIGESTIVO DE NUESTRO HOSPITAL POR PROCESOS QUIRÚRGICOS BENIGNOS (HERNIAS ABDOMINALES Y COLELITIASIS, FUNDAMENTALMENTE). ESTE GRUPO FUE EQUILIBRADO EN CUANTO A EDAD, SEXO Y ESTADO SOCIOECONÓMICO CON EL GRUPO DE ENFERMOS ESTUDIADOS PROCEDENTES DE LA CONSULTA DE MEDICINA DE DIGESTIVO. ESTOS PACIENTES FUERON ESTUDIADOS DE FORMA CONSECUTIVA TAL Y COMO INGRESABAN EN LA UNIDAD DE CIRUGÍA PARA SU INTERVENCIÓN. A TODOS ELLOS SE LES SOMETIÓ A UN PROTOCOLO EN BUSCA DE LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y PUNTOS DOLOROSOS DE LA FM.

### I) GRUPO GENERAL DE PACIENTES CON INFECCION POR VHC

SE FUERON INCLUYENDO EN UN ARCHIVO TODAS LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LOS DATOS DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS QUE SE FUERON REALIZANDO, SEGÚN EL PROTOCOLO ANTERIORMENTE MENCIONADO (APÉNDICE I), PARA LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC. ESTE ARCHIVO HA SERVIDO PARA EXTRAER LOS DATOS SOBRE LA PATOLOGÍA SISTÉMICA ASOCIADA EN ESTOS ENFERMOS TALES COMO: ARTROPATÍA, ALTERACIONES CUTÁNEAS Y VASCULARES, AFECTACIÓN RENAL, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CARACTERÍSTICAS DE LA CRIOGLOBULINEMIA, LINFOMAS ASOCIADOS Y ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS DE LABORATORIO PRESENTES EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.

### J) PACIENTES TRATADOS CON IFN-ALFA

FUERON INCLUIDOS LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES REMITIDOS DESDE LA UNIDAD DE HEPATOLOGÍA. DESPUÉS DEL ESTUDIO PROTOCOLIZADO, LOS PACIENTES FUERON SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON IFN-ALFA. HABITUALMENTE, SE COMENZABA CON UNA DOSIS DE IFN-ALFA (INTRON-A, SCHERING-PLOUGH, KENILWORTH, N.J, EEUU) DE 3.000.000 DE UNIDADES POR VÍA SUBCUTÁNEA, 3 VECES POR SEMANA, DURANTE 2 MESES. A CONTINUACIÓN SE SUBÍA LA DOSIS A 5.000.000 DE UNIDADES, CON LA MISMA PAUTA DE ADMINISTRACIÓN, Y SE

MANTENIA DURANTE 9 MESES, SEGÚN RESPUESTA DEL PACIENTE. LOS PACIENTES FUERON NUEVAMENTE EVALUADOS EN LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA EN BÚSQUEDA DE MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS COMO CONSECUENCIA DEL TRATAMIENTO.

### METODOLOGÍA

TODOS LOS PACIENTES FUERON EVALUADOS SEGÚN UN PROTOCOLO CLÍNICO QUE SE ADJUNTA EN EL APÉNDICE I. COMO PUEDE VERSE, CONSTA DE UNA ANAMNÉSIS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA INCLUYENDO ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR VHC. A CONTINUACIÓN, UN APARTADO SOBRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS REUMÁTICAS MAS FRECUENTES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ENFERMEDADES SISTÉMICAS. EN OTRO APARTADO SE PUEDEN VER LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO Y LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS EN ESTOS PACIENTES. POR ÚLTIMO, UNA PARTE DEDICADA A LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON IFN-ALFA Y UN APARTADO CON COMENTARIOS DISTINTOS A LOS INCLUIDOS EN ESTE PROTOCOLO Y QUE MERECEAN ATENCIÓN ESPECIAL.

LAS DETERMINACIONES DE LABORATORIO HAN SIDO REALIZADAS DE

UNA MANERA RUTINARIA POR EL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL. ESTAS DETERMINACIONES INCLUYEN: HEMOGRAMA COMPLETO DE SANGRE PERIFÉRICA, VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN, BIOQUÍMICA GENERAL SANGUÍNEA MEDIANTE AUTOANALIZADOR (INCLUYE LOS PARÁMETROS SIGUIENTES: UREA, CREATININA, GLUCOSA, ÁCIDO ÚRICO, COLESTEROL, TRIGLICÉRIDOS, GOT, GPT, F. ALCALINA Y PROTEÍNAS TOTALES), SISTEMÁTICO DE ORINA Y SEDIMENTO, ESPECTRO ELECTROFORÉTICO DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, FACTOR REUMATOIDE, PROTEÍNA C REACTIVA, CRIOGLOBULINAS, NIVELES DE C3 Y C4 SÉRICOS, ANTICUERPOS ANTI-NUCLEARES, ANTI-MÚSCULO LISO, ANTI-MITOCONDRIALES Y ANTI-LKM I, SEROLOGÍA PARA EL VHC, VHB Y VIH.

PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA EL VHC SE UTILIZÓ UN MÉTODO DE INMUNOADSORCIÓN ENZIMÁTICA, ELISA DE TERCERA GENERACIÓN (ORTHO HCV3.0, RARITAN, NJ, EEUU). PARA LA CONFIRMACIÓN DE LA POSITIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS SE EMPLEÓ UN MÉTODO DE "INMUNO BLOT" CON ANTÍGENOS RECOMBINANTES, RIBA DE SEGUNDA GENERACIÓN (ABBOTT, CHICAGO, IL, EEUU).

EL ARN DEL VHC SE DETERMINÓ EN SUERO MEDIANTE LA AMPLIFICACIÓN DE LA REGIÓN TERMINAL 5' DEL GENOMA VIRAL POR UNA TÉCNICA DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA USANDO CEBADORES DE UNA

SECUENCIA DEFINIDA DENTRO DE ESTA REGIÓN ALTAMENTE CONSERVADA (AMPLICOR, ROCHE DIAGNOSTIC SYSTEMS, BRANCHBURG, NJ, EEUU).

LOS ANTICUERPOS CONTRA EL ANTÍGENO DE SUPERFICIE, ANTI-CORE Y ANTI-ANTÍGENO DE SUPERFICIE DEL VHB, SE DETERMINARON MEDIANTE UN ELISA (ABBOTT). LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VIH SE DETERMINÓ MEDIANTE UN ELISA (ABBOTT) Y SE CONFIRMÓ MEDIANTE UN "WESTERN BLOT" (SANOFI DIAGNOSTICS PASTEUR, CHASKA, MN, EEUU).

### DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

LA MAYORÍA DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS EN ESTE TRABAJO HAN SIDO COMPARATIVOS CON UN GRUPO CONTROL SANO, COMPARATIVO CASO-CONTROL ENTRE PACIENTES CON LAS MISMAS CARACTERÍSTICAS Y, POR ÚLTIMO, ESTUDIOS DESCRIPTIVOS DE LA COHORTE DE PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC.

PARA EL ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC SE HIZO UN ESTUDIO PROSPECTIVO DE TIPO DESCRIPTIVO. EN ESTA PARTE DEL TRABAJO NO SE UTILIZÓ GRUPO CONTROL PARA COMPARAR LA PRESENCIA DE LAS

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS CON LA POBLACIÓN GENERAL.**

PARA EL ESTUDIO DE LA FM EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC SE REALIZÓ UN ESTUDIO DOBLE. POR UN LADO, SE ESTUDIARON LOS PACIENTES CON FM COMPARÁNDOLOS CON UN GRUPO CONTROL DE DONANTES SANOS, PARA VALORAR LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN LAS DOS POBLACIONES. POR OTRA PARTE, SE ESTUDIÓ LA PRESENCIA DE FM EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES REMITIDOS DESDE LA CONSULTA DE MEDICINA DE APARATO DIGESTIVO Y SE COMPARÓ CON EL GRUPO DE PACIENTES RECOGIDOS EN LA UNIDAD DE CIRUGÍA DE APARATO DIGESTIVO, DESPUÉS DE EMPAREJAR LAS MUESTRAS COMO ANTERIORMENTE SEÑALAMOS. EN AMBOS CASO, EL TIPO DE ESTUDIOS QUE SE REALIZÓ CON ESTOS PACIENTES FUE DEL TIPO COMPARATIVO CASO-CONTROL.

PARA EL ESTUDIO DEL SS, EL TIPO DE ESTUDIO QUE SE REALIZÓ FUE TAMBIÉN COMPARATIVO CASO-CONTROL. COMO GRUPOS CONTROLES, SE HA UTILIZADO UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE AR (CONTROL POSITIVO) Y OTRO GRUPO DE ENFERMOS DIAGNOSTICADO DE ARTROSIS (CONTROL NEGATIVO), PROCEDENTES AMBOS DE LA CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL.

PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC EN LOS PACIENTES CON AR, SE COMPARÓ LA COHORTE DE PACIENTES CON AR CON UN GRUPO CONTROL DE DONANTES DE SANGRE. LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ENTRE LOS ENFERMOS CON LES, SE ESTUDIÓ DE LA MISMA FORMA.

PARA EL ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, AUTOINMUNES, MANIFESTACIONES SISTÉMICAS, Y LAS MANIFESTACIONES SECUNDARIAS DEL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA, SE HAN REALIZADO ESTUDIOS DESCRIPTIVOS TOMANDO COMO BASE LA TOTALIDAD DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO.

EN DISTINTAS PARTES DEL ESTUDIO SE HAN REALIZADO COMPARACIONES ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN UNA MANIFESTACIÓN CLÍNICA DETERMINADA, COMPARÁNDOLOS CON LOS PACIENTES DEL CASO OPUESTO. ESTOS HAN SIDO LOS CASOS DE LA COMPARACIÓN ENTRE MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA Y EL ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS A LA FM.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO SE HA UTILIZADO EL TEST DE LA T DE STUDENT PARA COMPARAR LAS MEDIAS DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS DE GRUPOS INDEPENDIENTES ENTRE SÍ, SIEMPRE QUE LAS POBLACIONES TUVIERAN UNA DISTRIBUCIÓN NORMAL Y QUE LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA VARIANZA FUERA IGUAL EN AMBOS GRUPOS.

CUANDO LAS POBLACIONES NO CUMPLÍAN LOS REQUISITOS DEL ANÁLISIS DE LA T DE STUDENT, LA DISTRIBUCIÓN NO ERA NORMAL O EL NÚMERO DE PACIENTES QUE COMPOÑÍA EL GRUPO ERA DEMASIADO PEQUEÑO, O BIEN LAS VARIANZAS NO ERAN HOMOGÉNEAS, SE HA EMPLEADO EL TEST NO PARAMÉTRICO DE LA SUMA DE LOS RANGOS, DENOMINADO TAMBIÉN COMO TEST DE MANN-WHITNEY-WILCOXON. ESTE TEST SE HA UTILIZADO TAMBIÉN EN AQUELLAS PARTES DEL TRABAJO EN LAS QUE LAS VARIABLES TENÍAN CARACTERÍSTICAS ORDINALES, ES DECIR, HABÍAN SIDO PREVIAMENTE ORDENADAS POR CATEGORÍAS SEGÚN DETERMINADOS CRITERIOS.

EN AQUELLA PARTE DEL TRABAJO EN LA QUE EXISTÍAN MAS DE DOS GRUPOS PARA COMPARAR ENTRE SÍ (SÍNDROME DE SJÖGREN Y LOS DOS GRUPOS CONTROL EMPLEADOS PARA COMPARACIÓN), SE HA UTILIZADO EL ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA) UNIDIRECCIONAL. LA PRUEBA DE NEUMAN-KEULS SE HA

EMPLEADO PARA VALORAR LAS DIFERENCIAS ENTRE CADA UNO DE LOS GRUPOS. SE HA CONSIDERADO  $P < 0.01$  COMO EL VALOR DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA PARA ESTA PRUEBA.

PARA LA COMPARACIÓN DE PROPORCIONES SE HA UTILIZADO FUNDAMENTALMENTE EL TEST DE LA CHI CUADRADO, CALCULANDO ASÍ MISMO LOS INTERVALOS DE CONFIANZA. EN AQUELLAS OCASIONES EN LAS QUE LAS FRECUENCIAS ESPERADAS ERAN DE 2 O MENORES, O EN AQUELLAS OTRAS EN LAS QUE LA MITAD DE LAS FRECUENCIAS ESPERADAS ERAN INFERIORES A 5, SE HA UTILIZADO EL TEST EXACTO DE FISHER.

EN AQUELLAS PARTES DEL ESTUDIO EN LAS QUE SE HA TENIDO QUE ESTABLECER UNA ASOCIACIÓN ENTRE DOS VARIABLES NUMÉRICAS, SE HA UTILIZADO EL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON CON EL TEST DE LA T PARA VALORAR EL GRADO DE SIGNIFICANCIA DE DICHO COEFICIENTE.

TODO EL ESTUDIO ESTADÍSTICO SE HA REALIZADO CON AYUDA DEL PROGRAMA R-SIGMA (HORUS HARDWARE S.A., MADRID).

## VI. RESULTADOS

1.- PRESENCIA DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.

EN ESTA PARTE DEL TRABAJO SE MUESTRA LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS ENCONTRADAS EN UNA COHORTE COMPUESTA POR 61 PACIENTES QUE FUERON ESTUDIADOS DE FORMA CONSECUTIVA PROCEDENTES DE LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL.

LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS FUE DE 28M/33H, CON UNA EDAD MEDIA GLOBAL DE  $46.29 \pm 12.89$  AÑOS (INTERVALO: 22-70 AÑOS).

LA EDAD MEDIA DE LOS HOMBRES,  $41.84 \pm 13.05$  AÑOS (INTERVALO: 22-70 AÑOS), ERA MENOR QUE LA DE LAS MUJERES,  $51.53 \pm 10.79$  AÑOS (INTERVALO: 30-67 AÑOS).

TODOS LOS PACIENTES TENÍAN AFECTACIÓN HEPÁTICA MANIFESTADA POR ELEVACIÓN PERSISTENTE DE TRANSAMINASAS Y/O BIOPSIA HEPÁTICA. SOLAMENTE EN 10/58 (17.24%) PACIENTES EXISTÍA EL ANTECEDENTE DE HABER PADECIDO UN CUADRO DE HEPATITIS AGUDA, CON UN TIEMPO MEDIO DE EVOLUCIÓN DE  $17.10 \pm 9.78$  AÑOS (INTERVALO: 2-33 AÑOS). LA ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS FUE DE GOT:  $75.50 \pm 46.25$  U/L (INTERVALO: 26-294 U/L) Y GPT:  $123.77 \pm 94.5$  U/L (INTERVALO: 17-588 U/L). LA BIOPSIA HEPÁTICA FUE REALIZADA EN 52 PACIENTES CON EL RESULTADO SIGUIENTE: HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA: 21 PACIENTES, HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE: 21 PACIENTES, CIRROSIS: 6 PACIENTES, CAMBIOS MÍNIMOS: 2 PACIENTES, NORMAL: 2 PACIENTES.

TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN REPLICACIÓN ACTIVA DEL VHC EN SUERO EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO. LA AUSENCIA DE OTROS VIRUS COMO EL VIH Y EL VHB FUE UTILIZADA COMO CRITERIO DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO, SI BIEN, SE ENCONTRÓ LA PRESENCIA DE ANTI-HBC EN 13 (21.31%) DE LOS PACIENTES.

## LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSERVADAS EN ESTOS

ENFERMOS PUEDEN VERSE EN LA TABLA 2.

**TABLA 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 61 PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).**

CLÍNICA	NÚMERO	PORCENTAJE
ARTRALGIAS	33	54%
SÍNDROME SECO	15	24%
RIGIDEZ	12	20%
DEBILIDAD	12	20%
AFECCIÓN CUTÁNEA	8	13%
FIBROMIALGIA	7	13%
DIARREA	5	8%
URETRITIS	4	7%
NEFROPATIA	3	5%
FENÓMENO DE RAYNAUD	2	3%
ARTRITIS	2	3%
NEURITIS	1	2%
S. LINOPROLIFERATIVO	1	2%

LA MANIFESTACIÓN CLÍNICA MAS FRECUENTE FUERON LAS ARTRALGIAS PRESENTÁNDOLAS UN 54% DE LOS PACIENTES. EL CUADRO CLÍNICO ESTABA CONSTITUIDO POR ARTRALGIAS DIFUSAS DE GRANDES Y PEQUEÑAS ARTICULACIONES, DE CARÁCTER INFLAMATORIO, DE APARICIÓN EPISÓDICA Y DE UNA INTENSIDAD MODERADA QUE EN NINGÚN CASO ERA INVALIDANTE. EN VARIOS DE LOS PACIENTES ESTE CUADRO DE ARTRALGIAS ESTABA ACOMPAÑADO DE OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES COMO RIGIDEZ MATUTINA, TRASTORNOS DEL SUEÑO, TRASTORNO PSIQUIÁTRICO ASOCIADO Y LA APARICIÓN DE CANSANCIO CON FACILIDAD. EN 7 (13%) PACIENTES SE CUMPLÍAN AMPLIAMENTE LOS CRITERIOS DE FM ESTABLECIDOS POR LA ARA (WOLFF-ARA FM) (79).

EL SÍNTOMA CLÍNICO DE DEBILIDAD LO PRESENTABAN 12 (20%) DE LOS PACIENTES CON FRECUENTES MANIFESTACIONES ASOCIADAS DE CANSANCIO FÁCIL Y DOLORES MUSCULARES GENERALIZADOS. ESTE CUADRO TAMBIÉN ERA DE MODERADA INTENSIDAD.

EL SÍNDROME SECO, MANIFESTADO POR LA PRESENCIA DE XEROSTOMÍA Y XEROFTALMÍA ACOMPAÑADAS DE UN TEST DE SCHIRMER MENOR DE 5 MM., QUE UTILIZAMOS COMO CRITERIO, SE DETECTÓ EN 15 (25%) PACIENTES. NO SE ENCONTRARON CUADROS CLÍNICOS COMPATIBLES CON

ÚLCERAS CORNEALES NI TAMPOCO EXISTÍA UNA CLÍNICA DE INFLAMACIÓN PERIÓDICA DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES.

LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS SE PRESENTARON EN 8 (13%) PACIENTES. EN SÓLO 2 (3%) PACIENTES EL CUADRO CLÍNICO ESTABA CONSTITUIDO POR PÚRPURA VASCULAR EN EXTREMIDADES INFERIORES DE APARICIÓN EPISÓDICA. EL RESTO DE LOS PACIENTES PRESENTARON: 2 PSORIASIS, 1 TELANGIECTASIAS, 1 MÁCULAS ROJO VINOSAS EN EXTREMIDADES INFERIORES, 1 FOLICULITIS CUTÁNEA CRÓNICA Y 1 CON LESIONES COMPATIBLES CON PORFIRIA CUTÁNEA TARDA.

LA AFECTACIÓN RENAL SE ENCONTRÓ EN 3 (5%) PACIENTES. ÉSTA ERA MUY MODERADA DESTACANDO FUNDAMENTALMENTE LA PRESENCIA DE HEMATURIA Y PROTEINURIA DE ESCASA RELEVANCIA. NO SE ENCONTRÓ ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN NINGUNO DE LOS PACIENTES.

EN 2 (3%) PACIENTES SE ENCONTRÓ ARTRITIS. UNO DE ELLOS HABÍA SIDO DIAGNOSTICADO ANTERIORMENTE DE UN CUADRO CRÓNICO DE INFLAMACIÓN POLIARTICULAR, SIMÉTRICO, DE GRANDES Y PEQUEÑAS ARTICULACIONES, ACOMPAÑADO DE RIGIDEZ MATUTINA Y CON EROSIONES EN ARTICULACIONES DE LAS MANOS. ÉSTA PACIENTE HABÍA SIDO DIAGNOSTICADA

DE AR HACÍA 7 AÑOS. EL OTRO PACIENTE PRESENTABA UN CUADRO DE MONOARTRITIS DE RODILLA DE RECIENTE COMIENZO CON UN CURSO CRÓNICO SIN QUE AFECTARA A OTRAS ARTICULACIONES. NO SE ENCONTRARON NÓDULOS REUMATOIDES EN NINGÚN PACIENTE.

EL FENÓMENO DE RAYNAUD SE OBSERVÓ EN 2 (3%) PACIENTES CON UNAS CARACTERÍSTICAS INESPECÍFICAS DE AFECTACIÓN, Y CON UNA INTENSIDAD LEVE.

DIARREA PERMANENTE SE ENCONTRÓ EN 5 (8%) PACIENTES Y EPISODIOS FRECUENTES DE URETRITIS EN OTROS 4 (6%) PACIENTES. EN NINGÚN CASO SE ENCONTRARON EPISODIOS DE UVEITIS O DE CONJUNTIVITIS AGUDA ASOCIADA QUE HICIERAN SOSPECHAR LA PRESENCIA DE UN SÍNDROME DE REITER O ARTRITIS REACTIVA.

EN 1 (2%) PACIENTE SE DIAGNOSTICÓ UN CUADRO DE POLINEURITIS Y LINFOMA NO-HODGKIN ASOCIADO.

ALGÚN TIPO DE MANIFESTACIÓN REUMÁTICA (ARTRALGIAS, ARTRITIS, MIALGIAS, S. DE SJÖGREN, PÚRPURA O AFECTACIÓN RENAL) SE PUDO COMPROBAR HASTA EN EL 69% DE LO PACIENTES.

LAS ALTERACIONES DE LABORATORIO HALLADAS EN ESTOS PACIENTES PUEDEN VERSE EN LA TABLA 3.

**TABLA 3. ALTERACIONES ANALÍTICAS Y AUTOINMUNES EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.**

PARÁMETRO ANALÍTICO	NÚMERO	PORCENTAJE
HIPOCOMPLEMENTEMIA	19/55	36%
HIPERGANMAGLOBULINEMIA	18/59	31%
TROMBOPENIA	18/61	30%
AAN	14/57	25%
CRIOGLOBULINEMIA	13/53	25%
FACTOR REUMATOIDE	9/57	16%
LEUCOPENIA	8/61	13%
A. ANTIMÚSCULOLISO	4/57	7%
ANEMIA	3/61	5%

EL PARÁMETRO MAS FRECUENTEMENTE ALTERADO FUE LA PRESENCIA DE BAJOS NIVELES DE COMPLEMENTO EN SUERO QUE SE ENCONTRARON EN 19 (36%) PACIENTES. ÉSTE CONSUMO DE COMPLEMENTO SE ENCONTRÓ TANTO EN ENFERMOS CON PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS COMO EN ALGUNOS OTROS SIN ELLAS.

LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS FUE HALLADA EN 13 (25%) DE LOS PACIENTES. EN 5 DE ELLOS LA TASA DE CRIOCRITO FUE PEQUEÑA,

MENOS DEL 1%, Y EL RESTO PRESENTABA CIFRAS SUPERIORES. LA CLASE DE CRIOGLOBULINA SE ESTUDIÓ EN 6 PACIENTES, SIENDO MIXTA MONOCLONAL EN 1 Y MIXTA POLICLONAL EN EL RESTO.

LOS AAN FUERON POSITIVOS EN 14 (25%) PACIENTES A TÍTULOS SUPERIORES A 1/40. NO SE ENCONTRÓ POSITIVIDAD PARA LOS ANTI-DNA O ANTI-ENA EN NINGÚN PACIENTE. ANTI-MÚSCULO LISO SE ENCONTRARON EN 4 (7%) A TÍTULOS BAJOS Y ANTI-MITOCONDRIALES O ANTI-LKM-1 EN NINGÚN PACIENTE.

LA PRESENCIA DE FACTOR REUMATOIDE A TÍTULOS SUPERIORES A 40 UI/ML SE ENCONTRÓ EN 9 (16%) PACIENTES. SIN EMBARGO, LA PRESENCIA DE PEQUEÑOS TÍTULOS DE FACTOR REUMATOIDE SE ENCONTRARON CON BASTANTE FRECUENCIA EN EL RESTO DE LOS PACIENTES.

LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS AUTOINMUNES FUERON FRECUENTES ESTOS ENFERMOS. LA PRESENCIA DE ALGUNO DE ESTOS PARÁMETROS SE DETECTÓ HASTA EN EL 52% DE LOS PACIENTES.

OTRAS ALTERACIONES ANALÍTICAS MAS INESPECÍFICAS SE ENCONTRARON EN ESTOS ENFERMOS. ASÍ, LA HIPERGAMMAGLOBULINEMIA LA PRESENTABAN 18 (31%) PACIENTES, VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN

SUPERIOR A 20 MM EN 5 (8%) PACIENTES, LEUCOPENIA EN 8 (13%) Y ANEMIA NORMOCÍTICA Y NORMOCRÓMICA EN 3 (5%) PACIENTES. MENCIÓN ESPECIAL MERECE EL HALLAZGO DE TROMBOPENIA EN 18 (30%) PACIENTES.

EN CUANTO A LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS ENCONTRADOS EN ESTOS PACIENTES, LO MAS FRECUENTE FUERON ALTERACIONES DEGENERATIVAS EN RELACIÓN CON LA EDAD DE LOS ENFERMOS. EL PACIENTE CON AR PRESENTABA EROSIONES EN PEQUEÑAS ARTICULACIONES, COMPATIBLES CON SU PROCESO DE FONDO. EL OTRO PACIENTE CON MONOARTRITIS DE RODILLA TENÍA UN AUMENTO DE PARTES BLANDAS CON DERRAME A ESE NIVEL Y SIN ALTERACIONES EN LAS PEQUEÑAS ARTICULACIONES DE LAS MANOS. LA PRESENCIA DE OSTEOPENIA RADIOLÓGICA SE ENCONTRÓ EN 7 (12%) DE LOS PACIENTES.

DESDE EL PUNTO DE VISTA EPIDEMIOLOGICO DE LAS POSIBLES VÍAS DE TRASMISIÓN DEL VHC EN ESTOS PACIENTES, SE PUDIERON COMPROBAR LOS DATOS QUE FIGURAN EN LA TABLA 4.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.**

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO	PORCENTAJE
TRANSFUSIONES	19	31%
CIRUGIA MAYOR	39	64%
ADVP	4	7%
ANTECEDENTES FAMILIARES	6	10%
SIN ANTECEDENTES	10	17%

COMO DATO SIGNIFICATIVO CABE DESTACAR LA AUSENCIA DE CUALQUIER VIA DE TRASMISIÓN CONOCIDA EN 10 PACIENTES (17%). POR OTRO LADO, SOLAMENTE EN 10 (17%) PACIENTES EXISTÍA EL ANTECEDENTE DE HABER PADECIDO UN CUADRO DE HEPATITIS AGUDA, DESCONOCIÉNDOSE POR TANTO EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN EN CASI EL 80% DE LOS ENFERMOS.

## 2. ESTUDIOS CASO-CONTROL

### 2A.- ESTUDIO DE LA PRESENCIA DE FIBROMIALGIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.

EN ESTA PARTE DEL TRABAJO SE COMPARÓ LA PREVALENCIA DE FM ENCONTRADA EN LOS 61 PACIENTES DEL APARTADO ANTERIOR CON UN GRUPO CONTROL FORMADO TAMBIÉN POR 61 PACIENTES, EMPAREJADOS POR EDAD Y SEXO, QUE ESTABAN SIENDO ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE CIRUGÍA DE APARATO DIGESTIVO DEL HOSPITAL.

LA EDAD MEDIA GLOBAL ERA DE  $46.29 \pm 12.89$  AÑOS (INTERVALO: 22-70 AÑOS), CON UNA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE 28M/33H.

COMO HEMOS VISTO ANTERIORMENTE, EN ESTE GRUPO DE PACIENTES EL CUADRO DE DOLOR DIFUSO GENERALIZADO ERA MUY FRECUENTE PRESENTÁNDOLO 33 (54%) Y ADEMÁS ACOMPAÑÁNDOSE DE OTROS SÍNTOMAS COMO RIGIDEZ MATUTINA, CANSANCIO FÁCIL, ALTERACIONES DEL SUEÑO Y TRASTORNOS DEPRESIVOS ASOCIADOS. EN 7 (11%) PACIENTES SE CUMPLÍAN AMPLIAMENTE LOS CRITERIOS DE FM ESTABLECIDOS POR LA ARA (79).

EL GRUPO CONTROL LO FORMABAN 61 PACIENTES CON UNA EDAD DE  $47.32 \pm 11.09$  AÑOS (INTERVALO: 22-72 AÑOS), CON LA MISMA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS QUE EL GRUPO ANTERIOR. EL CUADRO DE ARTRALGIAS ERA TAMBIÉN FRECUENTE PRESENTÁNDOLAS 13 (21%), CON DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ( $P < 0.001$ ) CUANDO SE COMPARÓ CON EL OTRO GRUPO. ENTRE ESTOS PACIENTES, SOLAMENTE 1 (1.64%) DE ELLOS REUNÍA CRITERIOS DE FM, MOSTRANDO UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ( $P < 0.05$ ) EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC.

**2B. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DEL S. DE SJÖGREN EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL.**

SE ANALIZÓ LA PRESENCIA DE SÍNDROME DE SJÖGREN EN UNA POBLACIÓN CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC COMPUESTA POR 73 PACIENTES. SE COMPARÓ CON UN GRUPO CONTROL FORMADO POR 39 PACIENTES CON AR Y OTRO GRUPO FORMADO POR 110 PACIENTES CON PATOLOGÍA DEGENERATIVA DEL APARATO LOCOMOTOR, QUE ACUDIERON DE FORMA CONSECUTIVA A LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL.

SE ENCONTRÓ LA EXISTENCIA DE CLÍNICA DE SÍNDROME DE SJÖGREN (XEROSTOMÍA Y XEROFTALMÍA) ACOMPAÑÁNDOSE DE UN TEST DE SCHIRMER < DE 5 MM EN 14/73 (19%) PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC Y EN 14/39 (36%) PACIENTES CON AR. SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ( $P < 0.05$ ) EN AMBOS GRUPOS CUANDO SE COMPARARON CON EL GRUPO CONTROL EN DONDE SE ENCONTRARON SOLO 9/110 (8%) PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN (TABLA 5).

NO SE HALLARON DIFERENCIAS EN CUANTO A LA EDAD ENTRE LOS 3 GRUPOS Y LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS FUE IGUAL ENTRE EL GRUPO DE AR Y ARTROSIS, CON UNA MAYOR PROPORCIÓN DE HOMBRES EN EL GRUPO CON INFECCIÓN POR EL VHC ( $P < 0.001$ ).

**TABLA 5. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA PRESENCIA DEL S. DE SJÖGREN EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC COMPARADO CON DOS GRUPOS CONTROL.**

	AR	P(*)	ARTROSIS	P(**)	VHC+
NÚMERO	39		110		73
SEXO M/H	34:5	NS	97:13	<0.001	45:28
EDAD	55.38±12.09	NS	53.95±11.18	NS	50.89±13.74
S.SJÖGREN	14 (36%)	<0.001	9 (8%)	<0.05	14 (19%)

P (\*) COMPARA EL GRUPO DE AR CON EL DE ARTROSIS

P (\*\*) COMPARA EL GRUPO DE VHC+ CON EL DE ARTROSIS

SE REALIZÓ BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAR MENOR EN 5 PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC QUE PRESENTABAN UN TEST DE SCHIRMER MAS PATOLÓGICO. LA BIOPSIA MOSTRÓ UN INFILTRADO DE LINFOCITOS EN LA GLÁNDULA SALIVAR PERO SIN FORMACIÓN DE ACÚMULOS LINFOIDES Y CONSERVANDO ÍNTEGRAMENTE LA ARQUITECTURA GLANDULAR.

ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC NO SE ENCONTRARON CUADROS CLÍNICOS COMPATIBLES CON ÚLCERAS CORNEALES

AUNQUE ERA MAYOR EL NÚMERO DE PACIENTES CON ALTERACIONES AUTOINMUNES ENTRE LOS ENFERMOS CON VHC Y SS

ASOCIADO, NO SE ENCONTRARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS CON LOS QUE NO TENÍAN SS ASOCIADO. LA PRESENCIA DE AAN SE PUDO OBSERVAR EN EL 43% PACIENTES CON SS, EN NINGÚN CASO SE ENCONTRARON ANTI-RO/LA.

### 3.- ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC EN PACIENTES CON DIVERSAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS.

SE ESTUDIÓ LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN 3 DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS MAS FRECUENTES COMO SON LA AR, EL LES Y LA FM. SE COMPARÓ CON LA PREVALENCIA ENCONTRADA EN UNA POBLACIÓN DE DONANTES QUE ACUDIÓ POR PRIMERA VEZ AL BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL PARA DONACIÓN. LOS RESULTADOS GLOBALES PUEDEN VERSE EN LA TABLA 6.

**TABLA 6 - ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS Y DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN VARIOS GRUPOS DE PACIENTES CON DIVERSAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS Y EN CONTROLES SANOS.**

	AR	LES	FM	DONANTES SANOS	DONANTES VHC+
NÚMERO	294	58	112	315	38
VHC+ (ELISA)	21	2	17	3	38
%	7.14	3.4	15.2	0.95	100
POS	12		16	-	27
VHC(RIBA) NEG	3		0	-	6
IND	3		1	-	5
ARN POS	7		13	-	-
ARN NEG	14		4	-	-

### 3A.- ARTRITIS REUMATOIDE.

SE ESTUDIARON UN TOTAL DE 294 PACIENTES CON AR, CON UNA EDAD MEDIA DE  $58.05 \pm 12.99$  AÑOS (INTERVALO: 22-89 AÑOS) Y CON UNA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE M:229/H:65. SE ENCONTRÓ ANTI-VHC POR ELISA EN 21 PACIENTES (7.14%).

EL GRUPO CONTROL ESTABA FORMADO POR UNA SERIE DE 315 SUJETOS QUE ACUDIERON POR PRIMERA VEZ AL BANCO DE SANGRE PARA DONACIÓN. LA EDAD MEDIA DE ESTE GRUPO ERA DE  $33.44 \pm 11.66$  AÑOS (INTERVALO: 18-64 AÑOS) CON UNA DISTRIBUCIÓN DE M:104/H:211. SE ENCONTRÓ ANTI-VHC POR ELISA EN 3 PACIENTES (0.95%). LA COMPARACIÓN DE AMBOS GRUPOS MOSTRÓ UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ( $P < 0.001$ ) EN CUANTO A LA PREVALENCIA DE SEROLOGÍA POSITIVA PARA EL VHC.

EN ESTE GRUPO DE PACIENTES CON AR, EL RIBA FUE POSITIVO EN 12 (57%), INDETERMINADO EN 3 Y NEGATIVO EN OTROS 3 PACIENTES. EL ARN DEL VHC SE DETECTÓ EN 7 DE LOS PACIENTES SIENDO NEGATIVO EN 14 DE ELLOS (TABLA 6).

LA PRESENCIA DE RIBAS NEGATIVOS E INDETERMINADOS EN LOS PACIENTES CON AR FUÉ DE 6/18 MIENTRAS QUE EN LOS DONANTES VHC+

ERA DE 1/38, DIFERENCIA NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA (VER TABLA 6). SIN EMBARGO, CUANDO SE COMPARÓ CON EL GRUPO DE PACIENTES CON FM EN DONDE SOLO HABÍA 1/17 CON RIBA INDETERMINADO, LA DIFERENCIA SI ERA SIGNIFICATIVA ( $P < 0.05$ ). EN CUANTO A LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN SUERO, TAMBIÉN EXISTÍA UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ( $P < 0.01$ ) ENTRE LOS PACIENTES CON AR Y LOS PACIENTES CON FM, CON UNA MAYOR PREVALENCIA DE INFECCIÓN ACTIVA EN ESTOS ÚLTIMOS.

### 3b.- LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

SE ESTUDIARON 58 PACIENTES CON EL DIAGNOSTICO DE LES SEGÚN LOS CRITERIOS DE LA ACR (84), QUE ESTABAN SIENDO ATENDIDOS PERIÓDICAMENTE EN LA CONSULTA. LA EDAD MEDIA FUE DE  $40.74 \pm 15.99$  AÑOS (INTERVALO: 13-78 AÑOS) Y LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS FUE DE H:/M: 4/54 SE ENCONTRÓ SEROLOGÍA POSITIVA POR ELISA PARA EL VHC EN 2 PACIENTES (3.4%), DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE NO SIGNIFICATIVA CUANDO SE COMPARÓ CON EL GRUPO CONTROL DE DONANTES. LA DETERMINACIÓN DE RIBA Y R<sub>N</sub>A PUEDE VERSE EN LA TABLA 6.

### 3c.- FIBROMIALGIA.

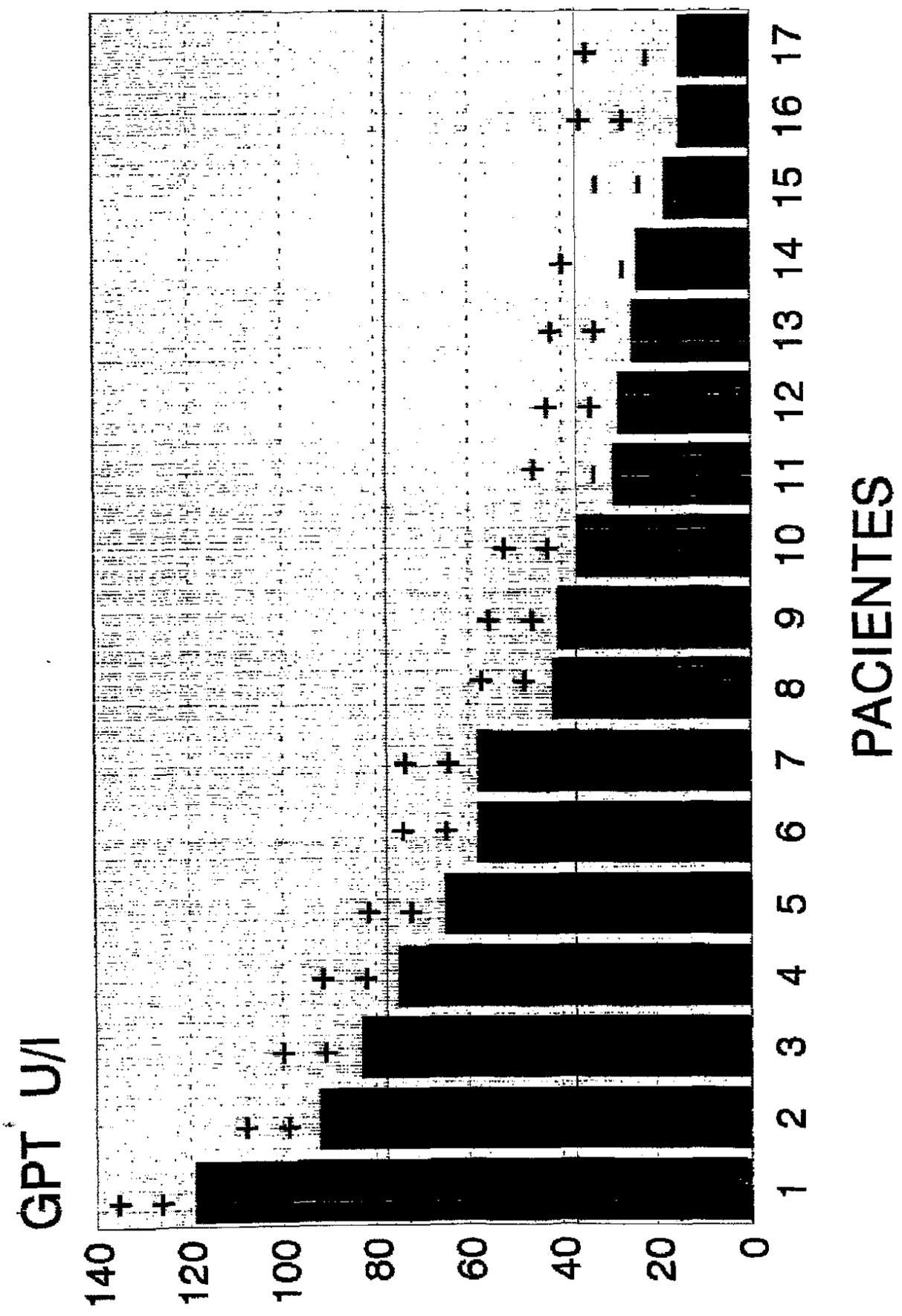
ESTE GRUPO DE FM ESTABA FORMADO POR 112 PACIENTES QUE ACUDIERON DE FORMA CONSECUTIVA A LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA. LA EDAD MEDIA FUE DE  $51.43 \pm 11.08$  AÑOS (INTERVALO: 25-78 AÑOS) Y LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS FUE DE H:3/M:109. EN 17 (15.2%) PACIENTES SE ENCONTRÓ LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VHC MOSTRANDO UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ( $P < 0.001$ ) CUANDO SE COMPARÓ CON EL GRUPO CONTROL.

LA DETERMINACIÓN DE LOS ANTICUERPOS Y LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC PUEDE VERSE EN LA TABLA 6. LA PRESENCIA DE ANTI-VHC SE CONFIRMÓ POR RIBA EN 16/17 PACIENTES CON FM (94%) Y EN UN PACIENTE ERA INDETERMINADO. EL ARN DEL VHC SE DETECTÓ EN 13 DE ESTOS PACIENTES Y ESTABA AUSENTE EN 4 DE ELLOS. LA PRESENCIA DE UN ANTECEDENTE DE CONTACTO VERDADERO CON EL VHC QUEDA DEMOSTRADO EN ESOS PACIENTES CON FM. LA COMPARACIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES CON RIBA NEGATIVO O INDETERMINADO EN EL GRUPO DE FM ERA SIGNIFICATIVAMENTE MENOR QUE EN EL GRUPO CONTROL DE PACIENTES VHC+ ( $P < 0.05$ ) O EN EL GRUPO DE PACIENTES CON AR ( $P < 0.05$ ). POR OTRO LADO, LA PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN LOS PACIENTES CON FM ERA SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EN LOS PACIENTES CON AR ( $P < 0.01$ ).

LOS NIVELES MEDIOS DE GPT EN LOS 17 PACIENTES CON FM-VHC+ ERA DE  $51.76 \pm 31.36$  U/L. EN 3 DE ELLOS (18%), LOS NIVELES DE GPT ERAN SUPERIORES AL DOBLE DE LAS CIFRAS NORMALES; EN 6 (35%), LA ELEVACIÓN ERA ENTRE 1 Y 2 VECES LAS CIFRAS NORMALES, Y EN 8 (47%), LOS NIVELES ERAN NORMALES. EL ARN DEL VHC FUE POSITIVO EN 4 (50%) DE LOS 8 PACIENTES CON CIFRAS NORMALES DE GPT (FIGURA 2)..

LA PRESENCIA DE HEPATITIS CRÓNICA O DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC ERA DESCONOCIDA PARA LOS 17 PACIENTES. EN 8 DE ELLOS (47%), EXISTÍAN ANTECEDENTES DE HABER TENIDO EN ALGUNA OCASIÓN PEQUEÑAS ELEVACIONES DE ENZIMAS HEPÁTICAS PERO NINGUNO DE ELLOS ESTABA DIAGNOSTICADO DE HEPATITIS CRÓNICA NI HABÍA SIDO ESTUDIADO POR ESTE MOTIVO DADA LA ESCASA CUANTÍA DE LA ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS.

Figura 2.- GPT (barra), RIBA (+ arriba) y RNA (+ abajo) en los 17 pacientes con FM e infección por el VHC.



LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE ESTAS 17 PACIENTES CON FM-VHC+, PUEDE VERSE EN LA TABLA 7.

**TABLA 7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON FM-VHC+**

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	NÚMERO	PORCENTAJE
ARTRALGIAS	17	100%
MIALGIAS/DEBILIDAD	11	65%
RIGIDEZ	2	12%
URETRITIS	2	12%
RAYNAUD	1	6%
PSORIASIS	1	6%
DIARREA	1	6%
NÓDULOS REUMATOIDES	0	
PÚRPURA	0	
NEFROPATIA	0	
NEURITIS	0	
UVEITIS	0	

LAS ALTERACIONES DE LABORATORIO MAS IMPORTANTES EN LOS PACIENTES CON FM-VHC+, PUEDEN VERSE EN LA TABLA 8.

**TABLA 8. ALTERACIONES DE LABORATORIO EN LOS PACIENTES CON FM-  
VHC+.**

DETERMINACION	NÚMERO	PORCENTAJE
HIPOCOMPLEMENTEMIA	6	35%
HIPERGANMAGLOBULINEMIA	6	35%
VSG > 20MM. 1ª H.	6	35%
Ac. ANTIMÚSCULOLISO	3	18%
FACTOR REUMATOIDE	2	12%
AAN	2	12%
ANEMIA	1	6%
TROMBOPENIA	1	6%
CRIOGLOBULINEMIA	1	6%
LEUCOPENIA	0	
Ac. ANTIMITOCONDRIALES	0	

RESPECTO AL SÍNDROME SECO EN LOS 17 PACIENTES CON FIBROMIALGIA SE HALLÓ XEROSTOMÍA EN 8 DE LOS 17 Y XEROFTALMÍA EN 7 DE LOS MISMAS. EL TEST DE SCHIRMER MENOR DE 5 MM. FUE ENCONTRADO EN 3 PACIENTES, ENTRE 5 Y 10 MM. SE ENCONTRÓ EN 4 DE LOS MISMAS. MAYOR DE 10 MM. SE ENCONTRÓ EN 9 PACIENTES.

3c 1.- CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS ASOCIADAS A LA FIBROMIALGIA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC.

HEMOS TRATADO DE COMPROBAR SI LOS PACIENTES CON FM-VHC+ TENÍAN ALGUNA CARACTERÍSTICA DESDE EL PUNTO DE VISTA INMUNOLÓGICO QUE HUBIERA CONDICIONADO LA APARICIÓN DEL CUADRO DE FM. PARA ELLO SE COMPARARON LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS 17 PACIENTES FM-VHC+ CON EL GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR EL VHC (PRIMERA PARTE DE ESTE APARTADO DE RESULTADOS). EN ESTE SEGUNDO GRUPO, A SU VEZ, SE DIVIDIERON LOS PACIENTES EN OTROS DOS SUBGRUPOS. EL PRIMERO ESTABA COMPUESTO POR 46 PACIENTES CON MENOS DE 7 PUNTOS DE FM, Y EL OTRO SUBGRUPO ESTABA COMPUESTO POR 15 PACIENTES CON 7 O MAS PUNTOS DE FM. SE COMPARARON LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS PRESENTADAS EN ESTOS 3 GRUPOS ENTRE SÍ, SEGÚN PUEDE VERSE EN LA TABLA 9.

LA AFECTACIÓN HEPÁTICA, DETERMINADA POR LA ELEVACIÓN DE GPT, Y LA PRESENCIA DE TROMBOPENIA, ERAN SENSIBLEMENTE MAYORES EN LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA QUE EN EL GRUPO DE ENFERMOS CON FM. LAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS NO ERAN SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES ENTRE LOS 3 GRUPOS. TAMPOCO SE OBSERVARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN RELACIÓN CON LOS DATOS EPIDEMIOLÓGICOS ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS.

**TABLA 9.- COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS ENTRE LOS GRUPOS DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y VHC POSITIVO, CON OTRO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C CON MENOS DE 7 PUNTOS DOLOROSOS Y, OTRO GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C Y PRESENCIA DE MÁS DE 7 PUNTOS DOLOROSOS.**

PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA						
	FM-VHC	P	MENOS DE 7 PUNTOS	P	MAS DE 7 PUNTOS	P(%)
NÚMERO	17		44		14	
SEXO F/M	17/0	(***)	15/29	(***)	11/3	NS
EDAD	61.29±9.25	(***)	43.66±13.04	(***)	55.75±6.38	(*)
GPT(U/L)	51.76±38.36	(***)	122.00±76.35	NS	133.42±142.33	(*)
ANEMIA	6%	NS	0%	NS	14%	NS
LEUCOPENIA	0%	(*)	7%	(*)	28%	(*)
TROMBOPENIA	6%	(**)	27%	NS	35%	(**)
DESCENSO DEL COMPLEMENTO(1)	50%	NS	32%	NS	33%	NS
AAN	29%	NS	21%	NS	21%	NS
CRIOGLOBULINEMIA	9%	NS	21%	NS	21%	NS
FACT. REUMATOIDE	13%	NS	16%	NS	15%	NS

P(%) COMPARA EL GRUPO DE FM-VH+ CON EL GRUPO DE PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA CON MAS DE 7 PUNTOS DOLOROSOS.

(1) BAJOS NIVELES DE COMPLEMENTO ERAN DEFINIDOS POR NIVELES SÉRICOS DE C3 MENOR DE 83 MG/DL Y C4 MENOR DE 20 MG/DL.

(\*) P<0.1

(\*\*) P<0.05

(\*\*\*) P<0.001

CABE DESTACAR QUE LA EDAD MEDIA Y EL SEXO ERAN SIMILARES EN LOS GRUPOS DE PACIENTES CON FM-VHC+ Y HEPATITIS CRÓNICA CON MAS DE 7 PUNTOS DE FM. SIN EMBARGO, LA EDAD MEDIA MENOR Y EL PREDOMINIO DE HOMBRES ESTABA ASOCIADO A LA AUSENCIA DE SÍNTOMAS DE FM, COMO PUEDE VERSE EN LA TABLA 9.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PROCESOS ASOCIADOS A LA INFECCION POR VHC.

##### 4a.- DESCRIPCIÓN DE LAS ARTROPATIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VHC.

SE ENCONTRÓ ARTRITIS EN 19/148(13%) DEL TOTAL DE LOS PACIENTES DE LA COHORTE. ES NECESARIO RECALCAR QUE 6 DE ELLOS FUERON RECLUTADOS DE ENTRE LOS PACIENTES CON AR EN LOS QUE SE ESTABA VALORANDO LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN. ESTE ASPECTO HACE QUE LA PREVALENCIA REAL DE LA ARTRITIS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC ESTÉ ARTEFACTADA Y CLARAMENTE SOBREDIMENSIONADA EN ESTE TRABAJO.

EN 7 DE ELLOS (INCLUYENDO LOS ANTERIORMENTE MENCIONADOS), SE COMPROBÓ QUE EL CUADRO ARTICULAR SE CORRESPONDÍA CON UNA POLIARTRITIS SIMÉTRICA DE GRANDES Y PEQUEÑAS ARTICULACIONES, DEFORMANTE Y EROSIVA, COMPATIBLE CON EL DIAGNÓSTICO DE AR E INDISTINGUIBLE DEL RESTO DE LAS AR. EL FACTOR REUMATOIDE FUE POSITIVO EN 5 DE ELLOS.

EN UN PACIENTE EXISTÍA UN CUADRO OLIGOARTICULAR, ASIMÉTRICO, FACTOR REUMATOIDE NEGATIVO Y CON PSORIASIS CUTÁNEO, QUE FUE CONSIDERADO COMO UNA ARTROPATÍA PSORIÁSICA.

EN OTROS 11 PACIENTES EXISTÍA UN CUADRO INFLAMATORIO

ARTICULAR, NO ENCUADRABLE EN LOS DIAGNÓSTICOS ANTERIORES CUYAS CARACTERÍSTICAS PUEDE VERSE EN LA TABLA 10.

TABLA 10. CARACTERÍSTICAS DE LA ARTROPATIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VHC EN 11 PACIENTES EN LOS QUE SE COMPROBÓ LA EXISTENCIA DE PATOLOGÍA ARTICULAR.

CARACTERÍSTICAS DE LA ARTRITIS	NÚMERO DE PACIENTES
MONOARTRITIS	5
OLIGOARTRITIS	4
POLIARTRITIS	2
GRANDES ARTICULACIONES	2
MEDIANAS ARTICULACIONES	4
PEQUEÑAS ARTICULACIONES	2
EROSIONES	0
DEFORMACIONES PERMANENTES	2
EVOLUCIÓN EN FORMA DE BROTE	5
PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA	6
PRESENCIA DE FACTOR REUMATOIDE	5

COMO PUEDE VERSE EN LA TABLA, EL CUADRO ERA FUNDAMENTALMENTE MONO U OLIGOARTICULAR, DE GRANDES ARTICULACIONES, NO EROSIVO, SIN PRODUCIR DEFORMACIONES PERMANENTES Y CON UN CURSO EVOLUTIVO EN FORMA DE BROTES. EXISTÍA LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA EN 6 DE LOS PACIENTES Y FACTOR REUMATOIDE EN 5 DE ELLOS. EN 3 PACIENTES SE PUDO COMPROBAR QUE

ERA EL PRIMER EPISODIO DE ARTRITIS, PERO EN LOS OTROS 8 SE COMPROBABA UNA EVOLUCIÓN ENTRE 2 Y 22 AÑOS.

#### 4B.- DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES CUTÁNEAS Y VASCULARES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VHC.

LA TABLA I I MUESTRA LAS ALTERACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS QUE SE PUDIERON COMPROBAR EN 37/148 ( 25% ) DE LOS PACIENTES.

TABLA I I. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VHC.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	NÚMERO	PORCENTAJE
PACIENTES	37	25%
PÚRPURA	15	10%
RAYNAUD	10	7%
PSORIASIS	5	3%
ULCERAS	4	3%
PANARTERITIS NODOSA	1	1%
PORFIRIA CUTÁNEA TARDA	1	1%
LÍQUEN PLANO	1	1%

EL CUADRO MÁS FRECUENTE LO CONSTITUÍA LA PRESENCIA DE PÚRPURA CUTÁNEA QUE SE PRESENTÓ EN 15 (10%) PACIENTES. EL CUADRO CLÍNICO MAS FRECUENTE CONSISTÍA EN LA APARICIÓN DE LESIONES PURPÚRICAS EN MMII, EN FORMA EPISÓDICA. ESTAS LESIONES SE PUDIERON COMPROBAR QUE EN OCASIONES CONSTITUÍAN UNA VERDADERA PÚRPURA

PALPABLE Y, EN OTRAS OCASIONES ERA SOLO UNA LESIÓN MACULAR SIN ELEVACIÓN ALGUNA. EL TIEMPO, LA DURACIÓN, INTENSIDAD, NÚMERO Y OTRAS CARACTERÍSTICAS FUERON VARIABLES DE UNOS A OTROS ENFERMOS, PERO EN GENERAL NO CONSTITUÍA UN CUADRO CLÍNICO IMPORTANTE. EN 2 PACIENTES SE ACOMPAÑABA DE TRASTORNOS TRÓFICOS EVIDENTES EN EXTREMIDADES INFERIORES. EN 4 DE LOS PACIENTES HABÍAN APARECIDO LESIONES ULCERADAS EN EXTREMIDADES INFERIORES DE CARÁCTER CRÓNICO Y DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA. EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES (13/15), EL CUADRO PURPÚRICO SE ACOMPAÑABA DE LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA EN SANGRE.

EN UN PACIENTE CON LESIONES PURPÚRICAS GENERALIZADAS SEVERAS LA BIOPSIA DE PIEL Y TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO MOSTRÓ UN CUADRO DE INFILTRADO LINFOCITARIO DE LA PARED VASCULAR CON NECROSIS FIBRINOIDE DE LA CAPA MEDIA Y OBLITERACIÓN DE LA LUZ VASCULAR, COMPATIBLE CON EL DIAGNOSTICO DE PANARTERITIS NUDOSA. SE ENCONTRARON DEPÓSITOS DE IGG, IGA E IGM Y COMPLEMENTO EN LAS LESIONES VASCULARES Y LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA EN SUERO. EL CUADRO CLÍNICO SE ACOMPAÑÓ DE MÍNIMA PROTEINURIA. LA EVOLUCIÓN FUE FAVORABLE CON TRATAMIENTO ESTEROIDEO.

FENÓMENO DE RAYNAUD LO PRESENTARON 10 PACIENTES (7%) DE INTENSIDAD LEVE Y, EN NINGÚN CASO SE ACOMPAÑÓ DE LESIONES

VASCULARES EN EL PULPEJO DE LOS DEDOS.

EL LÍQUEN PLANO SE OBSERVÓ EN UN PACIENTE Y LAS LESIONES CUTÁNEAS PROPIAS DEL CUADRO CLÍNICO DE PORFIRIA CUTÁNEA TARDA SE COMPROBÓ EN OTRO PACIENTE COINCIDIENDO CON EL TRATAMIENTO CON INTERFERON.

#### 4c.- DESCRIPCION DE LAS ALTERACIONES RENALES ASOCIADAS A LA INFECCION POR EL VHC.

SE ENCONTRARON UN TOTAL DE 14/148 (9%) PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE AFECTACIÓN RENAL. EL CUADRO MÁS FRECUENTE FUE LA PROTEINURIA QUE LA PRESENTARON 7 PACIENTES, ALCANZANDO SÓLO EN UNO DE ELLOS RANGO DE SÍNDROME NEFRÓTICO. LA HEMATURIA DE ESCASA CUANTÍA LA PRESENTABAN 6 PACIENTES. EN 6 PACIENTES SE PUDO COMPROBAR DIVERSOS GRADOS DE INSUFICIENCIA RENAL, PERO SÓLO UNO DE ELLOS PRECISÓ DIÁLISIS (TABLA 12).

LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL ASOCIADA A NEFROPATIA AGUDA LA PRESENTARON 2 PACIENTES. EN UNO DE ELLOS EL CUADRO SE ACOMPAÑÓ DE FRACASO RENAL, ACCIDENTES VASCULO CEREBRALES, EDEMA AGUDO DE PULMÓN Y FALLO MULTIORGÁNICO, MOTIVO DEL FALLECIMIENTO DEL PACIENTE. LA NECROPSIA DE ESTE PACIENTE REVELÓ UNA GLOMERULONEFRITIS

MEMBRANOSA. EL OTRO PACIENTE DEBUTÓ CON UN SÍNDROME NEFRÍTICO QUE REVERTIÓ CON TRATAMIENTO. LA BIOPSIA RENAL EN ESTE PACIENTE MOSTRÓ ALTERACIONES VASCULARES CON INFARTOS MÚLTIPLES RENALES SIN QUE SE PUDIERA EVIDENCIAR GLOMERULONEFRITIS ASOCIADA.

DESDE EL PUNTO DE VISTA ANALÍTICO CABE DESTACAR QUE 11 DE LOS 14 PACIENTES CON AFECTACIÓN RENAL TENÍAN CRIOGLOBULINAS DETECTABLES EN SUERO.

TABLA 12. MANIFESTACIONES RENALES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VHC.

MANIFESTACIONES RENALES	NÚMERO	PORCENTAJE
POBLACIÓN ESTUDIADA	148	100%
AFECTACIÓN RENAL	14	9%
PROTEINURIA	7	5%
HEMATURIA	6	4%
INSUFICIENCIA RENAL	6	4%
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	2	1%
SÍNDROME NEFRÍTICO	2	1%
HEMOGLOBINURIA	1	1%

#### 4d.- DESCRIPCION DE LA CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA A LA INFECCION POR EL VHC.

ENTRE LOS 148 PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC QUE CONSTITUYEN LA COHORTE SEGUIDA EN LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA, 48 (32%) PACIENTES PRESENTARON CRIOGLOBULINEMIA.

LA TASA DE CRIOCRITO ERA VARIABLE. EN 12 PACIENTES SE ENCONTRARON CIFRAS MENORES AL 1%; EN 14 PACIENTES, ENTRE 1-5%; EN 18 PACIENTES, ENTRE 5-10%; Y EN 4 PACIENTES LA TASA SUPERABA EL 10%, LLEGANDO EN UNO DE ELLOS AL 22%

EL TIPO DE CRIOGLOBULINA SE DETERMINÓ EN 31 PACIENTES SIENDO MIXTA CON COMPONENTE MONOCLONAL EN 6 (19%) Y POLICLONAL EN 25 (81%).

EN LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS SE ENCONTRARON 37 MUJERES Y 11 HOMBRES, CON UNA EDAD MEDIA DE  $55.95 \pm 14.61$  AÑOS (INTERVALO: 28-85 AÑOS). LA EDAD MEDIA DE LAS MUJERES ERA DE  $58.37 \pm 13.14$  AÑOS FRENTE A  $47.81 \pm 16.96$  AÑOS DE LOS HOMBRES.

LA AFECTACIÓN HEPÁTICA ESTABA PRESENTE EN 44 PACIENTES SIENDO NORMAL LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN LOS OTROS 4 PACIENTES. LA ELEVACIÓN MEDIA DE GPT ERA DE  $89.38 \pm 69.85$  U/L (INTERVALO: 9-293 U/L). EN 8 PACIENTES EXISTÍAN ANTECEDENTES DE HABER TENIDO UN CUADRO

DE HEPATITIS AGUDA CON UN TIEMPO MEDIO DE EVOLUCIÓN DE  $18.85 \pm 8.66$  AÑOS (INTERVALO: 10-33 AÑOS). LAS BIOPSIAS REALIZADAS MOSTRARON UN PREDOMINIO POR IGUAL DE HEPATITIS CRÓNICA PERSISTENTE, HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA Y CIRROSIS. NO SE REALIZÓ BIOPSIA EN 30 DE LOS 48 PACIENTES.

LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS MOSTRABAN LA PRESENCIA DE ANTECEDENTE DE TRANSFUSIÓN EN 15 PACIENTES, INTERVENCIONES DE CIRUGÍA MAYOR EN 34 PACIENTES, ADICCIÓN A DROGAS POR VIA INTRAVENOSA EN 2 PACIENTES, ANTECEDENTES FAMILIARES EN 8 PACIENTES Y NO HABÍA ANTECEDENTES CONOCIDOS EN 4 PACIENTES.

LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTOS PACIENTES CON CM PUEDEN VERSE EN LA TABLA SIGUIENTE, (TABLA 13).

TABLA 13. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 48 PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR VHC.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON CM	NÚMERO	PORCENTAJE
PACIENTES	48	100%
ARTRALGIAS	38	81%
DEBILIDAD	21	47%
SÍNDROME SECO	15	41%
PÚRPURA	11	24%
ARTRITIS	11	24%
FIBROMIALGIA	8/35	23%
NEFROPATIA	10	22%
ÚLCERAS	4	8%
FENÓMENO DE RAYNAUD	4	8%
NEURITIS	1	2%

LA TOTALIDAD DE LOS PACIENTES CON CM PRESENTABA ALGÚN TIPO DE SINTOMATOLOGÍA REUMÁTICA. LA TRIADA CLÁSICA DE PÚRPURA, DEBILIDAD Y ARTRALGIAS LA PRESENTARON SOLAMENTE 5 DE LOS PACIENTES DE NUESTRA SERIE (10,4%).

LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS DE ARTRALGIAS, DEBILIDAD, S. SECO, F. DE RAYNAUD Y FIBROMIALGIA ERAN SIMILARES A LOS OBSERVADOS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC Y QUE YA HAN SIDO DESCRITOS EN EL APARTADO I DE LOS RESULTADOS.

EL CUADRO DE PÚRPURA CONSISTÍA EN EPISODIOS RECURRENTES DE LESIONES MÁCULO ERYTEMATOSAS, EN OCASIONES PALPABLES, DE LOCALIZACIÓN PREFERENTE EN EXTREMIDADES INFERIORES. EL NÚMERO, INTENSIDAD Y DURACIÓN FUERON BASTANTE VARIABLES ENTRE ESTOS ENFERMOS. OCASIONALMENTE SE ACOMPAÑABAN DE UN INCREMENTO DEL DOLOR GENERALIZADO, AUNQUE NO SIEMPRE. EN VARIOS DE LOS PACIENTES, EL CUADRO PURPÚRICO TENÍA UNA LARGA EVOLUCIÓN Y HABÍA IDO DEJANDO NUMEROSOS TRASTORNOS TRÓFICOS EN EXTREMIDADES INFERIORES CON UNA IMPORTANTE HIPERPIGMENTACIÓN EN ALGUNO DE LOS PACIENTES. EN 4 PACIENTES EXISTÍAN ÚLCERAS EN EXTREMIDADES INFERIORES, DE LARGA EVOLUCIÓN Y DE TAMAÑO VARIABLE, CON LA CARACTERÍSTICA COMÚN DE SU DIFICULTAD PARA CERRARSE.

LA AFECTACIÓN RENAL LA PRESENTABAN 10 PACIENTES Y ERA SIMILAR A LA DESCRITA ANTERIORMENTE. EN 1 PACIENTE CONSTITUYÓ EL CUADRO CLÍNICO FUNDAMENTAL PRODUCIENDO NUMEROSAS COMPLICACIONES COMO INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, ACVA, EDEMA DE PULMÓN, FALLECIENDO EL ENFERMO POR FALLO MULTIORGÁNICO.

SOLAMENTE 1 PACIENTE PRESENTÓ UN CUADRO DE POLINEURITIS, MEJORANDO CON EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA.

LOS PACIENTES CON CM PRESENTABAN GENERALMENTE ALGÚN

TIPO DE MANIFESTACIÓN CLÍNICA REUMÁTICA. SOLAMENTE EN 4 (8%) PACIENTES NO EXISTÍA SINTOMATOLOGÍA REUMÁTICA PERO 2 DE ELLOS TENÍAN ALTERACIONES ANALÍTICAS RENALES CON HEMATURIA Y PROTEINURIA LEVE.

LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON CM, PUEDEN VERSE EN LA TABLA 14.

EL DATO MAS LLAMATIVO CORRESPONDE A LOS BAJOS NIVELES DE COMPLEMENTO SÉRICO QUE LO PRESENTABAN HASTA EL 57% DE LOS PACIENTES.

LA MEDIA DE LA TASA DEL CRIOCRITO QUE PRESENTABAN LOS 7 PACIENTES CON CM DE COMPONENTE MONOCLONAL FUE DE  $12.07 \pm 5.06$  Y LA DE LOS 25 PACIENTES CON CM Y COMPONENTE POLICLONAL FUE DE  $6.0 \pm 2.72$ , EXISTIENDO UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVAMENTE ESTADÍSTICA ENTRE AMBAS ( $P < 0.05$ ). A CONTINUACIÓN SE HIZO UN ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA TASA DE CRIOGLOBULINAS EN SANGRE Y LA CLÍNICA, JUNTO CON LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS, QUE PRESENTABA EL PACIENTE. SE ENCONTRÓ UNA CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ( $r = 0.45 \pm 0.13$ ; CI:  $0.19 - 0.65$ ) ( $P < 0.05$ ), ENTRE EL NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES Y LA TASA DE CM EN SUERO.

**TABLA 14. ALTERACIONES ANALÍTICAS ASOCIADAS CON LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.**

ALTERACIONES ANALÍTICAS EN PACIENTES CON CM	NÚMERO	PORCENTAJE
HIPOCOMPLEMENTEMIA	27	57%
HIPERGANMAGLOBULINEMIA	20	43%
FACTOR REUMATOIDE	19	40%
VSG > 20 MM.	14	30%
TROMBOPENIA	14	30%
LEUCOPENIA	11	24%
AAN	8/37	22%
ANEMIA	8	17%

**4d1.-ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA.**

HEMOS COMPARADO LOS 48 PACIENTES CON CM ASOCIADA, ANTERIORMENTE DESCRITOS, FRENTE A OTRO GRUPO DE 48 PACIENTES SIN PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA Y CON NIVELES DE COMPLEMENTO NORMALES. EL OBJETIVO DE ESTE ESTUDIO HA SIDO VALORAR AQUELLOS FACTORES DETERMINANTES DE LA APARICIÓN DE LA CM. ESTE ÚLTIMO GRUPO SE FORMÓ A PARTIR DE LA COHORTE DE 148 PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC DESPUÉS DE EXCLUIR LOS QUE TENÍAN CM POSITIVAS O CONSUMO DE COMPLEMENTO EN SUERO.

EN RELACIÓN CON LOS DATOS CLÍNICOS SE HALLÓ DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN LA PRESENCIA DE XEROFTALMÍA, PÚRPURA Y NEFROPATIA; CASI SIGNIFICATIVA EN EL CUADRO DE ARTRITIS Y NO SIGNIFICATIVA EN LA PRESENCIA DE ARTRALGIAS, DEBILIDAD Y RIGIDEZ MATUTINA (TABLA 15).

TABLA 15. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA.

CLÍNICA	CM	NO-CM	P
PACIENTES	48	48	
ARTRALGIAS	38 (81%)	37 (77%)	N.S.
DEBILIDAD	21 (47%)	17 (35%)	N.S.
XEROFTALMIA	17 (46%)	12 (25%)	P<0.05
RIGIDEZ	15 (32%)	17 (35%)	N.S.
ARTRITIS	11 (24%)	5 (10%)	C.S. P<0.1
PÚRPURA	11 (24%)	0	P<0.001
NEFROPATIA	10 (22%)	2 (4%)	P<0.01

RESPECTO A LAS DIFERENCIAS ANALÍTICAS ENTRE PACIENTES CON Y SIN PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA, ERA SIGNIFICATIVA EN RELACIÓN CON LAS CIFRAS DE HIPERGAMMAGLOBULINEMIA Y EL FACTOR REUMATOIDE, NO ERA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RELACIÓN CON LA TROMBOPENIA, CIFRAS DE VSG POR ENCIMA DE 20 MM. A LA 1ª H., AAN, ANEMIA Y ANTICUERPOS ANTIMÚSCULO LISO Y ANTIMITOCONDRIALES (TABLA 16).

**TABLA 16.- DIFERENCIAS ANALÍTICAS ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA.**

ANALÍTICA	CM	NO-CM	P
PACIENTES	48	48	
HIPERGANMAGLOBULINEMIA	21 (48%)	10 (21%)	S.P<0.05
FACTOR REUMATOIDE	19(40%)	2 (21%)	S.P<0.001
TROMBOPENIA	14 (23%)	11 (23%)	N.S.
VSG > 20MM.	14 (23%)	6 (12%)	N.S.
LEUCOPENIA	11 (23%)	6 (12%)	N.S.
AAN	8 (17%)	11 (23%)	N.S.
ANEMIA	7 (15%)	3 (6%)	N.S.
A. ANTIMÚSCULOLISO	1 (2%)	3 (6%)	N.S.
A.ANTIMITOCONDRIALES	0 (0%)	0 (0%)	

CUANDO SE ANALIZARON ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS ENTRE LOS PACIENTES CON Y SIN PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA, NO SE HALLARON DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS RESPECTO AL SEXO EN AMBOS GRUPOS, TAMPOCO EN LO QUE SE REFIERE A LA EDAD, TIEMPO E EVOLUCIÓN, ANTECEDENTE DE TRANSFUSIONES, CIRUGÍA MAYOR, ADICCIÓN A DROGAS POR VIA PARENTERAL, HISTORIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES O SIN ANTECEDENTE PREVIO (TABLA 17).

**TABLA 17. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS  
EN PACIENTES CON Y SIN CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA.**

CARACTERÍSTICAS	CM	NO-CM	P
PACIENTES	48	48	
SEXO MUJER	37(77%)	33(69%)	N.S.
SEXO HOMBRE	11(23%)	15(31%)	N.S.
TIEMPO EVOLUCIÓN	18.85±8.86	17.33±9.63	N.S.
TRANSFUSIONES	15(33%)	16(33%)	N.S.
CIRUGIA MAYOR	34(76%)	34(71%)	N.S.
ADICCIÓN A DROGAS	2(4%)	1(2%)	N.S.
ANTECEDENTES FAMILIARES	8(18%)	4(8%)	N.S.
SIN ANTECEDENTES	4(9%)	5(10%)	N.S.
EDAD	55.95±14.61	53.62±13.07	N.S.

**4E.- DESCRIPCIÓN DE LOS LINFOMAS ASOCIADOS A LA  
INFECCIÓN POR EL VHC**

SE ENCONTRÓ LA PRESENCIA DE UN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN 4 /148 (2.7%) PACIENTES. CON MARCADORES DE SUPERFICIE MONOCLONALES, SE PUDO COMPROBAR QUE LOS 4 LINFOMAS ERAN DE LA ESTIRPE B CON PRESENCIA DE MARCADORES CD19, CD20 Y AUSENCIA DE CD2. DESDE EL PUNTO DE VISTA HISTOLÓGICO, CORRESPONDIAN A UN LINFOMA CENTROFOLICULAR, 2 LINFOMAS DE LA CAPA MARGINAL Y UNA LEUCEMIA LINFOIDE

CRÓNICA DE CÉLULAS B (TABLA 18).

**TABLA 18. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CARACTERÍSTICAS DE LOS LINFOMAS NO-HODGKIN DE CÉLULAS B EN PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.**

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE	PACIENTE 4
HISTOLOGÍA	ZONA MARGINAL	ZONA MARGINAL	FOLICULAR DE BAJO GRADO	LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA
ADENOPATÍAS	NO	NO	SI	NO
HEPATOMEGALIA	SI	SI	NO	SI
ESPLENOMEGALIA	SI	SI	NO	SI
LINFOCITOSIS	SI	NO	NO	SI

LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE ESTE GRUPO DE PACIENTES FUERON COMPARADAS CON LAS DE OTRO GRUPO FORMADO POR 18 PACIENTES CON CM ASOCIADA QUE FUERON ELEGIDOS DE FORMA CONSECUTIVA ENTRE LA TOTALIDAD DE LOS PACIENTES CON CM. AUNQUE HUBO UN MAYOR NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LOS PACIENTES CON LNH-B, NO HUBO UNA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA EN RELACIÓN CON EL OTRO GRUPO ( $3.25 \pm 1.25$  VS.  $2.11 \pm 1.52$ ) (TABLA 19).

LA EDAD MEDIA DE LOS LINFOMAS FUE DE  $48.25 \pm 10.75$  AÑOS FRENTE A  $53.76 \pm 14.8$  AÑOS DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA PERO SIN LINFOMA (NS). LA DISTRIBUCIÓN POR SEXOS FUE DE 1M/3H EN LOS PACIENTES CON LINFOMA FRENTE A 14M/4H DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA.

EL ESTUDIO DE LAS POSIBLES VÍAS DE CONTAGIO (TRANSFUSIONES, CIRUGÍA MAYOR, USO DE DROGAS POR VIA PARENTERAL Y ANTECEDENTES FAMILIARES) TAMPOCO MOSTRÓ DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS. SOLAMENTE EN 1 PACIENTE CON LINFOMA Y EN 2 DEL GRUPO CM SE ENCONTRÓ EL ANTECEDENTE DE HABER PADECIDO UN CUADRO DE HEPATITIS AGUDA SIENDO POR TANTO IMPOSIBLE DETERMINAR EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC EN LA MAYORÍA DE LOS ENFERMOS Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DEL LINFOMA.

TODOS LOS PACIENTES PRESENTABAN CRIOGLOBULINEMIA EN SANGRE. ENTRE LOS PACIENTES CON LINFOMA, EN 2 DE ELLOS EXISTIA UN COMPONENTE MONOCLONAL PERO EN LOS OTROS 2 LA CRIOGLOBULINEMIA ERA MIXTA. ENTRE LOS ENFERMOS DEL GRUPO CM, SE PUDO HACER UN ESTUDIO DE LA CRIOGLOBULINA EN 12 DE ELLOS QUE PRESENTABAN UN CRIOCRITO SUPERIOR AL 1%. EN UNO DE ELLOS SE ENCONTRÓ COMPONENTE MONOCLONAL SIENDO UNA CRIOGLOBULINEMIA MIXTA EN LOS OTROS 11.

LOS MARCADORES DE SUPERFICIE SOLO MOSTRARON EXPANSIÓN

MONOCLONAL DE CÉLULAS B EN LOS PACIENTES CON LINFOMA MIENTRAS QUE NO SE ENCONTRÓ DICHA EXPANSIÓN EN NINGUNO DE LOS PACIENTES CON CM.

EN 2 PACIENTES, DURANTE EL TIEMPO DE SEGUIMIENTO, SE DESARROLLÓ UN HEPATOCARCINOMA, FALLECIENDO POR ESTE MOTIVO.

TABLA 19.-CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO-HODGKIN DE CÉLULAS B EN COMPARACIÓN CON UN GRUPO DE PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA MIXTA.

	PACIENTES LNH-B	PACIENTES CM AISLADA	P
NÚMERO	4	18	
EDAD	48.25±10.75	53.66±14.80	N.S.
SEXO M/H	1/3	14/4	N.S.
HEPATOPATIA	75%	94%	N.S.
ARTRITIS	50%	11%	N.S.
ARTRALGIAS	25%	78%	N.S.
DEBILIDAD	50%	33%	N.S.
PÚRPURA	50%	17%	N.S.
NEFROPATIA	75%	22%	N.S.
ÚLCERAS	0%	11%	N.S.
NEURITIS	25%	0%	N.S.
S.SECO	25%	28%)	N.S.
CM MONOCLONAL	50%	6%(1/12)	N.S.
AAN	0%	22%	N.S.
FR	50%	39%	N.S.
CONSUMO COMPLEMENTO	50%	73%	N.S.
TROMBOPENIA	25%	33%	N.S.

##### 5.- MANIFESTACIONES REUMATICAS EN PACIENTES CON INFECCION ACTIVA POR EL VHC SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA.

DE LOS 61 PACIENTES REMITIDOS POR LA UNIDAD DE HEPATOLOGÍA DEL HOSPITAL, 57 DE ELLOS FUERON TRATADOS CON INTERFERON ALFA. LA PAUTA ESTABLECIDA FUE LA DE 3 MILLONES DE UNIDADES EN DÍAS ALTERNOS DURANTE UN PERÍODO DE 9 MESES, VALORANDO SEMESTRALMENTE LOS RESULTADOS.

EN 12 (21%) PACIENTES CON PATOLOGÍA REUMÁTICA PREVIA, ÉSTA EMPEORÓ DURANTE EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA Y MEJORÓ EN 1 PACIENTE. EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE AR, EL TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA DESENCADENÓ UN SEVERO BROTE DE SU ENFERMEDAD.

EN 19 (33%) PACIENTES EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA INDUJO LA APARICIÓN DE NUEVA PATOLOGÍA REUMÁTICA COMO PUEDE VERSE EN LA TABLA 20. EN GENERAL, LA SINTOMATOLOGÍA CONSISTIÓ EN ARTRALGIAS, MIALGIAS Y UN CANSANCIO GENERALIZADO QUE SE EXACERBABA EN LAS HORAS SIGUIENTES A LA INYECCIÓN DE IFN-ALFA. ESTA SINTOMATOLOGÍA REUMÁTICA MEJORÓ CON LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA AUNQUE NO DE UNA FORMA INMEDIATA PUES EN ALGUNOS CASOS PERSISTÍA VARIOS MESES DESPUÉS DE HABER SUSPENDIDO EL TRATAMIENTO.

\*

**TABLA 20. SÍNTOMAS REUMÁTICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON INTERFERÓN-ALFA.**

	CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJES
PACIENTES TRATADOS	57	
TIEMPO DE TRATAMIENTO	9 MESES	
PATOLOGIA REUMÁTICA:		
MEJORA	1	2%
EMPEORAMIENTO	12	21%
NUEVA PATOLOGÍA REUMÁTICA	19	33%
MIALGIAS	14	
ARTRALGIAS	11	
XEROFTALMIA	2	
XEROSTOMIA	1	
ASTENIA INTENSA	1	
F. DE RAYNAUD	1	
TUNEL DEL CARPO	1	
PORIFIRIA C. TARDA	1	
S. CIÁTICO	1	
ARTROPATIA PSORIÁSICA	1	

## VII. DISCUSSION

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO MUESTRAN UNA ASOCIACIÓN DE MANIFESTACIONES ARTICULARES Y ALTERACIONES AUTOINMUNES MUY EXPRESIVAS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS.

EN GENERAL, EL TIPO DE PACIENTE DESCRITO EN NUESTRO TRABAJO, SE CORRESPONDE CON EL DE UNA POBLACIÓN DE UNA EDAD MEDIA PRÓXIMA A LOS 40 AÑOS Y CON UNA IGUALDAD ENTRE AMBOS SEXOS.

LA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC MENOR DEL 1% HALLADA ENTRE LA POBLACIÓN DE DONANTES DE SANGRE QUE SE HA UTILIZADO COMO GRUPO CONTROL, ES SIMILAR A LA PUBLICADA POR OTROS AUTORES EN NUESTRO PAÍS (39,40) Y EN PAÍSES SIMILARES AL NUESTRO EN CUANTO A CONDICIONES SOCIOSANITARIAS (41-44). SIN EMBARGO, EL GRUPO DE DONANTES

DE SANGRE NO REFLEJA EXACTAMENTE LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ENTRE LA POBLACIÓN GENERAL PUÉS ENTRE LOS DONANTES DE SANGRE EXISTEN VARIOS FACTORES DE SELECCIÓN. POR UN LADO, EL QUE SE HACE EN LOS CENTROS SANITARIOS CUANDO SE DESCUBRE UN ENFERMO PORTADOR DE ANTICUERPOS O CON TRANSAMINASAS ELEVADAS, AL QUE YA SE LE ADVIERTE DE SU ENFERMEDAD O DE LA IMPOSIBILIDAD DE DONAR SANGRE. POR OTRO LADO, AL SER DONACIONES VOLUNTARIAS, EL PROPIO DONANTE MUCHAS VECES AL ENCONTRARSE ENFERMO EVITA COMO ES LÓGICO LA DONACIÓN. UN ESTUDIO RECIENTE REALIZADO EN NUESTRO PAÍS CON UNA METODOLOGÍA ADECUADA DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA EPIDEMIOLOGÍA, MUESTRA UNA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL VHC DEL 2% EN LA POBLACIÓN GENERAL (45).

EN CUANTO A LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, ENCONTRAMOS ANTECEDENTES DE TRASFUSIÓN, CIRUGÍA MAYOR, USO DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL O ANTECEDENTES FAMILIARES EN LA GRAN MAYORÍA DE NUESTROS ENFERMOS. SIN EMBARGO, CABE DESTACAR QUE SOLAMENTE EN UNA MINORÍA DE LOS ENFERMOS (17%) EXISTÍAN ANTECEDENTES DE HABER PADECIDO UNA HEPATITIS AGUDA POR LO QUE EN GENERAL RESULTA DIFÍCIL ESTABLECER EL MOMENTO DE COMIENZO DE LA INFECCIÓN Y POR TANTO EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS. ESTE ASPECTO DIFICULTA NOTABLEMENTE EL ESTUDIO DE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VHC

E IMPIDE VALORAR EN QUÉ MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN APARECEN LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES CLÍNICAS HEPÁTICAS Ó EXTRAHEPÁTICAS Y, POR TANTO, QUÉ TRATAMIENTOS O MEDIDAS PREVENTIVAS SON EFICACES EN LA PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD.

OTROS AUTORES EN NUESTRO MEDIO HAN ENCONTRADO HALLAZGOS SIMILARES. ESTEBAN Y COLS. (47), ENCUENTRAN ANTECEDENTES DE CONTACTO CON DERIVADOS DE SANGRE EN MENOS DEL 50% DE SUS ENFERMOS. EN APROXIMADAMENTE EL 20% DE NUESTROS ENFERMOS NO HEMOS ENCONTRADO NINGÚN FACTOR DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DEL VHC. LA PRESENCIA DE FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, A EXCEPCIÓN DEL USO DE DROGAS POR VÍA PARENTERAL EN LOS QUE LA INFECCION POR VHC ES MÁS FRECUENTE, ES SIMILAR EN DIFERENTES POBLACIONES CON INFECCIÓN POR EL VHC O SIN ELLA (4). NO OBSTANTE, TODAVÍA QUEDAN POR REALIZAR ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS QUE DESCUBRAN LAS VERDADERAS VIAS DE ADQUISICIÓN DE ESTA ENFERMEDAD.

TANTO LAS MANIFESTACIONES REUMÁTICAS COMO AUTOINMUNES QUE HEMOS ENCONTRADO EN NUESTRO TRABAJO, MERECE ALGUNOS COMENTARIOS.

### A) MANIFESTACIONES REUMATICAS EN GENERAL

SÍNTOMAS CLÍNICOS COMO ARTRALGIAS, MIALGIAS, FATIGA, RIGIDEZ, S. SECO, ARTRITIS, PÚRPURA O AFECTACIÓN RENAL SE HAN ENCONTRADO HASTA EN EL 69 % DE LOS PACIENTES QUE ACUDEN CON EL DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA POR VHC. ALGÚN TIPO DE ALTERACIÓN ANALÍTICA SUGESTIVA DE FENÓMENO AUTOINMUNE ASOCIADO SE ENCONTRÓ TAMBIÉN EN UN PORCENTAJE DE ENFERMOS SUPERIOR AL 50%.

LOS VIRUS, CONFORME SE HAN IDO DESCUBRIENDO, SE HA PODIDO COMPROBAR QUE ASOCIAN UN NÚMERO IMPORTANTE DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y ALTERACIONES DE LABORATORIO PROPIAS DE LAS ENFERMEDADES AUTOINMUNES (85). EN EL CASO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH TAMBIÉN SE HAN ENCONTRADO VARIAS ALTERACIONES AUTOINMUNES DE LABORATORIO AUNQUE NO SE HA ENCONTRADO UNA BUENA CORRELACIÓN CON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS (86). ASÍ POR EJEMPLO, EL CUADRO DE ARTRITIS QUE SE OBSERVA EN LOS PACIENTES VIH POSITIVOS DE NUESTRO ENTORNO ES DE ORIGEN SÉPTICO, MAS RELACIONADO CON LA VÍA PARENTERAL DE ADQUISICIÓN DEL VIH QUE CON EL PROPIO VIRUS (87). POR EL CONTRARIO, EN LOS PACIENTES HOMOSEXUALES, SE HAN VISTO UN MAYOR NÚMERO DE ARTRITIS REACTIVA Y SÍNDROME DE REITER (88).

EN ESTOS ENFERMOS CON INFECCIÓN POR EL VIH, COMO CONSECUENCIA DE LA PROGRESIVA DESTRUCCIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO, SE PRODUCEN NUMEROSAS INFECCIONES POR TODO TIPO DE MICROORGANISMOS MUCHAS VECES DE FORMA SILENTE. ÉSTA DIVERSIDAD DE INFECCIONES PROBABLEMENTE SEA LA RESPONSABLE DE DICHAS ALTERACIONES ANALÍTICAS AUTOINMUNES Y RESULTA COMPLETAMENTE IMPOSIBLE SABER A CUAL DE ELLAS PERTENECEN LAS ALTERACIONES QUE SE ENCUENTRAN. SIRVA COMO EJEMPLO EL DATO DE QUE ENTRE EL 70%-90% DE LOS PACIENTES CON ADICCIÓN A DROGAS POR VÍA PARENTERAL VIH POSITIVOS, TIENEN ANTICUERPOS FRENTE AL VHC (89,90). EN UN ESTUDIO RECIENTE REALIZADO EN NUESTRO PAÍS SE HA PODIDO COMPROBAR QUE LA SEROLOGÍA FALSAMENTE POSITIVA PARA EL VHC ES FRECUENTE ENTRE LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIH, POR LO QUE LA ÚNICA FORMA DE ASEGURAR QUE EXISTE UNA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN ESTOS PACIENTES ES MEDIANTE LA DETECCIÓN DEL ARN EN EL SUERO (74).

EN PACIENTES CON AR O LES, ENFERMEDADES PARADIGMÁTICAS DE LOS PROCESOS AUTOINMUNES, SE HA OBSERVADO LA DESAPARICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUTOINMUNES CUANDO SE PRODUCE LA INFECCIÓN POR EL VIH, ENTRANDO LA ENFERMEDAD EN REMISIÓN (91-93). LA INFECCIÓN POR EL VIH DESTRUYE EL SISTEMA INMUNE Y LA CONSECUENCIA LÓGICA ES LA APARICIÓN DE INFECCIONES. PERO, PARA QUE HAYA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SE NECESITA

UN SISTEMA INMUNOLÓGICO ÍNTEGRO, AUNQUE FUNCIONE EN SENTIDO CONTRARIO CONTRA EL PROPIO HUÉSPED.

EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC NO SE HA DEMOSTRADO LA EXISTENCIA DE OTRAS INFECCIONES CONCOMITANTES. AUNQUE SE HA COMPROBADO QUE EL VHC INFECTA TAMBIÉN LINFOCITOS Y CÉLULAS MONONUCLEARES, NO LAS DESTRUYE, PROBABLEMENTE SOLO ALTERA SU FUNCIÓN (5). RECIENTEMENTE SE HA PUBLICADO TAMBIÉN UN CASO DE UN PACIENTE CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE CM SECUNDARIAS A UNA INFECCIÓN POR VHC QUE CUANDO SE INFECTA POR EL VIH DESAPARECE EL CUADRO CLÍNICO (94).

EN CUANTO A LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUTOINMUNES EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC, HALLAZGOS SIMILARES A LOS ENCONTRADOS EN NUESTRO TRABAJO, HAN SIDO PUBLICADOS POR ALGUNOS AUTORES (6,25,26,28,29). ASÍ, CZAJA Y COLS. (28), ENCUESTRAN ENFERMEDAD AUTOINMUNE O PRESENCIA DE ALTERACIONES ANALÍTICAS INMUNOLÓGICAS HASTA EN EL 70% DE SUS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC. PARIENTE Y COLS. (26), EN 1994, ENCUESTRAN LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS EN NUMEROSOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC, CON UNA TASA DE ARTRALGIAS DEL 21% Y DE MIALGIAS EN EL 10% DE LOS CASOS. LA PRESENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

PERFECTAMENTE DEFINIDAS, COMO TIROIDITIS, PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA AUTOINMUNE, LIQUEN PLANO Y SÍNDROME CREST, SE HA ENCONTRADO EN EL 10% DE LOS PACIENTES (6).

LAS ALTERACIONES ANALÍTICAS SUGESTIVAS DE AUTOINMUNIDAD TAMBIÉN HAN SIDO ENCONTRADAS, INCLUSO CON MAYOR FRECUENCIA. EL FACTOR REUMATOIDE ES POSITIVO ENTRE EL 70% Y EL 80% DE LOS CASOS (6,25), SE DETECTAN AAN NO ÓRGANO ESPECÍFICOS ENTRE EL 18%-41% DE LOS CASOS (6,25) Y SE DETECTA LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA ENTRE UN 11% Y UN 36% DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC (6,25). LOS RESULTADOS GENERALES OBTENIDOS POR ESTOS AUTORES PUEDEN VERSE EN LA TABLA 21 EN COMPARACIÓN CON LOS ENCONTRADOS EN NUESTRO TRABAJO.

**Tabla 21. Comparación de las manifestaciones clínicas y autoinmunes entre diferentes series y el presente trabajo.**

	Pawlotsky 1994 (6)	Parlente 1994 (26)	Czaja (*) 1995 (28)	Clifford 1995 (29)	Presente trabajo
<b>Pacientes</b>	61	70	75	117	61
<b>Artralgias</b>	-	21%	-	-	54%
<b>Sicca s.</b>	-	18%	-	-	24%
<b>Debilidad</b>	-	10%	-	-	20%
<b>Crloglobulinas</b>	36%	42%	-	13%	25%
<b>F. Reumatoide</b>	70%	26%	-	76%	16%
<b>AAN</b>	21%	-	33%	14%	25%
<b>AML</b>	21%	-	10%	66%	7%
<b>Anti-mitocondriales</b>	0%	-	-	2%	0%
<b>Anti-tiroglobulina</b>	-	-	8%	-	-

(\*) Encuentran enfermedad inmunológica (Sinovitis, AR, vasculitis, PAN...) en el 24% de los pacientes.

## B) ARTRALGIAS

EL SÍNTOMA CLÍNICO DE ARTRALGIAS LO PRESENTABAN HASTA EL 54% DE LOS PACIENTES QUE FUERON ATENDIDOS EN LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA PARA ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE UNA HEPATOPATÍA POR EL VHC. ESTE CUADRO NO ERA INVALIDANTE COMO OCURRE EN OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS COMO LA INFECCIÓN POR VIH (88), PERO SÍ LO SUFICIENTEMENTE IMPORTANTE COMO PARA QUE FUERA UN MOTIVO DE QUEJA ENTRE ESTOS PACIENTES. SU ASOCIACIÓN CON OTROS DATOS CLÍNICOS PERMITIÓ HACER EL DIAGNÓSTICO DE FIBROMIALGIA EN UN 13% DE ELLOS. RÉCIPROCAMENTE ÉSTA ASOCIACIÓN LA PUDIMOS CONFIRMAR MAS TARDE CUANDO COMPROBAMOS QUE EN UNA SERIE DE PACIENTES QUE ACUDIERON A LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA CON UN CUADRO CLÍNICO DE FM, EL 15% TENÍA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC, CIFRA MUY ALEJADA DEL 0.95% DEL GRUPO CONTROL DE DONANTES DE SANGRE.

LA ETIOLOGÍA DE LA FM ES TODAVÍA POCO CONOCIDA PERO SE PIENSA QUE TIENE UN ORIGEN MULTIFACTORIAL (95). EN PACIENTES CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS (96,97), TRAUMATISMOS (98) Y TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS (99), SE ENCUENTRAN CON FRECUENCIA SÍNTOMAS DE FM. RECIENTEMENTE SE PIENSA QUE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS GRÓNICAS TAMBIÉN PUEDEN DESENCADENAR CUADROS DE FM (100). EN ESTE SENTIDO, SE HA ASOCIADO LA PRESENCIA DE FM CON LA ENFERMEDAD DE LYME (101, 102), INFECCIÓN POR EL VIH (103) Y EL

## PARVOVIRUS B-19 (104).

UN HALLAZGO DE INTERÉS EN NUESTRO ESTUDIO HA SIDO QUE DE LOS 17 PACIENTES QUE ACUDIERON CON SÍNTOMAS DE FM A LA CONSULTA, EN 16 DE ELLOS SE PUDO COMPROBAR MEDIANTE RIBA QUE EXISTÍA UN CONTACTO REAL CON EL VIRUS, ALGO QUE NO OCURRE ENTRE LOS DONANTES Y EN OTRAS POBLACIONES ESTUDIADAS COMO LOS PACIENTES CON AR DE NUESTRA SERIE, DONDE EN TAN SOLO UN 33% DE ELLOS SE DETECTAN ANTICUERPOS MEDIANTE RIBA (40). ADEMÁS, EN EL 76% DE LOS PACIENTES CON FM SE PUDO COMPROBAR QUE EXISTÍA UNA INFECCIÓN ACTIVA CON PRESENCIA DEL ARN DEL VHC EN SUERO. EN EL RESTO DE LOS PACIENTES, LA AUSENCIA DEL ARN EN SUERO NO EXCLUYE DEL TODO LA EXISTENCIA DE INFECCIÓN ACTIVA PUES SE HA PODIDO COMPROBAR QUE LA REPLICACIÓN DEL VHC NO ES CONTINUA Y POR TANTO EL VIRUS SÓLO SE DETECTA DE FORMA INTERMITENTE (4). INCLUSO, ALGUNOS AUTORES HAN ENCONTRADO ARN DEL VHC EN LAS CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA EN SUJETOS CON ARN AUSENTE EN SUERO (5,55).

LA HEPATOPATÍA POR OTRA PARTE ERA SENSIBLEMENTE MÁS LEVE EN ESTOS PACIENTES CON FM. EN UN 50% DE LOS CASOS NO EXISTÍA ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS Y SIN EMBARGO EN LA MITAD DE ESTOS PACIENTES SE DETECTÓ LA PRESENCIA DEL ARN SÉRICO. ESTO INDICA QUE LA PRESENCIA DE LA FM NO

DEPENDE DE LA GRAVEDAD DE LA HEPATOPATÍA ASOCIADA Y QUE LA FM PUEDE EXISTIR INCLUSO EN AUSENCIA DE ALTERACIONES ENZIMÁTICAS HEPÁTICAS. SE HA COMPROBADO QUE PUEDE HABER UNA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN LINFOCITOS Y MACRÓFAGOS SIN QUE EXISTA UNA HEPATOPATÍA ASOCIADA (4,40).

TAMBIÉN ENTRE LOS PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA POR VHC QUE FUERON ESTUDIADOS EN LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA SE ENCONTRARON UN 10% DE ELLOS QUE CUMPLÍAN CRITERIOS DE FM FRENTE A UN SIGNIFICATIVO 1.72% DE LA POBLACIÓN CONTROL. LA PREVALENCIA DE LA FM EN LA POBLACIÓN GENERAL SE HA ESTIMADO EN UN 2%, CON UN CLARO PREDOMINIO DE MUJERES (105). EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA EL CUADRO DE FM PARECE SIMILAR AL ENCONTRADO EN OTROS PAÍSES (106) PERO NO TENEMOS DATOS EXACTOS SOBRE LA PREVALENCIA DE ESTA ENFERMEDAD EN NUESTRA POBLACIÓN.

EN NUESTRO TRABAJO TAMPOCO SE HA ENCONTRADO NINGÚN TIPO DE ASOCIACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS DE ESTOS PACIENTES Y LA PRESENCIA DE FM. OTROS ESTUDIOS TAMPOCO HAN ENCONTRADO ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS EN LOS ENFERMOS CON FM (107). AUNQUE SE HA VISTO UNA ALTA PREVALENCIA DE FM ENTRE LOS PACIENTES CON LES, TAMPOCO SE HA ENCONTRADO QUE EXISTA ALGUNA CORRELACIÓN ENTRE LA FM Y LA ACTIVIDAD INMUNOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD (97).

SE HAN PROPUESTO DOS MECANISMOS PATOGENICOS PARA EXPLICAR CÓMO UNA INFECCIÓN PUEDE DESENCADENAR UN CUADRO DE FM (100). EN UN PRIMER MECANISMO, LOS PRODUCTOS DE LA INFLAMACIÓN Y LAS CITOCINAS LIBERADOS DURANTE LA INFECCIÓN DE LOS TEJIDOS DEL HUÉSPED PODRÍAN DESENCADENAR LA APARICIÓN DE LA FM. ALGUNA DE ESTAS CITOCINAS, COMO EL INTERFERÓN ALFA (108), HA SIDO RELACIONADA CON LA APARICIÓN DE CUADROS DE FM, PERO ESTUDIOS MAS COMPLETOS NO HAN SIDO REALIZADOS EN ESTE TERRENO (109). UNA SEGUNDA TEORÍA PROPONE QUE EL ESTRES Y LA ANSIEDAD PRODUCIDOS POR EL CONOCIMIENTO DE PADECER UNA ENFERMEDAD DESENCADENARÍA LA APARICIÓN DE UN CUADRO DE FM COMO HA SIDO DEMOSTRADO EN LA ENFERMEDAD DE LYME (102). EN NUESTRO TRABAJO, SIN EMBARGO, EL 53% DE LOS ENFERMOS CON FM DESCONOCÍA LA EXISTENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC AUNQUE TENÍAN REPLICACIÓN VIRAL ACTIVA. ESTOS DATOS SUGIEREN QUE ES LA PRESENCIA DEL VHC EN EL ORGANISMO EL RESPONSABLE DE LA APARICIÓN DE LA FM.

ESTOS HALLAZGOS TIENEN UNA GRAN TRASCENDENCIA SI TENEMOS EN CUENTA QUE APROXIMADAMENTE EL 9% DE LOS PACIENTES QUE ACUDEN A NUESTRAS CONSULTAS LO HACEN POR UN PROBLEMA DE FM (110). ADEMÁS, LA PRESENCIA DE OTROS VIRUS QUE PUEDAN PRODUCIR INFECCIONES CRÓNICAS, CON O SIN MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DEBEN SER OBJETO DE ESTUDIO COMO AGENTES

ETIOLÓGICOS IMPLICADOS EN LA PATOGENIA DE LA FM.

LAS ARTRALGIAS CONSTITUYEN JUNTO CON LA PÚRPURA Y LA DEBILIDAD, LA TRIADA CLÁSICA DE LOS PACIENTES CON CM (14, 111). SI EMBARGO EN ESTE TRABAJO HEMOS COMPROBADO COMO EL CUADRO DE ARTRALGIAS ESTÁ MÁS EN EL CONTEXTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC QUE ASOCIADO A LA PRESENCIA DE CM.

EN RESUMEN, ESTOS DATOS SUGIEREN QUE EXISTE UNA ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC Y LA FM. EN CUANTO A LOS MECANISMOS PATOGENÉTICOS, PARECE QUE NO EXISTE RELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA NI CON LAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS PRODUCIDAS POR LA INFECCIÓN POR EL VHC. ES PROBABLE QUE SEA LA PRESENCIA DEL VHC EN EL ORGANISMO LA QUE DESENCADENA LA APARICIÓN DE LA FM, MÁS QUE EL ESTRÉS Y LA ANSIEDAD PRODUCIDA POR LA ENFERMEDAD.

### C) CRIOGLOBULINEMIA

LA PRESENCIA DE CM LA HEMOS ENCONTRADO EN EL 32% DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS, CIFRA PARECIDA A LA PUBLICADA POR OTROS AUTORES QUE LA ENCUENTRAN ENTRE UN 11% Y UN 36% DE SUS PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC (6,25).

FUE PRECISAMENTE LA PRESENCIA DE CM LA PRIMERA ASOCIACIÓN QUE SE ESTABLECIÓ ENTRE EL VHC Y MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y AUTOINMUNES CUANDO SE ENCONTRARON ANTICUERPOS CONTRA EL VHC EN LOS PACIENTES CON EL DIAGNÓSTICO DE CM (8,9). HASTA ENTONCES SE PENSABA QUE EL VHB ERA EL RESPONSABLE DE LA MAYORÍA DE LAS CM (112,113) PERO PRONTO SE VIÓ QUE HASTA EN EL 85% DE LAS CME EL AGENTE ETIOLÓGICO ERA EL VHC (10-13) ENCONTRÁNDOSE INCLUSO UNA ESCASA PARTICIPACIÓN DE INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHB AUNQUE CON GRAN PRESENCIA DE ANTICUERPOS (10,11,13).

DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO, LA TRIADA CLÁSICA ESTÁ CONSTITUIDA POR LA PRESENCIA DE PÚRPURA, ARTRALGIAS Y DEBILIDAD MUSCULAR (111) AUNQUE ESTA TRIADA LA PRESENTABAN TAN SOLO UN 10% DE NUESTROS PACIENTES. HAY QUE TENER EN CUENTA QUE EN LAS DESCRIPCIONES CLÁSICAS LOS GRUPOS DE PACIENTES CON CME ESTÁN CONSTITUIDOS POR AQUELLOS MAS GRAVES Y MAS SINTOMÁTICOS EN LOS QUE PRECISAMENTE SE SOSPECHA EL DIAGNÓSTICO POR LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

POR OTRA PARTE, LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ARTRALGIA Y DEBILIDAD SE PUDO COMPROBAR QUE LAS PRESENTABAN IGUALMENTE AQUELLOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC PERO SIN RASTRO DE LA PRESENCIA DE CM POR LO QUE ESTAS MANIFESTACIONES DE LA TRIADA CLÁSICA PARECEN ESTAR

MAS RELACIONADAS CON LA PRESENCIA DEL VHC QUE CON LA EXISTENCIA DE CM.

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS MAS GRAVES SON LAS DERIVADAS DE LA VASCULITIS DE PEQUEÑO Y MEDIANO VASO QUE PUEDE AFECTAR A CUALQUIER ÓRGANO. EN ESTE SENTIDO, LA PÚRPURA, ÚLCERAS CUTÁNEAS, NEFROPATÍA, HIPERTENSIÓN ARTERIAL, NEUROPATÍA Y VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL CONSTITUYEN LA CLÍNICA MAS IMPORTANTE. EN NUESTRO TRABAJO CABE DESTACAR QUE SOLO TUVIMOS UN PACIENTE CON GRAVES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA CM QUE CONDUJERON A UN FRACASO MULTIORGÁNICO Y AL FALLECIMIENTO DEL PACIENTE. EN OTRAS SERIES PARECE QUE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS GRAVES SON MAS FRECUENTES (6, 114) AUNQUE LA DIFERENCIA PROBABLEMENTE RADIQUE EN LA MANERA DE INCLUIR A LOS PACIENTES EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS.

LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LA SEVERIDAD DE ÉSTAS DEPENDEN FUNDAMENTALMENTE DE LA CANTIDAD Y EL TIPO DE CRIOGLOBULINAS EN SUERO (10-13). EN ESTE TRABAJO, TAMBIÉN HEMOS PODIDO COMPROBAR ESTE DATO Y SE HA ENCONTRADO UNA CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE EL NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES CON CM Y EL CRIOCRITO EN SUERO, DE FORMA QUE CUANTO MAYOR ERA LA TASA DE CM, MAYOR ERA EL NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE PRESENTABA EL PACIENTE. DE TODAS FORMAS, LA PRESENCIA DE UNA

CRIOGLOBULINEMIA SINTOMÁTICA SÓLO PUEDE VERSE ENTRE UN 5-6% DE LOS PACIENTES (115).

EN ALGUNOS PACIENTES LA TASA DE CRIOGLOBULINAS EN SANGRE ESTA SUJETA A VARIACIONES HACIÉNDOSE INCLUSO INDETECTABLE EN ALGUNOS PERÍODOS DE TIEMPO (115). LOS NIVELES BAJOS DE COMPLEMENTO SÉRICO SE ASOCIAN FRECUENTEMENTE A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS Y SIRVEN PARA SOSPECHAR LA EXISTENCIA DE ÉSTAS EN AQUELLAS OCASIONES EN LAS QUE NO SON DETECTADAS EN EL LABORATORIO (12,13). ESTA ES LA RAZÓN POR LA QUE EN NUESTRO ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES CON Y SIN CM SE ELIMINARON A AQUELLOS QUE A PESAR DE NO DETECTAR CRIOGLOBULINAS EN SUERO TENÍAN BAJOS NIVELES DE COMPLEMENTO SÉRICO.

ENTRE NUESTROS PACIENTES NO HEMOS ENCONTRADO CORRELACIÓN CON EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC NI CON LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS ASOCIADOS. PARA ALGUNOS AUTORES, EN LA INFECCIÓN POR EL VHC EXISTE SIEMPRE LA PRESENCIA DE CM AL IGUAL QUE OCURRE CON OTRAS INFECCIONES (115).

LOS MECANISMOS PATOGENICOS EN LA FORMACIÓN DE LA CM NO SON COMPLETAMENTE CONOCIDOS Y SE ENCUENTRAN EN ESTUDIO EN EL MOMENTO

ACTUAL (116). EXISTE UNA ESTIMULACIÓN POLICLONAL DE LAS CÉLULAS B POR LA CUAL PRODUCEN INMUNOGLOBULINAS QUE SE COMPORTAN COMO AUTO ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA OTRAS INMUNOGLOBULINAS, RESPONSABLES DE LA FORMACIÓN DE CRIOGLOBULINAS Y DE LA ACTIVIDAD FACTOR REUMATOIDE QUE SE OBSERVA EN ESTOS PACIENTES. PROBABLEMENTE SEA LA INFECCIÓN DIRECTA DE LAS CÉLULAS B LA RESPONSABLE DE ESTA ESTIMULACIÓN POLICLONAL. UNA VEZ FORMADA LA CRIOGLOBULINA, SU DEPOSICIÓN EN LOS VASOS SANGUÍNEOS PRODUCE REACCIONES INFLAMATORIAS QUE CONDUCEN AL CUADRO CLÍNICO DE VASCULITIS. A NIVEL RENAL, TANTO ESTE MECANISMO, COMO EL DEPÓSITO DE LOS INMUNOCOMPLEJOS EN LOS GLOMÉRULOS RENALES, PRODUCE LA CARACTERÍSTICA CLÍNICA DE LA CM (117).

#### D) S. DE SJÖGREN

LA PRESENCIA DE SÍNDROME SECO MANIFESTADO POR XEROSTOMÍA Y XEROFTALMÍA TAMBIÉN HA SIDO UN HALLAZGO FRECUENTE EN ESTOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC. UNA DISMINUCIÓN DE LA SECRECIÓN LAGRIMAL LA HEMOS ENCONTRADO EN CERCA DEL 20% DE LOS PACIENTES, CIFRA SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EN LOS GRUPOS CONTROL Y PARECIDA A LA ENCONTRADA POR OTROS AUTORES (18).

LA ASOCIACIÓN ENTRE SS E INFECCIÓN POR EL VHC YA HA SIDO DESCRITA ANTERIORMENTE (6, 15-18) AUNQUE PARA ALGUNOS OTROS AUTORES ESTA ASOCIACIÓN NO ESTÁ COMPLETAMENTE DEMOSTRADA SEGÚN SUS TRABAJOS (118-120).

DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO NUESTROS PACIENTES PRESENTABAN UN CUADRO DE SEQUEDAD DE MUCOSAS, PRINCIPALMENTE OJOS Y BOCA, Y LLAMABA LA ATENCIÓN LA ESCASA RELEVANCIA EN CUANTO A LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES OCULARES QUE PRESENTARON. LA BIOPSIA DE GLÁNDULA SALIVAR MENOR TAN SOLO MOSTRÓ UN PEQUEÑO ACUMULO DE LINFOCITOS, SIN FORMACIÓN DE ACÚMULOS LINFOIDES Y CONSERVANDO ÍNTEGRAMENTE LA ARQUITECTURA GLANDULAR. ESTOS HALLAZGOS MUESTRAN LA ESCASA RELEVANCIA DEL SS ASOCIADO CON LA INFECCIÓN POR VHC EN NUESTROS PACIENTES.

LAS BIOPSIAS DE GLÁNDULAS SALIVARES REALIZADAS POR OTROS AUTORES EN ESTOS CASOS TAMBIÉN HAN MOSTRADO UN CUADRO SIMILAR DE PEQUEÑA AFECTACIÓN CON PRESENCIA DE FOCOS DE SIALOADENITIS HASTA EN EL 57% DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC (15). PERO LA INFILTRACIÓN LINFOCITARIA QUE PRESENTAN ES PERICAPILAR Y NO DESTRUYE LA PARED DE LOS CONDUCTOS, A DIFERENCIA DE LO QUE OCURRE EN OTROS CUADROS DE SS QUE ES PERIDUCTAL Y DESTRUCTIVA (6).

EN ESTOS PACIENTES CON SS TAMPOCO HEMOS ENCONTRADO LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS CARACTERÍSTICOS DEL SS COMO SON EL ANTI-SSA Y ANTI-SSB, AL IGUAL QUE OTROS AUTORES QUE HAN ESTUDIADO ESTE ASPECTO (18). POR OTRO LADO, EN LAS SERIES DE PACIENTES CON SS QUE TIENEN PRESENCIA DE DICHS ANTICUERPOS, SE HA ENCONTRADO UNA ESCASA PREVALENCIA DEL VHC (120).

APLICANDO LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SS, ESTOS PACIENTES CUMPLEN CON DIFICULTAD LOS ELABORADOS POR LA EULAR (82) Y PRÁCTICAMENTE NINGUNO CUMPLE CRITERIOS CUANDO SE APLICAN LOS CRITERIOS DE FOX Y COLS. (81). EN EL TRABAJO DE JORGENSEN Y COLS. (18), ESTOS AUTORES ENCUENTRAN QUE SUS PACIENTES SELECCIONADOS EN BASE A LOS CRITERIOS DE LA EULAR, SÓLO CUMPLEN LOS DE FOX ET AL. EN LA MITAD DE LOS CASOS. ESTO PARECE INDICAR NUEVAMENTE LA EXISTENCIA DE UN SS DE ESCASA AGRESIVIDAD EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC.

EN LA PATOGENIA DEL SS SE BARAJAN DOS MECANISMOS FUNDAMENTALES. NO SE SABE QUÉ ES PRIMERO, SI UNA LESIÓN DEL EPITELIO GLANDULAR QUE INDUCE UNA INFILTRACIÓN LINFOCÍTICA O UN TRASTORNO AUTOINMUNE QUE INDIRECTAMENTE DESTRUYE LAS GLÁNDULAS SALIVARES. EN LA INFECCIÓN POR EL VHC SE PRODUCEN COMO HEMOS VISTO NUMEROSAS

ALTERACIONES AUTOINMUNES QUE PODRÍAN SER RESPONSABLES DE LA LESIÓN INDIRECTA DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES. PERO EN NUESTROS ENFERMOS NO HEMOS ENCONTRADO DIFERENCIAS EN ESTOS MARCADORES ENTRE LOS PACIENTES QUE TENÍAN SS ASOCIADO Y LOS QUE NO, AL IGUAL QUE OCURRE EN OTRAS SERIES (6).

POR OTRO LADO, SE HA ENCONTRADO QUE EL VHC SE EXCRETA POR SALIVA, INDICANDO QUE EL VHC PUEDE INFECTAR LAS CÉLULAS EPITELIALES (121). EN UN TRABAJO RECIENTE SE HA PODIDO COMPROBAR QUE LA TÉCNICA DE LA REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA "IN SITU" DETECTÓ LA PRESENCIA DEL VHC EN LOS RESTOS GLANDULARES DE UN PACIENTE QUE DESARROLLÓ UN LINFOMA DE PARÓTIDA (122).

ÚLTIMAMENTE SE HA PODIDO COMPROBAR LA ASOCIACIÓN DE SS CON DIVERSOS VIRUS COMO EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR, CITOMEGALOVIRUS, VIH Y EL HTLV-1 (123) LO CUAL INDICA QUE EXISTE UN CIERTO TROPISMO POR LAS CÉLULAS DE LAS GLÁNDULAS SALIVARES EN ALGUNAS INFECCIONES VIRALES. LA DIFERENCIA EN CUANTO A LA AFINIDAD DEL VIRUS POR LAS CÉLULAS EPITELIALES Y LAS CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS DEL HUÉSPED PROBABLEMENTE SEAN DETERMINANTES A LA HORA DE LA GRAVEDAD DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

## ED AFECTACIÓN CUTÁNEA

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE ALGÚN TIPO SE ENCONTRARON EN EL 25% DE LOS PACIENTES. LA PRESENCIA DE PÚRPURA SE PUDO COMPROBAR EN EL 10 % DEL TOTAL DE LOS PACIENTES, SIENDO LA MANIFESTACIÓN CUTÁNEA MAS FRECUENTE Y CLARAMENTE RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE CM EN 13/15 DE LOS PACIENTES. MENCIÓN ESPECIAL MERECE EL HECHO DE QUE EN MAS DEL 25% DE LOS PACIENTES CON PÚRPURA SE DESARROLLARON ÚLCERAS TÓRPIDAS EN EXTREMIDADES INFERIORES CONFIRMANDO LA FACILIDAD DE APARICIÓN DE ESTA COMPLICACIÓN EN ESTOS PACIENTES. OTRAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS SE HAN RELACIONADO CON LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC (124).

ENTRE ESTAS ALTERACIONES CABE DESTACAR LA PRESENCIA DEL LIQUEN PLANO, QUE ES UNA ENFERMEDAD BENIGNA CARACTERIZADA POR PÁPULAS VIOLÁCEAS APLANADAS ACOMPAÑADAS DE PRURITO. HISTOLOGICAMENTE SE CARACTERIZAN POR LA PRESENCIA DE DEGENERACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA CAPA BASAL, QUE SE QUERATINIZAN, Y UNA DENSA INFILTRACIÓN DE LINFOCITOS EN LA DERMIS SUPERIOR COMPRIMIENDO A LA EPIDERMIS. ENTRE NUESTROS PACIENTES SÓLO HEMOS ENCONTRADO 1 CASO AUNQUE OTROS AUTORES LO ENCUENTRAN CON MÁS FRECUENCIA. REBORA Y RONGIOLETTI (125) LO ENCUENTRAN EN EL 13.5% DE SUS 37 PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA ACTIVA Y JUBERT Y COLS. (126) ENCUENTRAN REPLICACIÓN VIRAL ACTIVA EN 6 PACIENTES AFECTOS DE LIQUEN

PLANO. LA PATOGENIA DEL LIQUEN PLANO SE CREE QUE ES DEBIDA A UNA ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA, POSIBLEMENTE DE TIPO AUTOINMUNE, QUE AFECTA A LOS LINFOCITOS T (124).

OTRA MANIFESTACIÓN CUTÁNEA FRECUENTEMENTE ASOCIADA A LA INFECCIÓN POR EL VHC HA SIDO LA PORFIRIA CUTÁNEA TARDA. FARGION Y COLS. (127) DETECTAN ANTICUERPOS FRENTE AL VHC EN EL 76% DE 74 PACIENTES ITALIANOS CON PCT. UNA TASA SIMILAR DEL 76% SE HA OBSERVADO TAMBIÉN EN FRANCIA (128). HERRERO Y COLS. (129) Y DE CASTRO Y COLS. (130) PUBLICAN SIMULTÁNEAMENTE EN 2 CIUDADES DISTINTAS DE NUESTRO PAÍS, UNA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC DEL 79% Y EL 62% RESPECTIVAMENTE. ESTOS AUTORES ENCUENTRAN QUE AL COMIENZO DE LA CLÍNICA DE LA PORFIRIA CUTÁNEA TARDA EL 66% DE SUS PACIENTES YA TIENEN ANTICUERPOS FRENTE AL VHC LO QUE LES HACE SUPONER QUE ES EL VIRUS EL QUE DESENCADENA LA APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD EN AQUELLOS SUJETOS PREDISPUESTOS (129). NUEVAMENTE SE COMPRUEBA CÓMO EN ESTE CASO EL VIRUS ACTÚA COMO DESENCADENANTE DE PROCESOS PATOGENICOS. EN NUESTRA SERIE SOLAMENTE UN PACIENTE ESTABA AFECTADO DE PORFIRIA CUTANEA TARDA.

\*

COMO EN EL CASO DEL VHB, EL VHC SE HA INTENTADO RELACIONAR CON LA PRESENCIA DE PANARTERITIS NUDOSA, EXISTEN POCOS DATOS AL RESPECTO

EN LA LITERATURA Y TAN SÓLO UN RESUMEN DE CONGRESO PUBLICADO EN 1992 CONFIRMA LA EXISTENCIA DEL VHC EN UN 5% DE UNA SERIE DE 56 PACIENTES CON PANARTERITIS NUDOSA (19). EN UNO DE NUESTROS PACIENTES LA LESIÓN HISTOLÓGICA FUE COMPATIBLE CON EL DIAGNÓSTICO DE PANARTERITIS NUDOSA AUNQUE LA CLÍNICA ESTABA RESTRINGIDA A PIEL Y LA EVOLUCIÓN FUÉ MUY FAVORABLE CON TRATAMIENTO ESTEROIDEO. EN LA SERIE DE CARSON Y COLS. (19), SUS PACIENTES TAMBIÉN TENÍAN MAYOR AFECTACIÓN CUTÁNEA. NO SE HAN DESCRITO OTROS TIPOS DE VASCULITIS EN ESTOS PACIENTES.

OTRO TIPO DE ALTERACIONES CUTÁNEAS ENCONTRADAS EN NUESTROS ENFERMOS, COMO LA PRESENCIA DE FENÓMENO DE RAYNAUD (7%) Y PSORIASIS (4%), ASÍ COMO ERITEMA NUDOSO, PANICULITIS, MALACOPLAQUIA, URTICARIA Y ERITEMA MULTIFORME, COMUNICADAS POR OTROS AUTORES (124), NECESITAN DE ESTUDIOS CONTROLADOS QUE DEMUESTREN SU ASOCIACIÓN REAL Y NO PURAMENTE CASUAL CON LA INFECCIÓN POR EL VHC.

## F) ARTRITIS

SE HA RELACIONADO LA PRESENCIA DE ARTRITIS CON LA INFECCIÓN POR EL VHC. EXISTEN NUMEROSAS PUBLICACIONES DE ARTRITIS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VHC AUNQUE EN LA MAYORÍA DE ELLAS SE TRATA DE CASOS

AISLADOS DE CUADROS POLIARTICULARES QUE POR SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOLÓGICAS SON MUY PARECIDAS A LA AR (131-136), AUNQUE CON UN CURSO MAS BENIGNO DE LA ENFERMEDAD (137).

EN NUESTRA VALORACIÓN PRELIMINAR SOBRE LAS MANIFESTACIONES REUMÁTICAS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA POR VHC ENCONTRAMOS 2 PACIENTES (3%) CON ARTRITIS, UNO CON MONOARTRITIS RECIDIVANTE Y CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA Y OTRO CON UN CUADRO SIMILAR A LA AR SIN QUE SE ASOCIARA EN ÉSTE CASO A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS O CONSUMO DE COMPLEMENTO.

SE HA ENCONTRADO UNA MAYOR PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC ENTRE LOS PACIENTES CON AR. CIFRAS ENTRE EL 5% Y EL 10% HAN SIDO HALLADAS POR DIFERENTES AUTORES DENTRO Y FUERA DE NUESTRO ENTORNO (138-141) PERO SE DESCONOCE CUAL ES EL SIGNIFICADO DE LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC EN LOS PACIENTES CON AR.

NUESTRO TRABAJO ES, CON MUCHO, EL QUE HA ESTUDIADO UN MAYOR NÚMERO DE PACIENTES CON AR Y CONFIRMA LOS HALLAZGOS ANTERIORMENTE DESCRITOS CON UNA TASA DE PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC POR ELISA DEL 7.14% ENTRE UNA POBLACIÓN DE APROXIMADAMENTE 300 PACIENTES

CON AR.

SE HA PRETENDIDO EXPLICAR ESTA ELEVADA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS EN LA AR ATRIBUYÉNDOLOS A LA EXISTENCIA DE FALSOS POSITIVOS POR LA TÉCNICA DE ELISA QUE SE EMPLEA PARA SU DETECCIÓN (142). ESTO PROBABLEMENTE FUERA CIERTO CON LAS PRIMERAS TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS, PERO EN NUESTRO ESTUDIO SE HAN EMPLEADO TÉCNICAS MUCHO MAS DEPURADAS CON ANTÍGENOS RECOMBINANTES, LO CUAL HACE POCO PROBABLE LA EXISTENCIA DE FALSOS POSITIVOS. ADEMÁS, CUANDO EN NUESTRO TRABAJO SE COMPARARON LOS RESULTADOS OBTENIDOS POR RIBA NOS ENCONTRAMOS CON UN PORCENTAJE DE POSITIVOS, INDETERMINADOS Y NEGATIVOS SIMILAR A LOS QUE SE ENCONTRARON ENTRE LA POBLACIÓN DE DONANTES CON POSITIVIDAD PARA EL VHC DETECTADOS POR EL MÉTODO ELISA (VER TABLA 6). ESTOS DATOS INDICAN QUE LA ALTA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC HALLADOS ENTRE LOS PACIENTES CON AR ES REAL Y QUE NO ES DEBIDA A UNA MAYOR EXISTENCIA DE FALSOS POSITIVOS.

OTROS AUTORES QUE HAN ESTUDIADO LA DISTRIBUCIÓN DEL RESULTADO DE LOS RIBA ENTRE POSITIVO, INDETERMINADO Y NEGATIVO, OBTIENEN INCLUSO LA PRESENCIA DE RIBA POSITIVOS EN TASAS DE ENFERMOS MUY POR DEBAJO DE LAS ENCONTRADAS ENTRE NUESTROS PACIENTES, COMO ES EL CASO DE

PRIETO ET AL. (40) QUE LO ENCUENTRAN SÓLO EN EL 33% DE SUS DONANTES DE SANGRE MIENTRAS QUE EN NUESTRO TRABAJO SUPONÍA EL 71% DE ELLOS.

EN 7 DE LOS 21 PACIENTES (33%) CON AR Y VHC POSITIVO SE PUDO DEMOSTRAR MEDIANTE RCP LA EXISTENCIA DEL ARN DEL VHC EN SUERO COINCIDIENDO CON EL CUADRO CLÍNICO DE AR. SIN EMBARGO, EN COMPARACIÓN CON LOS ENFERMOS CON FM Y VHC POSITIVO, DONDE SE ENCONTRÓ EL ARN DEL VHC EN 13 DE LOS 17 PACIENTES (76%), LA DIFERENCIA ES SIGNIFICATIVA Y ESTÁ INDICANDO QUE EXISTE UNA MENOR TASA DE INFECCIÓN EN LOS ENFERMOS CON AR.

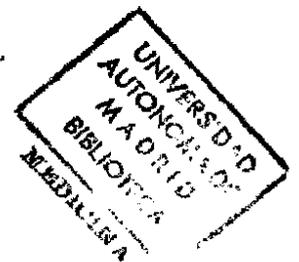
LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTOS ENFERMOS CON INFECCIÓN ACTIVA ERA SIMILAR A LAS DE AQUELLOS OTROS PACIENTES CON AR QUE NO ESTABAN INFECTADOS POR LO QUE EL CUADRO CLÍNICO ARTICULAR CARECÍA DE CARACTERÍSTICAS PROPIAS DIFERENCIALES.

EN ALGUNOS ESTUDIOS SE HA ENCONTRADO UNA ASOCIACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES AUTOINMUNES CON LOS ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD HLA-DR4 (28) Y ENTRE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON UN CUADRO DE POLIARTRITIS DESPUÉS DE UNA TRANSFUSIÓN SE PUDO COMPROBAR LA EXISTENCIA DEL HLA-DR4 EN TODOS ELLOS (133). TAMBIÉN SE HA ENCONTRADO LA EXISTENCIA DE ANTECEDENTES FAMILIARES DE AR CASI EN LA MITAD DE LOS ENFERMOS CON

POLIARTRITIS (137). TAMPOCO HAY QUE OLVIDAR QUE EL VHC ES CAPAZ DE INFECTAR LINFOCITOS Y MACRÓFAGOS (5,55,62,63) Y ESTO TEÓRICAMENTE PUEDE PRODUCIR ALTERACIONES EN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO DEL PACIENTE.

ESTOS DATOS INDICAN QUE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC PODRÍA DESENCADENAR LA APARICIÓN DE UNA AR EN SUJETOS GENÉTICAMENTE PREDISPUESTOS AUNQUE UNA VEZ DESENCADENADO EL CUADRO DE AR LA INFECCIÓN POR EL VHC PODRÍA REMITIR PERSISTIENDO COMO ÚNICA SECUELA LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS.

TAMPOCO QUEDA DESCARTADA LA HIPÓTESIS CONTRARIA, ES DECIR, QUE EN PACIENTES CON AR POR MOTIVOS DE INMUNODEPRESIÓN, TRATAMIENTOS, FRECUENTACIÓN DE AMBIENTE HOSPITALARIO, ETC..., SE PRODUZCA UNA MAYOR FACILIDAD PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC. EN ESTE SENTIDO, EN LOS PACIENTES CON AR EXISTE UN CUADRO DE INMUNODEPRESIÓN QUE PODRÍA CONDICIONAR UNA MAYOR FACILIDAD PARA LA INFECCIÓN POR EL VHC. SE HA COMPROBADO QUE LA RESPUESTA DE ANTICUERPOS CONTRA DIFERENTES ANTÍGENOS DEL VHC ESTÁ DISMINUIDA EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS INMUNOSUPRIMIDOS (64). DADA LA ESCASA INFORMACIÓN QUE HAY PARA CONOCER EL MOMENTO EXACTO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC, SABER SI LA INFECCIÓN POR EL VHC PRECEDE A LA APARICIÓN DE LA AR, O VICEVERSA, ES POR EL MOMENTO DIFÍCIL.



EN CUALQUIER CASO, DE NUESTRO ESTUDIO SE DESPRENDE QUE NO PARECE EXISTIR UN CUADRO DE AR ESPECÍFICO ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR VHC.

ESTA ASOCIACIÓN ENTRE AR E INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC TIENE ADEMÁS IMPORTANTES CONNOTACIONES RESPECTO AL TRATAMIENTO. LAS TERAPIAS CON ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES HAN DEMOSTRADO QUE AUMENTAN LA CARGA VIRAL EN LOS PACIENTES TRATADOS AUNQUE NO NECESARIAMENTE SE ACOMPAÑE DE UN EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA (143). POR OTRO LADO EL TRATAMIENTO CON IFN ALFA PUEDE PRODUCIR UNA EXACERBACIÓN DE LA AR, COMO YA HEMOS PODIDO COMPROBAR EN ALGUNO DE NUESTROS PACIENTES (144). ESTA PARADÓJICA SITUACIÓN PONE AL PACIENTE CON AR E INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC EN UN SERIO COMPROMISO. HACEN FALTA ESTUDIOS CON SUFICIENTE NÚMERO DE ENFERMOS QUE VALOREN ESTA OPCIONES TERAPEUTICAS Y SUS RESULTADOS.

OTROS 13 PACIENTES DE NUESTRA SERIE PRESENTABAN SÍNTOMAS DE AFECTACIÓN ARTICULAR INFLAMATORIA. EN LA MAYORÍA DE ELLOS HABÍA ALGÚN TIPO DE ENFERMEDAD (A. PSORIÁSICA, LES, GOTA, CONDRICALCINOSIS) O ALTERACIÓN ARTICULAR LOCALIZADA (SIGNOS DEGENERATIVOS, "GENU VARO", TRAUMATISMO POR SOBRECARGA) QUE JUSTIFICABA LA EXISTENCIA DEL CUADRO INFLAMATORIO O QUE

AL MENOS PODÍA PREDISPONER A SU APARICIÓN. EN SOLO 4 PACIENTES HABÍA PRESENCIA DE CM COMO ÚNICA JUSTIFICACIÓN A SU ENFERMEDAD INFLAMATORIA ARTICULAR. NO OBSTANTE, EN 14 DE LOS 20 PACIENTES CON AFECTACIÓN ARTICULAR, EXISTÍA LA PRESENCIA DE CM O CONSUMO DE COMPLEMENTO EN SUERO.

NUESTROS DATOS INDICAN QUE NO EXISTE UN CUADRO ARTICULAR ESPECÍFICO PRODUCIDO POR EL VHC. EL PAPEL QUE PUEDE JUGAR EL VHC EN EL ORIGEN DE UN PROCESO INFLAMATORIO ARTICULAR ES A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DE CRIOGLOBULINAS PRODUCIENDO UNA ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS COMO YA HA SIDO DESCRITO PREVIAMENTE EN EL CUADRO CLÍNICO DE LA CM (145). COMO HEMOS VISTO ANTERIORMENTE, ES MUY PROBABLE QUE EN SUJETOS GENÉTICAMENTE PREDISPUESOTOS EL VHC A TRAVÉS DE OTROS MECANISMOS DIFERENTES, PROBABLEMENTE MEDIANTE LA INFECCIÓN Y ALTERACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO DE LAS CÉLULAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO, SEA CAPAZ DE DESENCADENAR LA APARICIÓN DE UN CUADRO SISTÉMICO AUTOINMUNE DEL TIPO DE LA AR. TAMBIÉN ENTRA DENTRO DE LO POSIBLE QUE EN SUJETOS CON DETERMINADAS ALTERACIONES LOCALIZADAS EN LAS ARTICULACIONES, COMO PUEDE SER UN PROCESO DEGENERATIVO, GOTA O CONDRICALCINOSIS, LA PRESENCIA DE INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES QUE SE DEPOSITAN EN LA ARTICULACIÓN NO SEAN TAN BIÉN ELIMINADOS COMO EN UN SUJETO SANO Y CONDUZCAN A LA APARICIÓN DEL

#### CUADRO INFLAMATORIO ARTICULAR.

EN RESUMEN, LA AFECTACIÓN INFLAMATORIA ARTICULAR ENCONTRADA EN NUESTRO TRABAJO SUGIERE QUE NO EXISTE UN ÚNICO CUADRO DE ARTRITIS, ESPECÍFICO Y CARACTERÍSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. POR EL CONTRARIO, PARECEN EXISTIR VARIOS CUADROS PERFECTAMENTE ENCUADRABLES ENTRE LOS YA CONOCIDOS. LO QUE PARECE OCURRIR ES QUE LA INFECCIÓN POR VHC, A TRAVÉS DE LA FORMACIÓN DE INMUNOCOMPLEJOS O CRIOGLOBULINAS, O BIEN POR MEDIO DE LA INFECCIÓN DE CÉLULAS MONONUCLEARES, INDUCE LA APARICIÓN DEL CUADRO INFLAMATORIO ARTICULAR EN SUJETOS PREDISPUESTOS.

#### G) AFECTACIÓN RENAL

LLAMA LA ATENCIÓN EL ESCASO NÚMERO DE ALTERACIONES RENALES QUE HEMOS ENCONTRADO ENTRE NUESTROS PACIENTES. SOLAMENTE EN EL 9% DE ELLOS (14/148) EXISTÍA ALGÚN GRADO DE AFECTACIÓN RENAL, Y ÉSTA ERA DE ESCASA SIGNIFICACIÓN EN LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES.

SIN EMBARGO, ESTUDIOS RECIENTES SUGIEREN LA EXISTENCIA DE INFECCIÓN POR VHC HASTA EN EL 66% DE LOS PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA (12,20,21).

ENTRE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA, LA AFECTACIÓN RENAL PUEDE ALCANZAR HASTA EL 50% DE ELLOS, SIENDO ADEMÁS LOS QUE EVOLUCIONAN PEOR (14). ENTRE NUESTROS PACIENTES CON CRIOGLUBULINEMIA, EL 22% TENÍA ALGÚN GRADO DE AFECTACIÓN RENAL. ESTA DIFERENCIA CON OTRAS SERIES PUEDE SER EXPLICADA EN BASE A QUE EN LOS TRABAJOS CON ENFERMOS DIAGNOSTICADOS DE CRIOGLOBULINEMIA ÉSTOS TIENEN UNA CRIOGLOBULINEMIA SINTOMÁTICA Y POR TANTO MUCHO MÁS EVOLUCIONADA QUE LA QUE PRESENTAN NUESTROS ENFERMOS, QUE EN MUCHAS OCASIONES ES COMPLETAMENTE ASINTOMÁTICA.

EN ESTE TRABAJO NO HEMOS ANALIZADO LA PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC EN SERIES DE PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERTIVA Y NO CONOCEMOS SERIES PUBLICADAS EN PACIENTES DE NUESTRO ENTORNO. DADAS LAS DIFERENCIAS TAN IMPORTANTES QUE EXISTEN CON OTROS AUTORES, SERÍA INTERESANTE REALIZAR ESTE ESTUDIO SI NO SE HA HECHO YA EN ALGÚN SERVICIO DE NEFROLOGÍA DE NUESTRO PAÍS.

LA PATOGENIA DE LA AFECTACIÓN RENAL PARECE CLARAMENTE RELACIONADA CON EL DEPÓSITO EN LOS VASOS GLOMERULARES DE INMUNOCOMPLEJOS FORMADOS CON ANTÍGENOS DEL VHC, FACTORES REUMATOIDES Y CRIOGLOBULINAS (22). EN ESTE SENTIDO, EN 11 DE LOS 14 PACIENTES CON

AFECTACIÓN RENAL SE DETECTÓ LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS SÉRICAS.

OTRO MECANISMO PATOGENICO DE DAÑO RENAL SE PRODUCE A TRAVÉS DE LA VASCULITIS Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL MAL CONTROLADA, COMO OCURRIÓ EN UNO DE NUESTROS ENFERMOS.

#### H) AFECTACIÓN ONCOLOGICA: SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y HEPATOCARCINOMA

UN HALLAZGO DE EXTRAORDINARIO INTERÉS HA SIDO LA PRESENCIA DE SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO EN ESTOS PACIENTES. SE HA ENCONTRADO EN 4/148 DE NUESTROS PACIENTES LA EXISTENCIA DE UN LINFOMA NO-HÓDGMAN (LNH) DE CÉLULAS B. ESTO SUPONE UNA PREVALENCIA DEL 2.7% ENTRE PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC.

EN LOS PACIENTES CON CME SE HABÍA COMPROBADO YA PREVIAMENTE COMO EN ALGUNOS CASOS SE DESARROLLABA UN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO DEL TIPO LNH, CONSIDERÁNDOSE POR TANTO LA EXISTENCIA DE CM COMO UN SÍNDROME PRENEOPLÁSICO (73,146). POR OTRO LADO, EN PACIENTES NO SELECCIONADOS CON LNH DE CÉLULAS B (LNH-B) SE HA ENCONTRADO UNA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC DE HASTA EL 40%, SENSIBLEMENTE

MAYOR QUE LA ENCONTRADA EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN (APROXIMADAMENTE 3%) O EN LA POBLACIÓN GENERAL UTILIZADA EN ESOS TRABAJOS, QUE ES MENOR DEL 1% (73,147).

TODO ELLO HACE PENSAR QUE LA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC TIENE UN PAPEL PATOGENICO EN LA PRODUCCIÓN DE LNH-B QUE SE OBSERVA EN ESTOS PACIENTES. EXISTEN POCOS ESTUDIOS DESCRIPTIVOS DE LOS TIPO DE LNH-B IMPLICADOS EN ESTA SITUACIONES.

LA CARACTERÍSTICA COMÚN DEL TIPO DE LNH-B QUE PRESENTABAN LOS 4 ENFERMOS DESCRITOS EN ESTE TRABAJO ES QUE ERA UN LINFOMA DE BAJO GRADO. EN 2 DE ELLOS UN LINFOMA MARGINAL DEL TIPO MALT, 1 PACIENTE CON LINFOMA CENTROFOLICULAR DE BAJO GRADO, Y 1 CON UNA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA DE CÉLULAS B DE LA CLASIFICACIÓN DE KIEL (148). ESTOS HALLAZGOS COINCIDEN CON LOS DE (149) OTRO AUTOR DONDE, ENTRE UNA POBLACIÓN DE 44 PACIENTES CON LNH E INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC, ENCUENTRA UN 18% DE LINFOMAS MARGINALES Y OTRO 18% DE LINFOMAS CENTROFOLICULARES ENTRE LOS CUALES UN 75% Y UN 63% RESPECTIVAMENTE PRESENTABAN UNA INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC. EN OTRO TRABAJO (150), LA MAYORÍA DE LOS LNH-B TAMBIÉN ERAN DE BAJO GRADO. ENTRE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA DE CÉLULAS B, ESTOS AUTORES NO HAN ENCONTRADO LA PRESENCIA DE INFECCIÓN

POR EL VHC EN 14 PACIENTES (149). AUNQUE NO SEA UN NÚMERO GRANDE DE ENFERMOS, SÍ PUDIERA SER ORIENTATIVO DE QUE, EFECTIVAMENTE, NO EXISTE TAL ASOCIACIÓN ENTRE ESTOS DOS PROCESOS. EN ESTE CASO, LA ASOCIACIÓN ENCONTRADA EN ESTA PACIENTE SERÍA PURAMENTE CASUAL.

EN LOS PACIENTES CON CM TIPO II LLAMA LA ATENCIÓN QUE EN LA BIOPSIA HEPÁTICA Y EN LA DE MÉDULA OSEA SE PUEDEN ENCONTRAR AGREGADOS LINFOIDES DE ESTIRPE B (146), CON MORFOLOGÍA SIMILAR A LA DEL INMUNOCITOMA LINFOPLASMOCITOIDE DE LA CLASIFICACIÓN DE KIEL (148). EL FENOTIPO CELULAR ES CD19 O CD20 POSITIVO, CD5 NEGATIVO Y CON EXPRESIÓN FUERTE DE CADENA LIGERA DE SUPERFICIE, GENERALMENTE MONOCLONAL (151). ESTOS HALLAZGOS HAN HECHO PENSAR A LOS AUTORES QUE LA CM TIPO II ES UN TRASTORNO PRENEOPLÁSICO QUE PUEDE EVOLUCIONAR HACIA UN LINFOMA FRANCO, O BIEN, ES YA DE HECHO UN LNH-B DE BAJO GRADO QUE PERMANECE CONFINADO A HÍGADO, MÉDULA OSEA Y BAZO (73, 146, 147, 151).

EN LA PATOGENIA DE LA CRIOGLOBULINEMIA EXISTE UN MECANISMO DE REORDENACIÓN DE LOS GENES PRODUCTORES DE IGS CON UNA EXPANSIÓN CLONAL SIMILAR A LA QUE OCURRE EN LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS Y GAMMAPATÍAS MONOCLONALES BENIGNAS (117). EN EL CASO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC ÉSTE SERÍA RESPONSABLE DE LA ESTIMULACIÓN CRÓNICA DE

LOS LINFOCITOS B INDUCIENDO DE ESTA FORMA LA APARICIÓN DE LA CM Y POSTERIORMENTE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO.

EN NUESTRO TRABAJO NO HEMOS PODIDO COMPROBAR ESTA CADENA DE ACONTECIMIENTOS. CABRÍA ESPERAR QUE SI EL SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO ES EL ESLABÓN FINAL DE LA CADENA, ÉSTE APARECIERA SIEMPRE EN EL SENO DE UNA CRIOGLOBULINEMIA CON COMPONENTE MONOCLONAL. SIN EMBARGO, EN NUESTRA SERIE 2 DE LOS 4 PACIENTES CON LINFOMA TENÍAN CM SIN COMPONENTE DE MONOCLONALIDAD ASOCIADO. ADEMÁS, EXISTEN NUMEROSOS CASOS DE CM CON COMPONENTE MONOCLONAL QUE NO DESARROLLAN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUN DESPUÉS DE MUCHOS AÑOS DE EVOLUCIÓN.

TAMPOCO HEMOS ENCONTRADO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LINFOMA ASOCIADO Y AQUELLOS OTROS QUE NO LO TENÍAN. DE LA MISMA FORMA CABRÍA ESPERAR UN MAYOR NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEBIDAS A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS EN LOS PACIENTES CON LINFOMA SI ÉSTE FUERA EL PASO FINAL DE UNA CM.

POR OTRO LADO, LA PRESENCIA DE LINFOMA CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC NO SIEMPRE APARECE ASOCIADA A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINAS.

EN UN TRABAJO DE LUPPI Y COLS. (149), LOS AUTORES DESCRIBEN LA EXISTENCIA DE INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC EN UNA SERIE DE 40 PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN SIN QUE EXISTIERA EN ELLOS CUADRO DE CRIOGLOBULINEMIA ASOCIADA. ESTOS DATOS INDUCEN A PENSAR QUE AMBOS PROCESOS SON CONSECUENCIAS DE LA INFECCIÓN POR EL VHC Y NO EL UNO CONSECUENCIA DEL OTRO. EN ESTE SENTIDO, ESTUDIOS EXPERIMENTALES (152) HAN MOSTRADO QUE EN LOS PACIENTES CON CM TIPO II EXISTE, COMO ERA DE ESPERAR, UNA EXPANSIÓN CLONAL DE CÉLULAS B. PERO LO MAS LLAMATIVO ES QUE EN EL 24% DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VHC TAMBIÉN EXISTE DICHA EXPANSIÓN CLONAL AUNQUE NO TENGAN CM LO CUAL ESTÁ INDICANDO QUE LA EXPANSIÓN CLONAL GUARDA UNA ESTRECHA RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VHC (152).

MENCIÓN ESPECIAL MERECE EL HECHO DE LA APARICIÓN DE HEPATOCARCINOMA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC DESCRITA ANTERIORMENTE (3). EN NUESTRA SERIE PUDIMOS COMPROBAR UNA EVOLUCIÓN HACIA ESTE TIPO DE COMPLICACIÓN EN 2 PACIENTES PERO ESTE TRABAJO NO ES UN ESTUDIO DE SEGUIMIENTO Y POR LO TANTO NO PODEMOS DAR DATOS SOBRE LA PREVALENCIA REAL DE ESTA COMPLICACIÓN.

EN EL CASO DEL HEPATOCARCINOMA OCURRE ALGO SIMILAR A LO QUE SUCEDE CON LA PRESENCIA DEL LINFOMA EN LOS PACIENTES CON Y SIN CM, ES

DECIR, QUE APARECE TANTO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA (3,153) COMO EN AQUELLOS OTROS SIN EVIDENCIA DE CIRROSIS (37).

LA ASOCIACIÓN DEL VHC CON ESTOS TUMORES PONE DE MANIFIESTO SU CAPACIDAD ONCOGÉNICA PERO DADO QUE EL VHC NO ES UN VIRUS CON CAPACIDAD PARA INTRODUCIRSE EN EL GENOMA DEL HUÉSPED, DEBE HABER OTROS MECANISMOS PATOGENICOS Y/O ASOCIACIÓN CON OTRAS CARACTERÍSTICAS DEL HUESPED QUE LE CONFIERAN SU CAPACIDAD ONCOGÉNICA (150).

EN UN PACIENTE CON LINFOMA DE PARÓTIDA Y CON SS ASOCIADO, (122), SE HA ENCONTRADO POR HIBRIDACIÓN " IN SITU " Y TÉCNICAS DE INMUNOHISTOQUÍMICA QUE EL VHC SE LOCALIZA EN LAS CÉLULAS DE LOS ACINIS Y CONDUCTOS GLANDULARES Y NO EN LAS CÉLULAS INFILTRANTES LINFOCITARIAS. ESTO SUPONE UNA NUEVA VÍA PARA PENSAR QUE EN LA PATOGENIA DE LOS SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS, LA ESTIMULACIÓN ANTIGÉNICA CRÓNICA POR UN VIRUS PUEDE SER DETERMINANTE A LA HORA DE LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS B SIN QUE SEA NECESARIA LA INFECCIÓN DIRECTA DEL LINFOCITO B (122). EN ESTE SENTIDO, SE CONOCE DESDE HACE TIEMPO LA APARICIÓN DE SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS EN PACIENTES CON SS (KASSAN 1978) Y UNA, CADA VEZ MAYOR IMPLICACIÓN DE LAS INFECCIONES VIRALES EN LA ETIOLOGÍA DEL SS (154). OTROS TIPOS DE TUMORES GLANDULARES PODRÍAN TENER TAMBIÉN RELACIÓN CON

LA PRESENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHC. ESTE ASPECTO CREEMOS QUE ES MUY INTERESANTE Y QUE DEBERÍA SER ESTUDIADO EN EL FUTURO.

EN RESUMEN, EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EXISTE UNA MAYOR PREDISPOSICIÓN AL DESARROLLO DE UN LNH-B Y ÉSTE FRECUENTEMENTE ES DEL TIPO MALT Y FOLICULARES CENTROCÍTICO CENTROBLÁSTICOS DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD. NO OBSTANTE, SE REQUIEREN OTROS ESTUDIOS CON UN MAYOR NÚMERO DE PACIENTES PARA CONFIRMAR ESTA APARENTE ASOCIACIÓN Y PODER VALORAR LA RESPUESTA DE ESTOS LNH-B AL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA.

#### 1) MANIFESTACIONES ARTICULARES Y TRATAMIENTO CON INTERFERON ALFA

EN EL MOMENTO ACTUAL EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA ES EL MAS EFICAZ EN EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR VHC. EN CERCA DEL 40% DE LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA REDUCE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS, MANTENIENDO UNA RESPUESTA SOSTENIDA EN EL 20% DE ELLOS. ESTE EFECTO TERAPEÚTICO POSITIVO TAMBIÉN SE ACOMPAÑA DE UNA MEJORÍA EN LAS LESIONES HISTOLÓGICAS PRESENTES EN LA BIOPSIA HEPÁTICA (155-157). TAMBIÉN PRODUCE UNA MEJORÍA IMPORTANTE EN LA CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA MEJORANDO LAS LESIONES PURPÚRICAS, LAS ÚLCERAS CUTÁNEAS Y LA NEFROPATÍA ASOCIADA EN ESTOS ENFERMOS (157).

LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA SON FUNDAMENTALMENTE FATIGA, FIEBRE, MIALGIAS, ARTRALGIAS Y CEFALÉAS. ÉSTAS ALTERACIONES SON MUY FRECUENTES PERO EN GENERAL SON TRANSITORIAS Y REVERSIBLES CUANDO SE SUSPENDE EL TRATAMIENTO (158).

ENTRE LOS PACIENTES TRATADOS DE NUESTRO TRABAJO, ESTOS EFECTOS SECUNDARIOS HAN SIDO EFECTIVAMENTE MUY FRECUENTES, APARECIENDO "DE NOVO" EN EL 30% DE ELLOS Y AGRAVÁNDOSE EN OTRO 20%. EL CUADRO FUNDAMENTAL HA CONSISTIDO EN ARTRALGIAS Y MIALGIAS, EN RELACIÓN CON LA INYECCIÓN DE IFN-ALFA Y CON UNA DURACIÓN Y SEVERIDAD VARIABLES DE UNO A OTRO PACIENTE. ALGUNOS AUTORES HAN PODIDO INCLUSO CONSTATAR LA APARICIÓN DE CUADROS COMPLETOS DE FM EN ENFERMOS TRATADOS CON IFN-ALFA (108).

SE HA DESCRITO TAMBIÉN LA APARICIÓN DE NUEVOS CASOS DE PROCESOS AUTOINMUNES QUE VAN DESDE LA PRESENCIA DE AUTOANTICUERPOS SIN NINGÚN SIGNIFICADO CLÍNICO (60) HASTA LA APARICIÓN DE ENFERMEDADES TIPO LES (60,159-161), ARTRITIS REUMATOIDE (159,162,163), ARTROPATÍA PSORIÁSICA (164,165), VASCULITIS LEUCOCITOCILÁSTICA (60), TIROIDITIS (60,159,163), TROMBOPENIA (166), ANEMIA HEMOLÍTICA (163-167) Y PSORIASIS CUTÁNEO (163,164,168). LA PRESENCIA DE FENÓMENOS AUTOINMUNES EN PACIENTES TRATADOS CON IFN ALFA ES ALTA PUDIENDO OCURRIR

HASTA EN EL 19% DE LOS PACIENTES (60). EN ALGUNOS ENFERMOS CON PSORIASIS CUTÁNEO, EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA INDUJO LA APARICIÓN DE ARTRITIS EN PACIENTES PREVIAMENTE ASINTOMÁTICOS DESDE EL PUNTO DE VISTA ARTICULAR (164). ESTE FUÉ EL CASO DE UNO DE NUESTROS ENFERMOS CON PSORIASIS QUE TRAS EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA DESARROLLÓ UN CUADRO DE OLIGOARTRITIS EN PEQUEÑAS ARTICULACIONES DE LAS MANOS, SIMILAR AL QUE SE PUEDE OBSERVAR EN ALGUNOS PACIENTES CON ARTROPATÍA PSORIÁSICA. EN ESTE PACIENTE EL CUADRO PERSISTÍA 1 AÑO MÁS TARDE DE HABER SUSPENDIDO EL TRATAMIENTO.

A PESAR DE LA APARICIÓN DE NUEVOS CASOS DE LES Y DE OTROS FENÓMENOS AUTOINMUNES DESCRITOS EN PACIENTES TRATADOS CON IFN-ALFA, ENTRE NUESTROS PACIENTES NO HEMOS ENCONTRADO NINGUNO.

EN UN CASO DE AR Y HEPATOPATÍA POR VHC QUE TUVIMOS OCASIÓN DE TRATAR CON IFN-ALFA SE PRODUJO UN AGRAVAMIENTO DE LA CLÍNICA INFLAMATORIA ARTICULAR COMENZANDO LA PACIENTE CON UN NUEVO BROTE DE LA ENFERMEDAD QUE PRECISÓ TRATAMIENTO ESTEROIDEO DURANTE VARIOS MESES (144). OTROS AUTORES QUE HAN TENIDO LA OCASIÓN DE TRATAR PACIENTES CON AR Y HEPATOPATÍA CRÓNICA POR EL VHC HAN PODIDO COMPROBAR CÓMO EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA PRODUCE UN AGRAVAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS

INFLAMATORIOS ARTICULARES SIMILAR AL DE NUESTRA ENFERMA (169).

LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DEL INTERFERÓN SON MÚLTIPLES HABIÉNDOSE COMPROBADO EFECTOS ANTITUMORALES, ANTIVIRALES, ANTIBACTERIANOS Y ANTIPARASITARIOS. EN LA CLÍNICA, EN LA ACTUALIDAD SE ESTÁN UTILIZANDO CON ÉXITO POR SUS EFECTOS ANTITUMORALES Y ANTIVIRALES (59).

EL MECANISMO DE ACCIÓN ANTIVIRAL EN EL CASO DE LA INFECCIÓN POR EL VHC PARECE SER QUE ES A TRAVÉS DE AUMENTAR LA ACTIVIDAD DEL SISTEMA ENZIMÁTICO 2'5' A SINTETASA CON LA CONSIGUIENTE DEGRADACIÓN DEL RNA VIRAL. EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA PRODUCE UNOS NIVELES DE VIREMIA SIGNIFICATIVAMENTE MENORES EN AQUELLOS PACIENTES QUE RESPONDEN FAVORABLEMENTE AL TRATAMIENTO (170).

LA PATOGENIA DE ESTAS ALTERACIONES AUTOINMUNES ES DESCONOCIDA PERO SE POSTULA QUE EL IFN-ALFA, A TRAVÉS DE SU CAPACIDAD PARA AUMENTAR LA EXPRESIÓN DE LAS MOLÉCULAS TIPO II DEL SISTEMA HLA EN LAS CÉLULAS MONONUCLEARES Y LA PRODUCCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS POR LOS LINFOCITOS B, INDUCIRÍA LA APARICIÓN DE ESTAS ALTERACIONES AUTOINMUNES EN PACIENTES PREVIAMENTE PREDISPUUESTOS (60). DEBIDO A QUE EN LA AR Y EN LA MAYORÍA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS EXISTE UNA OBVIA PREDISPOSICIÓN A LAS ALTERACIONES AUTOINMUNES, CREEMOS QUE EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA DEBE

INSTAURARSE CON MUCHO CUIDADO Y CON UNA ESTRECHA VIGILANCIA CLÍNICA Y ANALÍTICA DEL PACIENTE.

OTROS TRATAMIENTOS SE ENCUENTRAN EN LA ACTUALIDAD EN FASE EXPERIMENTAL Y ALGUNOS OTROS, COMO LOS ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES, QUE YA HAN SIDO PROBADOS, NO HAN MOSTRADO SER EFICACES. INCLUSO SE HA PODIDO COMPROBAR COMO LOS ESTEROIDES AUMENTAN LA VIREMIA, A PESAR DE MEJORAR LOS NIVELES DE AMINOTRANSFERASAS (170), Y LOS INMUNOSUPRESORES COMO LA CICLOFOSFAMIDA TAMBIÉN AUMENTAN LA CANTIDAD DETECTABLE DE ARN DEL VHC, AUNQUE NO SE HA RELACIONADO CON EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA. CON ESTE ÚLTIMO TRATAMIENTO INCLUSO SE HA COMPROBADO QUE MEJORA LA FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES CON GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA ASOCIADA A LA PRESENCIA DE CM A PESAR DE AUMENTAR SIGNIFICATIVAMENTE LA CARGA VIRAL (143). LA TERAPIA COMBINADA A BASE DE IFN-ALFA, OTRAS CITOCINAS, COMO EL FACTOR DE ESTIMULACIÓN DE LAS COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACRÓFAGOS, Y ANTIVIRALES DE SÍNTESIS, COMO LA RIBAVIRINA, PERMITEN AUMENTAR EL PORCENTAJE DE PACIENTES RESPONDEDORES MEJORANDO LAS EXPECTATIVAS DE TRATAMIENTO EN EL FUTURO (171).

### J) OTRA PATOLOGÍA ASOCIADA

SE HA ENCONTRADO TAMBIÉN UNA RELACIÓN ENTRE PATOLOGÍA TIROIDEA Y PRESENCIA DEL VHC (172). EN PACIENTES CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO SE HA ENCONTRADO LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC EN EL 7% DE ELLOS (173). TAMBIÉN SE HA ENCONTRADO LA PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (ANTI-TIROGLOBULINA Y ANTI-MICROSOMALES) EN ALREDEDOR DEL 10% DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC, EN AUSENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS (6, 174).

ENTRE NUESTROS PACIENTES, LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS TIROIDEAS FUE MUY ESCASA. SE DETECTÓ UN CUADRO DE HIPOTIROIDISMO CON ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS EN UN PACIENTE Y OTRA PACIENTE CON AR HABÍA SIDO DIAGNOSTICADA PREVIAMENTE DE TIROIDITIS AUTOINMUNE. NO OBSTANTE, EN NUESTRO TRABAJO SÓLO SE HA VALORADO LA PRESENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS SUGESTIVAS DE ENFERMEDAD TIROIDEA Y NO SE HA HECHO UNA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE ANTICUERPOS O BIOPSIA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA.

EN CUALQUIER CASO PARECE QUE LA CLÍNICA NO ES EXCESIVAMENTE LLAMATIVA Y EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS SE TRATA MAS DE UN CUADRO LATENTE. EN OCASIONES EL TRATAMIENTO CON IFN-ALFA EN ESTOS ENFERMOS DESENCADENA LA APARICIÓN DE CUADROS CLÍNICOS DE HIPERTIROIDISMO, HIPOTIROIDISMO E

INCLUSO TIROIDITIS CON FORMACIÓN DE ANTICUERPOS (175).

EXISTE MUY POCOS ANTECEDENTES SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR EL VHC Y EL LES, CON TAN SOLO UNA PUBLICACIÓN EN LA QUE ENCUENTRAN UNA PREVALENCIA SIMILAR A LA ENCONTRADA ENTRE NUESTROS PACIENTES, PRÓXIMA AL 3.5% (176). SIN EMBARGO, LLAMA LA ATENCIÓN QUE EN LOS ENFERMOS TRATADOS CON IFN SE PRODUZCAN ALGUNOS CASOS DE LES COMO HEMOS SEÑALADO ANTES. EN NUESTRO TRABAJO HEMOS ENCONTRADO 2 PACIENTES CON LES E INFECCIÓN POR EL VHC PERO LA PREVALENCIA NO ERA SIGNIFICATIVAMENTE DISTINTA DE LA ENCONTRADA ENTRE LA POBLACIÓN DE DONANTES.

TAMBIÉN EXISTE ALGÚN CASO PUBLICADO DE ASOCIACIÓN DEL VHC CON CUADRO DE DERMATO/POLIMIOSITIS. EN UN TRABAJO DE NISHIKAI Y COLS. (177), LOS AUTORES COMUNICAN ESTA ASOCIACIÓN PERO NO EL VÍNCULO ENTRE LAS DOS ENFERMEDADES PUDIENDO CORRESPONDER MAS A UNA COINCIDENCIA. SIN EMBARGO, LOS MISMOS AUTORES ENCUENTRAN CASI UN 11% DE SEROLOGÍA POSITIVA PARA EL VHC ENTRE UNA POBLACIÓN DE 28 DM (3/28), AUNQUE ES LA ÚNICA PUBLICACIÓN AL RESPECTO.

SE HA DESCRITO TAMBIÉN LA ASOCIACIÓN ENTRE POLIMIOSITIS Y

FIBROSIS PULMONAR EN 2 PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC Y LOS AUTORES PIENSAN QUE PUEDE CORRESPONDERSE CON UN NUEVO SÍNDROME (178, 179). NOSOTROS NO HEMOS TENIDO LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR ESTAS ASOCIACIONES.

#### K) HIPÓTESIS SOBRE LA PATOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES AUTOINMUNES

EN LA ACTUALIDAD NO SE CONOCE CON EXACTITUD EL MECANISMO PATOGENICO POR EL CUAL EL VHC PUEDE PRODUCIR LAS ALTERACIONES AUTOINMUNES DESCRITAS.

EXISTEN NUMEROSOS MECANISMOS POR LOS CUALES UNA INFECCIÓN VÍRICA CRÓNICA PUEDE INDUCIR LA APARICIÓN DE AUTOINMUNIDAD (180, 181) Y EN EL CASO CONCRETO DEL VHC HAY DATOS PARA PENSAR QUE VARIOS DE ESTOS MECANISMOS PUEDAN ESTAR ACTUANDO CONJUNTAMENTE.

EN PRIMER LUGAR ESTARÍA LA ACCIÓN CITOPÁTICA DIRECTA DEL VIRUS

COMO SEGURAMENTE OCURRE CON LOS HEPATOCITOS EN DONDE SE HA DEMOSTRADO EL VHC LOCALIZADO EN EL CITOPLASMA DE ESTAS CÉLULAS (58). PERO SE HA VISTO QUE EL VHC NO SOLO INFECTA HEPATOCITOS SINO QUE TAMBIÉN TIENE CAPACIDAD PARA INFECTAR CÉLULAS MONONUCLEARES DEL SISTEMA INMUNE COMO LINFOCITOS Y MACRÓFAGOS (6,55,62,63). ESTA INFECCIÓN PRODUCIRÍA ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN CELULAR, COMO POR EJEMPLO LA EXPANSIÓN CLONAL DE CÉLULAS B QUE HA SIDO DEMOSTRADA EN ESTOS PACIENTES, CON LA SUBSIGUIENTE FORMACIÓN DE AUTOANTICUERPOS (152). POR OTRA PARTE LA INFECCIÓN DE LAS CÉLULAS T ALTERARÍA LAS IMPORTANTES FUNCIONES INMUNOREGULATORAS QUE TIENEN COMO PUEDAN SER LAS ACCIONES SUPRESORAS, "HELPER" O CITOTÓXICAS (182).

LA PRODUCCIÓN DE CITOCINAS, BIEN DE UNA FORMA NATURAL COMO CONSECUENCIA DE LA RESPUESTA INMUNE NORMAL ANTE UNA INFECCIÓN, O BIEN COMO CONSECUENCIA DE UNA FUNCIÓN ANÓMALA DE LA CÉLULA INMUNOLÓGICA INFECTADA, PUEDE TENER UN PAPEL MUY IMPORTANTE EN LA GÉNESIS DE LAS ALTERACIONES AUTOINMUNES. LA PRODUCCIÓN DE INTERFERONES Y DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF-ALFA) PARECEN TENER PAPELES ANTAGÓNICOS EN LA GÉNESIS DE LAS MANIFESTACIONES AUTOINMUNES, PARTICULARMENTE EN LOS PACIENTES CON AR (183). EN ESTE SENTIDO SE HA PODIDO COMPROBAR CÓMO EXISTEN NIVELES ELEVADOS DE IFN GAMMA EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN

ACTIVA POR EL VCH (184). EN ESTA MISMA LÍNEA ESTÁ EL HECHO DE HABER ENCONTRADO ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y MANIFESTACIONES REUMÁTICAS Y DE LABORATORIO EN SUJETOS TRATADOS CON IFN-ALFA (60, 163). EL MECANISMO POR EL CUAL EL IFN PUEDE PRODUCIR ESTE TIPO DE MANIFESTACIONES ES A TRAVÉS DE SU CAPACIDAD PARA AUMENTAR LA EXPRESIÓN DE DETERMINADOS ANTÍGENOS DE SUPERFICIE EN LAS CÉLULAS LINFOCITARIAS Y EL AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE IGS POR LAS CÉLULAS B (60).

OTROS AUTORES EN NUESTRO PAÍS (185), HAN ENCONTRADO NIVELES ELEVADOS DE TNF-ALFA EN TODOS LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC, INCLUSO AQUELLOS PACIENTES CON UNA REMISIÓN MANTENIDA DE LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS HEPÁTICOS, NO ENCONTRANDO CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE TNF-ALFA Y LA ENFERMEDAD HEPÁTICA. ESTOS HALLAZGOS INDICAN QUE LA PRODUCCIÓN DE TNF-ALFA ESTÁ DIRECTAMENTE RELACIONADA CON LA PRESENCIA DEL VHC EN LA CÉLULA ABRIENDO NUMEROSAS POSIBILIDADES PARA EXPLICAR LA CLÍNICA AUTOINMUNE QUE SE OBSERVA EN ESTOS PACIENTES.

TAMBIÉN SE HA ENCONTRADO UN AUMENTO DE LA EXPRESIÓN DE LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LOS LINFOCITOS DE LA POBLACIÓN INFILTRANTE DEL HIGADO EN LOS PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA POR EL VHC (186). ESTE HALLAZGO SUGIERE QUE LA LESIÓN HEPÁTICA PROBABLEMENTE ESTÉ MEDIADA POR

MECANISMO AUTOINMUNE.

OTRA POSIBILIDAD PARA EXPLICAR LAS MANIFESTACIONES AUTOINMUNES EN ESTOS ENFERMOS SERÍA A TRAVÉS DE LOS EFECTOS PERJUDICIALES QUE PUEDEN TENER LOS ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA EL VHC MEDIANTE EL FENÓMENO DEL MIMETISMO MOLECULAR. SE HA DESCUBIERTO QUE ALGUNOS DE LOS EPÍTOPOS DEL VHC, COMO EL ANTÍGENO DENOMINADO GOR, PRESENTAN REACCIÓN CRUZADA CON OTROS EPÍTOPOS DEL HUÉSPED, PRODUCIÉNDOSE ASÍ REACCIONES CRUZADAS AUTOINMUNES (187). TAMBIÉN LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES, PRINCIPALMENTE EN LOS ANTICUERPOS CON ACTIVIDAD FACTOR REUMATOIDE Y EN LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINAS, TIENEN UN INDISCUTIBLE PAPEL EN LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE ESTOS ENFERMOS (145)

POR ÚLTIMO, LOS CAMBIOS ANTIGÉNICOS INDUCIDOS EN LAS CÉLULAS INFECTADAS POR EL VIRUS PUEDEN TAMBIÉN DESENCADENAR LA APARICIÓN DE AUTOINMUNIDAD. EL EFECTO CITOPÁTICO SOBRE LOS HEPATOCITOS PUEDE ESTAR MEDIADO DIRECTAMENTE POR EL PROPIO VIRUS, PERO TAMBIÉN PUEDE SER UN EFECTO INDIRECTO AL MODIFICAR EL VIRUS LOS ANTÍGENOS DE SUPERFICIE DE ESTAS CÉLULAS, QUE A CONTINUACIÓN SE HACEN IRRECONOCIBLES POR EL SISTEMA INMUNE DEL PROPIO HUÉSPED DESENCADENANDO UNA REACCIÓN AUTOINMUNE (188).

LAS INFECCIONES EN GENERAL SE HAN CONSIDERADO SIEMPRE COMO FACTORES DESENCADENANTES DE LA APARICIÓN DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES O DE EXACERBACIÓN DE CUADROS CLÍNICOS PREVIAMENTE EXISTENTES EN ENFERMOS GENÉTICAMENTE PREDISPUESTOS (181). EN ESTE SENTIDO, AUNQUE NUNCA SE HA IDENTIFICADO CON CLARIDAD LA EXISTENCIA DE UNA INFECCIÓN VIRAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES, EXISTEN NUMEROSOS INDICIOS DE QUE LOS VIRUS TIENEN UN PAPEL PROTAGONISTA EN ESTAS ENFERMEDADES (180).

A LO LARGO DE NUESTRO TRABAJO HEMOS PODIDO COMPROBAR COMO UNA FORMA BASTANTE FRECUENTE DE ACTUACIÓN DEL VHC ES DESENCADENANDO LA APARICIÓN DE SÍNTOMAS CLÍNICOS Y ALTERACIONES AUTOINMUNES EN SUJETOS PREDISPUESTOS. INCLUSO EN EL CASO DE LAS NEOPLASIAS RELACIONADAS CON EL VHC, PARECE FUNCIONAR UN MECANISMO SIMILAR (150). EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC QUE PRESENTAN CLÍNICA DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE SE HA COMPROBADO QUE EXISTE UN NÚMERO SIGNIFICATIVAMENTE MAS ELEVADO DE PORTADORES DEL ANTÍGENO HLA-DR4 (28), CONSIDERADO COMO PROCLIVE A LA APARICIÓN DE FENÓMENOS AUTOINMUNES.

# VIII. CONCLUSIONES

- 1.- EN PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC EXISTEN UN CONSIDERABLE NÚMERO DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS REUMATOLÓGICAS Y/O AUTOINMUNES QUE SE PUEDEN OBSERVAR EN CASI EL 70% DE LOS PACIENTES, SIENDO LAS ARTRALGIAS GENERALIZADAS, FIBROMIALGIA, S. DE SJÖGREN Y ARTRITIS LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS COMUNES EN ESTOS PACIENTES. ALTERACIONES ANALÍTICAS DE AUTOINMUNIDAD SE OBSERVARON EN MÁS DEL 50% DE LOS PACIENTES.
  
- 2.- EN PACIENTES NO SELECCIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE FIBROMIALGIA, EXISTE UNA PREVALENCIA DE INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC

DEL 15%, SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EN OTRAS POBLACIONES CONTROL. LA INFECCIÓN POR EL VHC ES ASINTOMÁTICA, DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LA HEPATOPATIA, EN EL 50% DE LOS PACIENTES CON FIBROMIALGIA E INFECCIÓN POR EL VHC. LA PRESENCIA DE FIBROMIALGIA NO PARECE ESTAR RELACIONADA CON LA GRAVEDAD DE LA HEPATOPATIA NI CON LA EXISTENCIA DE ALTERACIONES ANALÍTICAS AUTOINMUNES.

- 3.- LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC SE ACOMPAÑA DE UN CUADRO CLÍNICO CARACTERÍSTICOS DE S. DE SJÖGREN DE INTENSIDAD LEVE EN EL 19 % DE LOS PACIENTES. LAS ALTERACIONES AUTOINMUNES PRESENTES EN LOS PACIENTES CON S. DE SJÖGREN SE RELACIONAN CON LA PRESENCIA DEL VHC MÁS QUE CON EL PROPIO S. DE SJÖGREN.
  
- 4.- EN LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EXISTE UNA PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC DE APROXIMADAMENTE UN 7%, SIGNIFICATIVAMENTE MAYOR QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL. SIN EMBARGO, LA TASA DE INFECCIÓN ACTIVA ENTRE ESTOS PACIENTES ES SIGNIFICATIVAMENTE MENOR QUE LA ENCONTRADA EN OTRAS POBLACIONES NO SELECCIONADAS. EL CUADRO CLÍNICO DE ARTRITIS REUMATOIDE QUE PRESENTAN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA POR EL VHC ES INDISTINGUIBLE DEL RESTO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE.

- 5.- NO PARECE EXISTIR UN CUADRO INFLAMATORIO ARTICULAR CON CARACTERÍSTICAS PROPIAS DIFERENCIALES ASOCIADO A LA INFECCIÓN POR EL VHC. LA INFECCIÓN POR EL VHC PROBABLEMENTE DESENCADENA LA APARICIÓN DE CUADROS INFLAMATORIOS ARTICULARES EN PACIENTES PREVIAMENTE PREDISPUUESTOS A PADECERLOS.
- 6.- NO SE HA ENCONTRADO UNA MAYOR PREVALENCIA DE ANTICUERPOS FRENTE AL VHC ENTRE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.
- 7.- EL CUADRO DE PÚRPURA SE HA ENCONTRADO EN EL 10% DE LOS PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC Y FRECUENTEMENTE ASOCIADO CON LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA EN SANGRE. EL CUADRO DE PÚRPURA SE HA ENCONTRADO SÓLO EN EL 24% DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA. CLÍNICAMENTE SE CORRESPONDE CON UNA PÚRPURA PALPABLE EN LA MITAD APROXIMADAMENTE DE LOS CASOS Y CON UNA PÚRPURA NO ELEVADA EN EL RESTO DE LOS PACIENTES.
- 8.- LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA SE DETECTA HASTA EN EL 25% DE LOS PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN POR EL VHC. EXISTEN DIFERENCIAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS SIGNIFICATIVAS EN LOS PACIENTES

CON CRIOGLOBULINEMIA, DE TAL SUERTE QUE LAS ARTRALGIAS Y LA DEBILIDAD MUSCULAR, CONSIDERADAS COMO PARTE DE LA TRIADA CLÁSICA DE LOS PACIENTES CON CRIOGLOBULINEMIA, NO PARECE ESTAR ASOCIADA A LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA SI NO A LA EXISTENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. NO EXISTE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA Y LA EDAD, SEXO, TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, HEPATOPATIA Y FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS EN LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC.

9.- ALGÚN GRADO DE AFECTACIÓN RENAL EXISTE EN MENOS DEL 10% DE LOS PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN POR VHC. GENERALMENTE ES DE ESCASA INTENSIDAD Y CASI SIEMPRE ASOCIADA CON LA PRESENCIA DE CRIOGLOBULINEMIA.

10.- EXISTE UNA PREVALENCIA DEL 2.7% DE LINFOMAS DEL TIPO NO HODGKINIANOS DE CÉLULAS B EN LOS PACIENTES NO SELECCIONADOS CON INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC. EL TIPO DE LINFOMA ASOCIADO SE CORRESPONDE CON UN LINFOMA DE BAJO GRADO, FUNDAMENTALMENTE DE LA ZONA MARGINAL. LA APARICIÓN DEL LINFOMA NO SE RELACIONA CON UNA PEOR EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VHC. NO EXISTEN FACTORES PREDISPONENTES O CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS O DEMOGRÁFICAS ESPECÍFICAS EN LOS PACIENTES QUE DESARROLLAN LINFOMA.

---

11.- EL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA DESENCADENA LA APARICIÓN DE MANIFESTACIONES REUMÁTICAS, FUNDAMENTALMENTE ARTRALGIAS Y MIALGIAS, EN EL 33% DE LOS PACIENTES TRATADOS. EN LOS PACIENTES CON PATOLOGIA PREVIA DEL TIPO AUTOINMUNE, EL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA PUEDE DESENCADENAR CUADROS CLÍNICOS DE MAYOR GRAVEDAD.

# IX. BIBLIOGRAFIA

- 1- CHOO QL, KUO G, WEINER AJ, OVERBY LR, BRADLEY DW, HOUGHTON M. ISOLATION OF A cDNA CLONE DERIVED FROM BLOOD-BORNE NON-A, NON-B VIRAL HEPATITIS GENOME. SCIENCE 1989;244:359-362.
- 2- CHOO QL, WEINER AJ, OVERBY LR, KUO G, HOUGHTON M, BRADLEY DW. HEPATITIS C VIRUS: THE MAJOR CAUSATIVE AGENT OF VIRAL NON-A NON-B HEPATITIS. BR MED BULL 1990;46:423-441.
3. BRUIX J, BARRERA JM, CALVET X, ET AL. PREVALENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN SPANISH PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA AND HEPATIC CIRRHOSIS. LANCET 1989;2:1004.
- 4- ALTER MJ, MARGOLIS HS, KRAWCZYNSKI K, JUDSON FN, MARES A, ALEXANDER WJ ET AL. THE NATURAL HISTORY OF COMMUNITY ACQUIRED HEPATITIS C IN THE UNITED STATES. N ENG J MED 1992;327:1899-1905.
- 5- ZIGNEGÒ AL, MACCHIA D, MONTI M, THIERS V, MAZZETTI M, FOSCHI M. ET AL. INFECTION OF PERIPHERAL MONONUCLEAR BLOOD CELLS BY HEPATITIS C VIRUS. J HEPATOL 1992;15:382-385.
- 6- PAWLOTSKY JM, BEN YAHIA M, ANDRÉ C, VOISIN MC, INTRATOR L, ROUBOT-ZORAVAL F, ET AL. IMMUNOLOGICAL DISORDERS IN C VIRUS CHRONIC ACTIVE HEPATITIS: A PROSPECTIVE CASE CONTROL STUDY. HEPATOLOGY 1994;19:841-848.

- 7- PAWLITSKY JM, ROUDOT-THORAVAL F, SIMMONDS P, MELLOR J, BEN YAHIA MB, ANDRÉ C ET AL. EXTRAHEPATIC IMMUNOLOGICAL MANIFESTATIONS IN CHRONIC HEPATITIS C AND HEPATITIS C VIRUS SEROTYPES. ANN INTERN MED 1995;122:169-173.
- 8- PASCUAL M, PERRIN L, GIOSTRA E, SCHIFFERLI JA. HEPATITIS C VIRUS IN PATIENT WITH CRYOGLOBULINEMIA TYPE II. J INFECT DIS 1990;162:569-570.
- 9- ARRIBAS JR, BARBADO FJ, ZAPICO R, ET AL. ASSOCIATION BETWEEN HEPATITIS C VIRUS AND MYXED CRYOGLOBULINEMIA. REV INFECT DIS 1991;213:770-771.
- 10- FERRI C, GRECO F, LONGOMBARDO G, PALLA P, MORETTI A, MARZO E, FOSELLA PV, PASER G, BOMBARDIERI S. ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH MIXED CRYOGLOBULINEMIA. ARTHRITIS RHEUM 1991;34:1606-1610.
- 11- AGNELLO V, CHUNG RT, KAPLAN LM. A ROLE FOR HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN TYPE II CRYOGLOBULINEMIA. N ENG J MED 1992;327:1490-1495.
- 12- MISIANI R, BELLAVITA P, FENILI D, BORELLI G, MARCHESI D, MASSAZZA M, ET AL. HEPATITIS VIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ESSENTIAL MIXED CRYOGLOBULINEMIA. ANN INTERN MED 1992;117:573-577.
- 13- CACOUB P, LUNEL F, MUSSET L, OPOOLON P, PIETTE JC. HEPATITIS C VIRUS AND CRYOGLOBULINEMIA. NEW ENG J MED 1993;328:1121-1122.

- 14- GOREVIC PD, KASSAB HJ, LEVO Y, KOHN R, MELTZER M, PROSE P, FRANKLIN EC. MIXED CRYOGLOBULINEMIA: CLINICAL ASPECTS AND LONG TERM FOLLOW-UP OF 40 PATIENTS. AM J MED 1980;69:287-308.
  
- 15- HADDAD J, DENY P, MUNZ-GOTHEIL C, AMBROSINI JC, TRINCHET JC, PATERON D, ET AL. LYMPHOCYTIC SYALADENITIS OF SJÖGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS LIVER DISEASE. LANCET 1992;339:321-323.
  
- 16- ALMAZIO P, PROVENZANO G, SCIMEMI M, CASCIO G., CRAXI A., PEGLIARO ET AL. HEPATITIS C VIRUS AND SJÖGREN'S SYNDROME. LANCET 1992;339:989-990.
  
- 17- MARIETTE X, ZERBIB M, JACCARD A, SCHENMETZLER C, DANON F, CAUVEL JP. HEPATITIS C VIRUS AND SJÖGREN'S SYNDROME. ARTHRITIS RHEUM 1993;36:280-281.
  
- 18- JORGENSEN C, LEGOUFFE MC, PERNEY P, COSTE J, TISSOT B, SEGARRA C, ET AL. SICCA SYNDROME ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. ARTHRITIS RHEUM 1996;39:1166-1171.
  
- 19- CARSON CW, CONN DL, CZAJA AJ, WRIGHT TL, BRECHER ME. FREQUENCY AND SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN POLYARTERITIS NODOSA. J RHEUMATOL 1993;20:304-309.
  
- 20- YAMABE H, FUKUSHI K, OSHAWA H, MIYATA M, INUMA H, SASAKI T, ET AL. HEPATITIS C VIRUS INFECTION MAY BE AN IMPORTANT CAUSE OF

- MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS IN JAPAN (RESUMEN). J AM SOC NEPHROL 1993;4:291.
- 21- JOHNSON RJ, GRETCH DR, YAMABE H, HART J, BACCHI CE, HARTWELL P, ET AL. MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. N ENG J MED 1993;328:465-470.
- 22- JOHNSON RJ, WILLSON R, YAMABE H, COUSER W, ALPERS CE, WENER MH, ET AL. RENAL MANIFESTATIONS OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION. KIDNEY INT 1994;46:1255-1263.
- 23- NAGAMINE T, OHTUKA T, TAKEHARA K, ARAI T, TAKAGI H. AND MORI M. THROMBOCYTOPENIA ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRAL INFECTION. JOURNAL OF HEPATOLOGY 1996;24:135-140.
- 24- PAWLOSTKY JM, BOUVIER M, FROMONT P, ET AL. HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND THROMBOCYTOPENIC PURPURA. J HEPATOL 1995;23:635-639.
- 25- DONAHUE D, SMITH L, LUTTIG B, MANNS M, BONKOVSKY H. HIGH PREVALENCE OF MARKERS OF AUTOIMMINITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. HEPATOLOGY 1993;18 (Pt2):84A.
- 26- PARIENTE D, MARCELLI C, BOUSSAGOL B, ET AL. RHEUMATOLOGIC MANIFESTATIONS AND HEPATITIS C VIRUS INFECTION. PREVALENCE AND SIGNIFICANCE. ARTHRITIS RHEUM 1994;37:S233.

- 27- GARCÍA MONFORTE A, ROMERO M, DE DIEGO A. AND RIVERA J. RHEUMATIC AND AUTOIMMUNE MANIFESTATIONS IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION. 59TH ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, SAN FRANCISCO. ARTHRITIS AND RHEUMATISME, 1985;38:S286.
- 28- CZAJA AJ, CARPENTER HA, SANTRACH PJ, MOORE SB. IMMUNOLOGIC FEATURES AND HLA ASSOCIATIONS IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS. GASTROENTEROLOGY 1995;108:157-164.
- 29- CLIFFORD BD, DONAHUE D, SMITH L, CABLE E, LUTTIG B, MANSS M AND BONKOVSKY HL. HIGH PREVALENCE OF SEROLOGICAL MARKERS OF AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. HEPATOLOGY 1995;21:613-619.
- 30- FONG TL, SHINDO M, FEINSTONE FM, HOFNAGLE JH, DI BISCEGLIE AM. DETECTION OF REPLICATIVE INTERMEDIATES OF VIRAL RNA IN LIVER AND SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C. J CLIN INVEST 1991;88:1058-1060.
- 31- VAN DER POEL CL, CUYPERS HT, REESINK HW. HEPATITIS C VIRUS SIX YEARS ON. LANCET 1994;344.1475-1479.
32. BUKH J, MILLER RH, PURCELL RH. BIOLOGY AND GENETIC HETEROGENEITY OF HEPATITIS C VIRUS CLIN EXP RHEUMATOL 1995;13(supl. 13)S3-S7.
- 33- SIMMONDS P, HOLMES EC, CHA TA, CHAN SW, MCOMISH F, IRVINE B, BEALLE

- E, YAP PL, KOLBERG J, URDEA MS. CLASSIFICATION OF HEPATITIS C VIRUS INTO SIX MAJOR GENOTYPES AND A SERIES OF SUBTYPES BY PHYLOGENETIC ANALYSIS OF THE NS-5 REGION. J GEN VIROL 1993;74:2391-2399.
- 34- SIMMONDS P, ALBERTI A, ALTER HJ, BONINO F, BRADLET DW, BRÉCHOT C, ET AL. A PROPOSED SYSTEM FOR THE NOMENCLATURE OF HEPATITIS C VIRAL GENOTYPES. HEPATOLOGY 1994;19:1321-1324.
- 35- DUSHEIKO G, SCHMILOVITZ-WEISS H, BROWN D, MCOMISH F, YAP PL, SHERLOCK S, MCINTYRE N ET AL. HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES: AN INVESTIGATION OF TYPE-SPECIFIC DIFFERENCES IN GEOGRAPHIC ORIGIN AND DISEASE. HEPATOLOGY 1994;19:13-18.
36. OKAMOTO H, SUGIYAMA Y, OKADA S, KURAI K, AKAHANE Y, SUGAI Y, TANAKA T, ET AL. TYPING HEPATITIS C VIRUS BY POLYMERASE CHAIN REACTION WITH TYPE-SPECIFIC PRIMERS: APPLICATION TO CLINICAL SURVEYS AND TRACING INFECTIOUS SOURCES. J GEN VIROL 1992;73:673-679.
- 37- DE MITRI MS, POUSSIN K, BACCARINI O, PONTISSO P, DÉRRICO A, SIMON N, GRIGIONI W ET AL. HCV-ASSOCIATED LIVER CANCER WITHOUT CIRRHOSIS. X LANCET 1995;345:413-415.
- 38- SILINI E., BONO F, CIVIDINI A, CERINO A, BRUNO S, ROSSI S, BELLONI G, BRUGNETTI B, CIVARDI E, SALVANESCHI L, MONDELLI MU. DIFFERENTIAL DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN PATIENTS WITH AND WITHOUT

LIVER FUNCTION ABNORMALITIES. HEPATOLOGY 1995;21:285-290.

- 39- SUÁREZ A, LINARES A, SAN ROMÁN FS, RODRIGO L. UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE ALT EN LA DETECCIÓN DE CASOS ANTI-VHC POSITIVOS ENTRE DONANTES DE SANGRE. MED CLIN BARC 1993;101:38.
- 40- PRIETO M, OLASO V, VERDÚ C, CÓRDOBA J, GISBERT C, RAYON M, ET AL. DOES THE HEALTHY HEPATITIS C VIRUS CARRIER STATE REALLY EXIST? AN ANALYSIS USING POLIMERASE CHAIN REACTION. HEPATOLOGY 1995;22:413-417.
- 41- CRAWFORD RJ, FRAME WD, MITCHELL R. HCV CONFIRMATORY TESTING OF BLOOD DONORS. LANCET 1992;339:928.
- 42- GESISNDE MO, LOVE EM, LEE D. HCV CONFIRMATORY TESTING OF BLOOD DONORS. LANCET 1992;339:928-929.
- 43- FOLLET EAC, DOW BC, McOMISH F, LEE YAP P, HUGHES W, MITCHELL R AND SIMMONDS P. HCV CONFIRMATORY TEST OF BLOOD DONORS. LANCET 1991;338:1024.
- 44- OBAID SHAKIL A, CONRY-CANTILENA C, ALTER HJ, HAYASHI P, KLEINER DE, TEDESCHI V, ET AL. VOLUNTEER BLOOD DONORS WITH ANTIBODY TO HEPATITIS C VIRUS: CLINICAL, BIOCHEMICAL, VIROLOGIC, AND HISTOLOGIC FEATURES. ANN INTERN MED 1995;123:330-337.

- 45- SACRISTÁN B, GASTAÑARES MJ, ELENA A, SACRISTÁN M, BARGENILLA J, GARCÍA JC Y YANGÜETA J. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. ESTUDIO SEROEPIDÉMICO EN POBLACIÓN GENERAL DE LA RIOJA. MED CLININ 1996;107:331-335.
- 46- ALTER MJ. THE DETECTION, TRANSMISSION AND OUTCOME OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION. INFECT AGENTS Dis 1993;2:155-166.
- 47- ESTEBAN JI, LÓPEZ TALAVERA JC, GENESCA J, MADOZ P, VILADOMIU L, MUÑIZ E, ET AL. HIGH RATE OF INFECTIVITY AND LIVER DISEASE IN BLOOD DONORS WITH ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS. AN INTERN MED 1991;115:443-449.
48. SAMPLINER RE, WORONOW DI, ALTER MJ. COMMUNITY-AQUIRED NON-A, NON-B HEPATITIS: CLINICAL CHARACTERISTICS AND CHRONICITY. J MED VIROL 1984;13:125-130.
- 49- INOUE Y, MIYAMURA T, UNAYAMA T, TAKAHASHI K, SAITO I. MATERNAL TRANSFER OF HCV. NATURE 1991;353:609.
- 50- OHTO H, TERAZAWA S, SASAKI N, HINO K, ISHIWATA CH, KAKO M, ET AL. TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS FROM MOTHERS TO INFANTS. N. ENGL J MED 1994; 330:774-750.
- 51- AKAHANE Y, KOJIMA M, SUGAI Y, SAKAMOTO M, MIYAZAKI Y, TANAKA T, ET AL. HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN SPOUSES OF PATIENTS WITH TYPE C CHRONIC

- LIVER DISEASE. ANN INTERN MED 1994;120:748-752.
- 52- VILLATE JI, CORRAL J, AGUIRRE C, CARRANDI B, COBO M, URCELAY I ET AL. ANTICUERPOS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL PERSONAL SANITARIO. MED CLIN (BARC) 1993;100:766-769.
- 53- PÉREZ TRALLERO E, CILLA G, ALCORTA M, ELÓSEGUI ME, SÁENZ DOMÍNGUEZ JR. BAJO RIESGO DE ADQUISICIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C PARA EL PERSONAL SANITARIO. MED CLIN (BARC) 1992;99:609-611.
- 54- CONRY-CANTILENA C, VANRADEN M, GIBBLE J, MELPOLDER J, OBAID SHAKIL A, VILADOMIU L, ET AL. ROUTES OF INFECTION, VIREMIA AND LIVER DISEASE IN BLOOD DONORS FOUND TO HAVE HEPATITIS C VIRUS INFECTION. N ENG J MED 1996;334:1691-1696.
- 55- NAVAS S, CASTILLO I, BARTOLOMÉ J, ET MARRIOT E, HERRERO M, CARREÑO V. POSITIVE AND NEGATIVE HEPATITIS C VIRUS RNA STRANDS IN SERUM, LIVER AND PERIPHERAL MONONUCLEAR CELLS IN ANTI-HCV PATIENTS: RELATION WITH THE LIVER LESION. J HEPATOL 1994;21:182-186.
- 56- BRILLANTI S, FOLI M, GAIANI S, MASCI C, MIGLIOLI M, BARBARA L., PERSISTENT HEPATITIS C VIREMIA WITHOUT LIVER DISEASE. LANCET 1993;341:464-465.
- 57- LAU JYN, DAVIS GL, KNIFFEN J, QIAN KP, URDEA MS, CHAN CS ET AL. SIGNIFICANCE OF SERUM HEPATITIS C VIRUS RNA LEVELS IN CHRONIC HEPATITIS

- C. LANCET 1993;341:1501-1504.
- 58- KRAWCZYNSKI K, BEACH MJ, BRADLEY DW, KUO G, DI BISCIEGLI AM, HOUGHTON M, ET AL. HEPATITIS C VIRUS ANTIGEN IN HEPATOCYTES: IMMUNOMORPHOLOGIC DETECTION AND IDENTIFICATION. GASTROENTEROLOGY: 1992;103:622-629.
- 59- BARON S, TYRING SK, FLEISCHMANN WR, COPPENHAUER DM, NIESEL DW, KLIMPEL GR, STANTON J ET AL. THE INTERFERONS. MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL APPLICATIONS. JAMA 1991;266:1375-1383.
- 60- RÖNNBLÖM LE, ALM GV, ÖBERG KE. AUTOIMMUNITY AFTER ALPHA-INTERFERON THERAPY FOR MALIGNANT CARCINOID TUMORS. ANN INTERN MED 1991;115:178-183.
- 61- MISHIRO S, HOSHI Y, TAKEDA K, YOSHIKAWA A, GOTANDA T, TAKAHASHI K, ET AL. NON-A, NON-B HEPATITIS SPECIFIC ANTIBODIES DIRECTED AT HOST-DERIVED EPITOPE: IMPLICATION FOR AN AUTOIMMUNE PROCESS. LANCET 1990;336:1400-1403.
- 62- FERRI C, MONTI M, LA CIVITA L, LONGOMBARDO G, GRECO F, PASERO G, GENTILINI P ET AL. INFECTION OF PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS BY HEPATITIS C VIRUS IN MYXED CRYOGLOBULINEMIA. BLOOD 1993;82:3701-3704.

- 63- GABRIELLI A, MANZIN A, CANDELA M, CANIGLIA M, PAOLUCCI S, DANIELI MG ET AL. ACTIVE HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN BONE MARROW AND PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS FROM PATIENTS WITH MIXED CRYOGLOBULINEMIA. CLIN EXP IMMUNOL 1994;97:87-93.
- 64- LOK ASF, CHIEN D, CHOO QL, CHAN TM, CHIU EKW, CHENG IKP ET AL. ANTIBODY RESPONSE TO CORE, ENVELOPE AND NONSTRUCTURAL HEPATITIS C VIRUS ANTIGENS: COMPARISON OF IMMUNOCOMPETENT AND IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS. HEPATOLOGY 1993;18:497-502.
- 65- AACH RD, STEVENS CE, HOLLINGER FB, MOSLEY JW, PETERSON DA, TAYLOR PE, ET AL. HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN POST-TRANSFUSION HEPATITIS. AN ANALYSIS WITH FIRST- AND SECOND- GENERATION ASSAYS. N ENG J MED. 1991; 325:1325-1329.
- 66- BUSCH MP, TOBLER LH, FRANCIS BS. RE-INSTATEMENT OF DONORS WHO TEST FALSE-POSITIVE IN SECOND-GENERATION HEPATITIS C VIRUS ENZYME IMMUNOASSAY SHOULD AWAIT AVAILABILITY OF LICENSE THIRD-GENERATION TEST. TRANSFUSION 1994;34:130-134.
- 67- GARSON JA, RING C, TUKE P, TEDDER RS. ENHANCED DETECTION BY PCR OF HEPATITIS C VIRUS RNA. LANCET 1990;336:878-879.
- 68- FARCI P, ALTER HJ, WONG D, MILLER RM, SHIH JW, JETT B ET AL. A LONG TERM STUDY OF HEPATITIS C VIRUS REPLICATION IN NON-A NON-B HEPATITIS. N

- ENG J MED 1991;325:98-104.
- 69- COUROUCÉ AM, LE MARREC N, GIRAULT A, DUCAMP S, SIMON N. ANTI-HEPATITIS C VIRUS (ANTI-HCV) SEROCONVERSION IN PATIENTS UNDERGOING HEMODIALYSIS: COMPARISON OF SECOND- AND THIRD-GENERATION ANTI-HCV ASSAYS. TRANSFUSION 1994;34:790-795.
- 70- IRVING WL, DAY S, EGLIN RP, ET AL. HCV AND PCR NEGATIVITY. LANCET 1992;339:1425.
- 71- NISHIGUCHI S, KUROKI T, UEDA T, FUKUDA K, TAKEDA T, NAKAJIMA S ET AL. DETECTION OF HEPATITIS C VIRUS ANTIBODY IN THE ABSENCE OF VIRAL RNA IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS. ANN INTERN MED 1992;116:21-25.
- 72- HASEBE C, VAN THIEL RC, EYGENDAAL D, CHUNG RT, DIENITAG JL AND KAPLAN LM. PRIMARY SCREENING FOR VIRAL RNA BY "ITERATIVE PCR" REVEALS A SIGNIFICANTLY INCREASED PREVALENCE OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN HEALTH WORKERS. HEPATOLOGY 1992;16,Pt2:72A.
- 73- POZZATO G, MAZZARO C, CROVATTO M, MODOLO ML, CESELLI S, MAZZI G, Sulfaro S ET AL. LOW-GRADE MALIGNANT LYMPHOMA, HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND MYXED CRYOGLOBULINEMIA. BLOOD 1994;84:3047-3053.
- 74- ANDREU J, ABAD MA, SÁNCHEZ QUIJANO A, TORRONTERAS R, LUQUE F, GARCÍA DE LA HERAS J, ET AL. HIGH RATE OF NONSPECIFIC ANTI-HEPATITIS C REACTIVITY

AMONGST HOMOSEXUAL MEN IN COMPARISON WITH THAT FOUND IN OTHER SEXUALLY ACTIVE GROUPS AND BLOOD DONORS. J INT MED 1994;236:73-77.

75- BUKH J, PURCELL H, MILLER RH. IMPORTANCE OF PRIMER SELECTION FOR THE DETECTION OF HEPATITIS C VIRUS RNA WITH THE POLYMERASE CHAIN REACTION ASSAY. PROC NAT ACAD SCI USA 1992;89:187-191.

76- ZAAIJER HL, CUYPERS HTM, REESINK HW. RELIABILITY OF POLYMERASE CHAIN REACTION FOR DETECTION OF HEPATITIS C VIRUS. LANCET 1993;341:722-724.

77- SHIBATA M, KUDO T, KAJIYAMA M, ET AL. HEPATITIS C VIRAL SEQUENCES IN SERA DURING THE ACUTE PHASE OF INFECTION. AM J MED 1990;89:830-832.

78- DIODATI G, BONETTI P, NOVENTA F, CASARIN C, RUGGE M, SCACCABAROZZI S, ET AL. TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH RECOMBINANT HUMAN INTERFERON-ALPHA 2A: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL. HEPATOLOGY 1994;19:1-5.

79- WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB, BENNETT RM, BOMBARDIER C, GOLDENBERG DL, ET AL. THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF FIBROMYALGIA. ARTHRITIS RHEUM 1990;33:160-172.

80- CRISHOLM DM, MASON DK. LABIAL SALIVARY GLAND BIOPSY IN SJÖGREN'S DISEASE. J CLIN PATHOL 1968;21:656-660.

- 81- FOX RI, ROBINSON CA, CURD JG, KOZIN F, HOWELL FV. SJÖGREN'S SYNDROME. PROPOSED CRITERIA FOR CLASSIFICATION. ARTHRITIS RHEUM 1986;29:577-585.
- 82- VITALI C, BOMBARDIERI S, MOUTSOPOULOS HM, BALESTRIERI G, BENCIVELLI W, BERNSTEIN RM, ET AL. PRELIMINARY CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SJÖGREN'S SYNDROME. ARTHRITIS RHEUM 1993;36:340-347.
- 83- ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, MCSHANE DJ, FRIES JF, COOPER NS, ET AL. THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION 1987 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS. ARTHRITIS RHEUM 1988;31:315-24.
- 84- TAN EM, COHEN AS, FRIES JF, MASI AT, MCSHANE DJ, ROTHFIELD NF, ET AL. THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ARTHRITIS RHEUM 1982;25:1271-1277. 79-WOLFL 1990
85. SCHNITZER TJ. VIRAL ARTHRITIS: EN: KELLEY WN, HARRIS ED, RUDDY S Y SLEDGE C, EDITORES. TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY. FOURTH EDITION. PHILADELPHIA: WB SAUNDERS, 1993:1249-1256.
86. ITESCU S, WINCHESTER RJ: RHEUMATOLOGIC MANIFESTATIONS ON HIV INFECTION. EN: KELLEY WN, HARRIS ED, RUDDY S Y SLEDGE C, EDITORES. TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY. FOURTH EDITION. PHILADELPHIA: WB SAUNDERS, 1993: 1249-1256.

87. RIVERA J, MONTEAGUDO I, LÓPEZ FJ, SÁNCHEZ A. SEPTIC ARTHRITIS IN ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. J RHEUMATOL 1992;19:1960-1962.
88. BERMAN A, ESPINOZA RL, AGUILAR JL, ROLANDO T, VASEY F, GERMAIN BF, LOCKEY RF. RHEUMATIC MANIFESTATIONS OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. AM J MED 1988;85:59-62.
- 89- ESTEBAN JI, ESTEBAN R, VILADOMIU L, LÓPEZ TALAVERA JC, GONZÁLEZ A, HERNANDEZ JM ET AL. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES AMONG RISK GROUPS IN SPAIN. LANCET 1989;336:294-297.
- 90- QUAN CM, KRAJEN M, GRIGORIEW GA, SALIT IE. HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS. CLIN INFECT DIS 1993;17:117-119.
- 91- CALABRESE LH, WILKE WS, PERKINS A, TUBBS R. CO-OCCURRENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND HIV INFECTION. ARTHRITIS RHEUM 1989;32 (SUPPL.):S87 (RESUMEN).
- 92- ORNSTEIN MH, KRR LB, SPIERA H. A REEXAMINATION OF RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS AND THE ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. ARTHRITIS RHEUM 1995;38:1701-1706.
- 93- MOLINA JF, CITERA G, ROSLER D. COEXISTENCE OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY

- VIRUS INFECTION AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. J RHEUMATOL 1995; 22:347-350.
- 94- ANTINORI S, GALIMBERTI L, RUSCONI S, ZEHENDER G, ESPOSITO R, GALLI M. DISSAPEARANCE OF CRYOGLOBULINS AND REMISSION OF SYMPTOMS IN A PATIENT WITH HCV-ASSOCIATED TYPE II MIXED CRYOGLOBULINEMIA AFTER HIV-1 INFECTION. CLIN EXP RHEUMATOL 1995;13:S157-S159.
- 95- HENCH PK. EVALUATION A DIFFENTIAL DIAGNOSIS OF FIBROMYALGIA. RHEUM DIS CLIN NORTH AM 1989;15:19-29.
- 96- WOLFE F, CATHEY MA, KLEINHEKSEL SM. FIBROSITIS (FIBROMYALGIA) IN RHEUMATOID ARTHRITIS. J RHEUMATOL 1984;11:814-818.
- 97- MIDDLETON GD, MCFARLIN JE, LIPSKY PE. THE PREVALENCE AND CLINICAL IMPACT OF FIBROMYALGIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. ARTHRITIS RHEUM 1994;37:1181-1188.
- 98- GREENFIELD S, FITZCHARLES MA, ESDAILE JM. REACTIVE FIBROMYALGIA SYNDROME. ARTHRITIS RHEUM 1992;35:678-681.
- 99- HUDSON JI, GOLDENBERG DL, POPE HG, KECK PE, SCHLESINGER L. COMORBIDITY OF FIBROMYALGIA WITH MEDICAL AND PSYCHIATRIC DISORDERS. AM J MED 1992;92:363-367.

- 
- 100- GOLDENBERG DL. DO INFECTIONS TRIGGER FIBROMYALGIA?. ARTHRITIS RHEUM 1993;36:1489-1492.
- 101- DINERMAN H, STEERE AC. LYME DISEASE ASSOCIATED WITH FIBROMYALGIA. ANN INTERN MED 1992;117:281-285.
- 102- HSU VM, PATELLA SJ, SIGAL LH. "CHRONIC LYME DISEASE" AS THE INCORRECT DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. ARTHRITIS RHEUM 1993;36:1493-1500.
- 103- BUSKILA D, GLADMAN DD, LANGEVITZ P, UROWITZ S, SMYTHE HA. FIBROMYALGIA IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION. J RHEUMATOL 1990;17:1202-1206.
- 104- LEVENTHAL LJ, NAIDES SJ, FREUNDLICH B. FIBROMYALGIA AND PARVOVIRUS INFECTION. ARTHRITIS RHEUM 1991;34:1319-1324.
- 105- WOLFE F, ROSS K, ANDERSON J, RUSSEL IJ, HEBERT L. THE PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF FIBROMYALGIA IN THE GENERAL POPULATION. ARTHRITIS RHEUM 1995;38:19-28.
106. ALVAREZ LARI B, ALONSO VALDIVIELSO JL, ALEGRE LÓPEZ J, VIEJO BAÑUELOS JL, MARAÑÓN CABELLO A. SÍNDROME DE FIBROMIALGIA: CARACTERÍSTICA CLÍNICAS DE LAS PACIENTES ESPAÑOLAS. REV ESP REUMATOL 1996;23:76-82.

- 107- YUNUS MB, HUSSEY FX, ALDAG JC. ANTINUCLEAR ANTIBODIES AND CONNECTIVE TISSUE DISEASE FEATURES IN FIBROMYALGIA SYNDROME: A CONTROLLED STUDY. J RHEUMATOL 1993;20:1557-1560.
- 108- MIDDLETON GD, MCFARLIN JE, LEE W, LIPSKY PE. EFFECT OF ALPHA INTERFERON ON PAIN THRESHOLDS AND FIBROMYALGIA. ARTHRITIS RHEUM 1994;37:S214.
- 109- WALLACE DJ, BOWMAN RL, WORMSLEY SB, PETER JB. CYTOKINES AND IMMUNE REGULATION IN PATIENTS WITH FIBROSITIS (LETTER). ARTHRITIS RHEUM 1989;32:1334-1335.
- 110- RIVERA J, GARCÍA MONFORTE A. CONSULTA HOSPITALARIA DE REUMATOLOGÍA. HACIA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA. REV ESP REUMATOL 1994;21:44-48.
- 111- MELTZER M, FRANKLIN EC. CRYOGLOBULINEMIA: A STUDY OF 29 PATIENTS. AM J MED 1966;40:828-836.
- 112- REALDI G, ALBERTI A, RIGOLI A, TREMOLADA F. IMMUNE COMPLEXES AND AUSTRALIA ANTIGEN IN CRYOGLOBULINEMIC SERA. Z IMMUNITAETSFORSCH 1974;147:114-126.
- 113- LEVO Y, GOREVIC PD, KASSAB HJ, ZUCKER-FRANKLIN D, FRANKLIN EC. ASSOCIATION BETWEEN HEPATITIS B VIRUS AND ESSENTIAL MYXED

CRYOGLOBULINEMIA. N ENG J MED 1977;296:1501-1504.

- 114- CACOUB P, LUNEL F, MUSSET L, PERRIN M, FRANGEUL L, LESER JM, HURAUX JM, ET AL. MIXED CRYOGLOBULINEMIA AND HEPATITIS C VIRUS. AM J MED 1994;96:124-132.
- 115- GALLI M. VIRUSES AND CRYOGLOBULINEMIA. CLIN EXP RHEUMATOL 1995;12:S63-S70.
- 116- AGNELLO V, ABEL G, ZHANG QX, ELFAHAL M, KNIGHT GB. THE ETIOLOGY OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA: THE ROLE OF LDL RECEPTOR AND APOLIPOPROTEIN (APO) E2. ARTRITIS RHEUM 1996;39:S315.
- 117- GOREVIC PD, FRANGIONE B. MIXED CRYOGLOBULINEMIA CROSS-REACTIVE IDIOTYPES: IMPLICATIONS FOR THE RELATIONSHIP OF MC TO RHEUMATIC AND LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES. SEM HEMATOL 1991;28:79-94.
- 118- ACETI A, TALIANI G, SORICE M, AMENDOLEA M. HCV AND SJÖGREN'S SYNDROME. LANCET 1992;339:1425-1426.
- 119- POET JL, TONOLLI SERABIAN I, GARNIER PP. CHRONIC HEPATITIS C AND SJÖGREN SYNDROME. J RHEUMATOL 1994;21:1376-1377.
- 120- KING PD, MCMURRAY RW, BECHERER PR. SJÖGREN'S SYNDROME WITHOUT MIXED CRYOGLOBULINEMIA IS NOT ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. AM

J GASTROENTEROL 1994;89:1047-1050.

121- TAKAMATSU K, KOYANAGI Y, OKITA K, YAMAMOTO N. HEPATITIS C VIRUS RNA IN SALIVA. LANCET 1990;336:1515.

122- VITA S DE, SANSONNO D, DOLCETTI R, FERRACCIOLI G, CARBONE A, CORNACCHIULO V, ET AL. HEPATITIS C VIRUS WITHIN A MALIGNANT LYMPHOMA LESION IN THE COURSE OF TYPE II MIXED CRYOGLOBULINEMIA. BLOOD 1995;5:1887-1892.

123- FLESCHER E, TALAL N. DO VIRUSES CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF SJÖGREN'S SYNDROME? AM J MED 1991;90:283-285.

124- DADDOUD MS, GIBSON LE, DAUD S, EL-AZAHARY RA. CHRONIC HEPATIS C AND SKIN DISEASES: A REVIEW. MAYO CLIN PROC 1995;70:559-564 (REVISIÓN).

125- REBORA A, RONGIOLETTI F. LICHEN PLANUS AND CHRONIC ACTIVE HEPATITIS: A RETROSPECTIVE SURVEY. ACTA DERM VENEREOL 1984;64:52-56.

126- JUBERT C, PAWLITSKY JM, POUGET F, ANDRE C, DEFORGES L, BRETAGNE S, ET AL. LICHEN PLANUS AND HEPATITIS C VIRUS-RELATED CHRONIC ACTIVE HEPATITIS. ARCH DERMATOL 1994;130:73-76.

127- FARGION S, PIPERNO A, CAPPELLINI MD, SAMPIETRO M, FRACANZANI AL, ROMANO, ET AL. HEPATITIS C VIRUS AND PORPHYRIA CUTANEA TARDA: EVIDENCE

OF A STRONG ASSOCIATION. HEPATOLOGY 1992;16:1322-1326.

128- LACOUR JP, BODOKH I, CASTANET J, BEKRI S, ORTONNE JP. PORPHYRIA CUTANEA TARDA AND ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS. BR J DERMATOL 1993;128:121-123.

129. HERRERO C, VICENTE A, BRUGUERA M, ERCILLA MG, BARRERA JM, VIDAL J, ET AL. IS HEPATITIS C VIRUS INFECTION A TRIGGER PORPHYRIA CUTANEA TARDA? LANCET 1993;1:788-789.

130- DE CASTRO M, SÁNCHEZ J, HERRERA JF, CHAVES A, DURAN R, GARCÍA-BUEY L, ET AL. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES AND LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH PORPHYRIA CUTANEA TARDA. HEPATOLOGY 1993;17:551-557.

131- SAWADA T, HIROHATA S, INOUE T, ITO K. DEVELOPMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER HEPATITIS C VIRUS INFECTION. ARTHRITIS RHEUM 1991;34:1620-1621.

132- HIROHATA S, INOUE T, ITO K. HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND RHEUMATOID ARTHRITIS: DIFFERENTIAL EXPRESSION OF ANTI-C100-3 AND ANTI-GOR ANTIBODIES. J RHEUMATOL 1993;20:204-205.

133- HIROHATA S, INOUE T, ITO K, MIYASHITA H. RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. THE PRESENCE OF VIRAL RNA IN LEUCOCYTES AND ITS RELEVANCE WITH THE GENETIC SUSCEPTIBILITY. ARTHRITIS RHEUM

1993;36:5267.

- 134- UENO Y, KINOSHITA R, KISHIMOTO I, OKAMOTO S. POLYARTHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. BR J RHEUMATOL 1994;33:289-291.
- 135- SIEGEL LB, COHN L, NASHEL D. RHEUMATIC MANIFESTATIONS OF HEPATITIS C INFECTION. SEM ARTHRITIS RHEUM 1994;23:149-154.
- 136- PERROT S, JOB-DESLANDRE C, PUECHAL X, MENKES CJ. HEPATITIS C VIRUS RELATED POLYARTHRITIS: 11 CASES. ARTHRITIS RHEUM 1994;37:S234.
- 137- LOVY M, STARKEBAUM G, UBEROI S. HEPATITIS C INFECTION WITH RHEUMATIC MANIFESTATIONS: A MIMIC OF RHEUMATOID ARTHRITIS. J RHEUMATOL 1996;23:979-983.
- 138- ALONSO RUIZ A, PÉREZ RUIZ F, CORRAL J, GARCÍA LÓPEZ F, URBERRUAGA M Y CALABOZO RALLUY M. TOXICIDAD HEPÁTICA POR METOTREXATO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: INFLUENCIA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS HEPATOTROPOS. REV ESP REUMATOL 1992;17:222 (NÚM.5).
- 139- TANAKA K, KOBAYASHI S, ISOBE Y, ET AL. ANTI-HEPATITIS C VIRUS ANTIBODY IN SERA FROM PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES. 24TH ANNUAL MEETING OF THE JAPAN RHEUMATISM ASSOCIATION. OSAKA, 1990.
- 140- MARSON P, VICARIOTO M, CAVASIN F, VOLANTA D, DE SILVESTRO G. PREVALENZA

- DEGLI ANTICORPI ANTI-VIRUS C DELL'EPATITE NELL'ARTRITE REUMATOIDE. ESTUDIO MEDIANTE I TEST DI SECONDA GENERAZIONE. RECENTI PROG MED 1991;82:679-681.
- 141- BAFFONI L, FRISONI M, MINIERO R, RIGHETTI F, SPROVIERI G, FERRI S. TRUE POSITIVE ANTI HCV TESTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS. BR J RHEUMATOL 1992;32:349-350.
- 142- BORQUE L, ELENA A, MASIDE C, RUS A, DEL CURA J. RHEUMATOID ARTHRITIS AND HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES. CLIN EXP RHEUMATOL 1991;9:617-619.
- 143- QUIGG RJ, BRATHWAITE M, GARDNER DF, GRETCH DR, RUDDY S. SUCCESSFUL CYCLOPHOSPHAMIDE TREATMENT OF CRYOGLOBULINEMIC MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. AM J KIDNEY DIS 1995;25:798-800.
- 144- RIVERA REDONDO J, DE DIEGO LORENZO A, CASADO MARTÍN M, GARCÍA MONFORTE A. TRATAMIENTO CON INTERFERÓN ALFA EN UNA PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C. REV ESP REUMATOL (EN PRENSA).
- 145- CUPPS TR, FAUCI AS. THE VASCULITIDES. WB SAUNDERS, PHILADELPHIA 1981.
- 146- MONTEVERDE A, RIVANO MT, ALLEGRA GC, MONTEVERDE AI, ZIGROSSI P, BAGLIONI P, ET AL. ESSENTIAL MIXED CRYOGLOBULINEMIA TYPE II: A

- MANIFESTATION OF LOW-GRADE MALIGNANT LYMPHOMA?. ACTA HAEMAT 1988;79:  
20-25.
- 147- FERRI C, LA CIVITA L, CARACCILO F, ZIGNENO AL. NON-HODGKIN'S LYMPHOMA:  
POSSIBLE ROLE OF HEPATITIS C VIRUS. JAMA 1994;272:355-356.
- 148- LENNERT K. HISTOPATHOLOGY OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS: BASED ON THE  
KIEL CLASSIFICATION. NEW YORK, NY, SPRINGER-VERLAG, 1981.
- 149- LUPPI M, FERRARI MG, BONACCORSI G, LONGO G, NARNI F, BAROZZI P, ET AL.  
HEPATITIS C VIRUS INFECTION IN SUBSETS OF NEOPLASTIC  
LYMPHOPROLIFERATIONS NOT ASSOCIATED WITH CRYOGLOBULINEMIA. LEUKEMIA  
1996;10:351-355.
- 150- FERRI C, LA CIVITA L, MONTI M, GIANNINI C, CECCHETTI R, CARACCILO F, ET  
AL. CHRONIC HEPATITIS C AND B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. Q J MED  
1996;89:117-122.
- 151- MUSSINI C, MASCIA MT, ZANNI G, CURCI G, BONACCORSI G, ARTUSI T. A  
CYTOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY OF ESSENTIAL MIXED TYPE II  
CRYOGLOBULINEMIA. HAEMATOLOGICA 1991;76:389-391.
- 152- FRANZIN F, EFREMOV DG, POZZATO G, TULISSI P, BATISTA F, BURRONE OR.  
CLONAL B-CELL EXPANSIONS IN PERIPHERAL BLOOD OF HCV-INFECTED PATIENTS.  
BR J HEMATOL 1995;90:548-552.

- 153- SAITO I, MIYAMURA T, OHBAYASHI H, HARADA H, KATAYAMA T, KIKUCHI S, WATANABE Y, KOI S, ONJI M, OHTA Y, CHOO QL, HOUGHTON M, KUO G. HEPATITIS C VIRUS INFECTION IS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. PROC NATL ACAD SCI USA 1990;87:6547-6549.
- 154- FOX RI, KANG HI. PATHOGENESIS OF SJÖGREN'S SYNDROME. RHEUM DIS CLIN NORTH AM 1992;18:517-530.
- 155- DAVIS GL, BALART LA, SCHIFF ER, LINDSAY K, BODENHEIMER HC, FERRILLO ET AL. TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C WITH RECOMBINANT INTERFERON ALFA. A MULTICENTER RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. N ENG J MED 1989;321:1501-1506.
- 156- BISCEGLIE AM, MARTIN P, KASSIANIDES C, LISKER- MELMAN M, MURRAY L, WAGGONER J, ET AL. RECOMBINANT INTERFERON ALFA THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. N ENG J MED 1989;321:1506-1510.
- 157- MISIANI R, BELLAVITA P, FENILI D, VICARI O, MARCHESI D, SIRONI PL ET AL. INTERFERON ALFA-2A THERAPY IN CRYOGLOBULINEMIA ASSOCIATED WITH HEPATITIS C VIRUS. N ENG J MED 1994;330:751-756.
- 158- QUESADA J, TALPAZ M, RIOS A, KURZROCK R, GUTTERMAN JU. CLINICAL TOXICITY

- OF INTERFERONS IN CANCER PATIENTS: A REVIEW. J CLIN ONCOL 1986;4:234-243.
- 159- CONLON KC, URBA WJ, SMITH WJ, SMITH JW, STEIS RG, LONGO DL, ET AL. EXACERBATIONS OF SYMPTOMS OF AUTOIMMUNE DISEASE IN PATIENTS RECEIVING ALPHA-INTERFERON THERAPY. CANCER 1990;65:2237-2242.
- 160- TOLAYMAT A, LEVENTHAL B, SAKARCAN A, KASHIMA H, MONTEIRO C. SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A CHILD RECEIVING LONG-TERM INTERFERON THERAPY. J PEDIATR 1992;120:429-432.
- 161- WANDL UB, NAGEL-HIEMKE M, MAY D, ET AL. LUPUS-LIKE AUTOIMMUNE DISEASE INDUCED BY INTERFERON THERAPY FOR MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS. CLIN IMMUNOL IMMUNOPATHOL 1992;65:70-74.
- 162- CHAZERAIN P, MEYER O, RIBARD P, DE BANDT M, MECHELANY C, MARCELLIN P, BERNARD JF, GROSSIN M, KAHN MF.- THREE CASES OF POLYARTHRITIS DURING RECOMBINANT ALPHA-INTERFERON THERAPY. REV RHEUM MAL OSTEOART 1992;59:303-309.
- 163- FATTOVICH G, GIUSTINA G, FAVARATO S, RUOL AND INVESTIGATORS OF THE ITALIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. J HEPATOL 1996;24:38-47.
- 164- GEORGETSON MJ, YARZE JC, LALOS AT, WEBSTER GF, MARTIN P. EXACERBATION OF PSORIASIS DUE TO INTERFERON- $\alpha$  TREATMENT OF CHRONIC ACTIVE HEPATITIS.

AM J GASTROENTEROL 1993;88:1756-1758.

- 165- MAKINO Y, TANAKA H, NAKAMURA K, FUJITA M, AKIYAMA K AND MAKINO J. ARTHRITIS IN A PATIENT WITH PSORIASIS AFTER INTERFERON- $\alpha$  THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C. J RHEUMATOL 1994;21:1771-1772.
- 166- McLAUGHLIN P, TALPAZ M, QUESADA JR, ET AL. IMMUNE THROMBOCYTOPENIA FOLLOWING ALPHA-INTERFERON THERAPY IN PATIENTS WITH CANCER. JAMA 1985;254:1353-1354.
- 167- AKARD LP, HOFFMAN R, ELIAS L, SAIERS JH. ALPHA-INTERFERON AND IMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA. ANN INTERN MED 1986;105:306.
- 168- QUESADA J, GUTTERMAN JU. PSORIASIS AND ALPHA-INTERFERON. LANCET 1986;1:1466-1468.
- 169- FERRAZZI V, JORGENSEN C, SANY J. ALPHA-INTERFERON THERAPY FOR LEUKEMIA OR ACTIVE VIRAL HEPATITIS C IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. ARTRITIS RHEUM 1994;37:S246.
- 170- MAGRIN S, CRAXI A, FABIANO C, SIMONETTI RC, FIORENTINO G, MARINO L, DIQUATTRO O, ET AL. HEPATITIS C VIREMIA IN CHRONIC LIVER DISEASE: RELATIONSHIP TO INTERFERON- $\alpha$  ALPHA OR CORTICOSTEROID TREATMENT. HEPATOLOGY 1994;19:273-279.

- 171- CARREÑO V, QUIROGA JA. NEW AND FORTHCOMING THERAPIES FOR VIRAL HEPATITIS. J HEPATOL 1996;24 (SUPPL.2):74-76.
- 172- MARCELLIN P, POUTEAU M, BENHAMOU JP. HEPATITIS C VIRUS INFECTION, ALPHA INTERFERON THERAPY AND THYROID DYSFUNCTION. J HEPATOL 1995;22:364-369 (REVISIÓN).
- 173- QUARANTA JR, TRAN A, RÉGNIER D, LESTESTU R, BEUSNEL C, FUZIBET JC, ET AL. HIGH PREVALENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN PATIENTS WITH ANTI-THYROID AUTOANTIBODIES. J HEPATOL 1993;18:136-138.
- 174- PATERSON D, HARTMANN DJ, DUCLOS VALLÉE JC, JUANOLLE H, BEAUGRAND M. LATENT AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. J HEPATOL 1992;16:244-245.
- 175- LISKER-MELMAN M, DI BISCEGLIE AM, USALA SJ, WEINTRAUB B, MURRAY LM, HOOFNAGLE JH. DEVELOPMENT OF THYROID DISEASE DURING THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS WITH INTERFERON ALPHA. GASTROENTEROLOGY 1992;102:2155-2160.
- 176- FAVARETTO M, MARSON P, DORIA A, ET AL. HEPATITIS C VIRUS ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. EUROPEAN CONFERENCE ON SLE. AMSTERDAM, NOVEMBER 1990.
- 177- NISHIKAI M, MIYAIRI M, KOSAKA S. DERMATOMYOSITIS FOLLOWING INFECTION WITH

- HEPATITIS C VIRUS. J RHEUMATOL 1994;21:1584-1585.
- 178- WEINDENSAUL D, IMAM T, HOLYST MM, KING PD, MCMURRAY RW. POLYMYOSITIS, LUNG FIBROSIS AND VIRUS C. ARTHRITIS RHEUM 1995;38:437-439.
- 179- FERRI C, LA CIVITA L, FAZZI P, PASERO G, ZIGNEGO AL. POLYMYOSITIS, LUNG FIBROSIS, AND CRANIAL NEUROPATHY IN A PATIENT WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION. ARTRHTIS RHEUM 1996;39:1074-1075.
- 180- SCHATTNER A, RAGER-ZISMAN B. VIRUS-INDUCED AUTOIMMUNITY. REV INFECT DIS 1990;12:204-222.
- 181- BEHAR SM, PORCELLI SA. MECHANISMS OF AUTOIMMUNE DISEASE INDUCTION. THE ROLE OF HE IMMUNE RESPONSE TO MICROBIAL PATHOGENS. ARTHRITIS RHEUM 1995;38:458-476.
- 182- BOTARELLI P, BRUNETTO MR, MINUTELLO MA, CALVO P, UNUTMAZ D, WEINER AJ, ET AL. T-LYMPHOCYTE RESPONSE TO HEPATITIS C VIRUS IN DIFFERENT CLINICAL COURSES OF INFECTION. GASTROENTEROLOGY 1993;104:580-587.
- 183- ALVARO-GRACIA JM, ZVAIFLER NJ, FIRESTEIN GS. CYTOKINES IN CHRONIC INFLAMMATORY ARTHRITIS. V. MUTUAL ANTAGONISM BETWEEN IFN-GAMMA AND TNF-ALPHA ON HLA-DR EXPRESSION, PROLIFERATION, COLLAGENASE PRODUCTION, AND GM-CSF PRODUCTION BY RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIOCYTES. J CLIN INVEST 1990;86:1790-1798.

- 184- IWATA K, WAKITA T, OKUMURA A, YOSHIOKA K, TAKAYASHI M, WANDS JR, KAKUMU S. INTERFERON GAMMA PRODUCTION BY PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES TO HEPATITIS C VIRUS CORE PROTEIN IN CHRONIC HEPATITIS C INFECTION. HEPATOLOGY 1995;22:1057-1064.
- 185- LARREA E, GARCÍA N, QIANG C, CIVEIRA P, PRIETO J. TUMOR NECROSIS FACTOR ALFA GEN EXPRESSION AND THE RESPONSE TO INTERFERON IN CHRONIC HEPATITIS C. HEPATOLOGY 1996;23:210-217.
- 186- GARCÍA MONZÓN C, SÁNCHEZ MADRID F, GARCÍA BUEY L, GARCÍA ARROYO A, GARCÍA SÁNCHEZ A, MORENO OTERO R. VASCULAR ADHESION MOLECULE EXPRESSION IN VIRAL CHRONIC HEPATITIS: EVIDENCE OF NEOANGIOGENESIS IN PORTAL TRACTS. GASTROENTEROLOGY 1995;108:231-241.
- 187- MISHIRO S, HOSHI Y, TAKEDA K, YOSHIKAWA A, GOTANDA T, TAKAHASHI K, ET AL. NON-A, NON-B HEPATITIS SPECIFIC ANTIBODIES DIRECTED AT HOST-DERIVED ÉPITOPÉ: IMPLICATION FOR AN AUTOIMMUNÉ PROCESS. LANCET 1990;336:1400-1403.
- 188- GONZÁLEZ-PERALTA RP, DAVIS GL, LAU JYN. PATHOGENETIC MECHANISMS OF HEPATOCELLULAR DAMAGE IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION. J HEPATOL 1994;21:255-259.

ANEXO IAPELLIDOS

HACIA

NOMBREEDAD

TELÉFONO

FECHAPROCEDENCIAENFERMEDAD HEPATICA

HEPATOPATÍA \_\_\_ HIPERTRANSAMINASEMIA \_\_\_ CIRROSIS \_\_\_

COMIENZO \_\_\_\_\_ AGUDA \_\_\_ AÑOS DE EVOLUCIÓN \_\_\_

ECO HEPÁTICO:

BIOPSIA HEPÁTICA:

HBS AG \_\_\_ ANTI HBS \_\_\_ ANTI HBC \_\_\_ HBE AG \_\_\_ ANTI HBE \_\_\_

RNA DEL VIRUS C POR PCR \_\_\_

TRANSFUSIÓN \_\_\_ INTERVENCIONES Q. \_\_\_ DROGAS \_\_\_

ANT.FAMILIAR \_\_\_ ESPORÁDICA \_\_\_ TRABAJO \_\_\_\_\_

CONOCÍA VHC? \_\_\_

ENFERMEDAD REUMATICA

COMIENZO SÍNTOMAS REUMÁTICOS \_\_\_ AÑOS EVOLUCIÓN \_\_\_

ARTRITIS \_\_\_ MONO \_\_\_ OLIGO \_\_\_ POLI \_\_\_ SIMÉTRICA \_\_\_

GRANDES ART. \_\_\_ MEDIANAS \_\_\_ PEQUEÑAS \_\_\_

DEFORMACIONES \_\_\_ REDUCIBLES \_\_\_ PERMT. \_\_\_

AGUDA \_\_\_ CRÓNICA \_\_\_ BROTES \_\_\_ DURACIÓN \_\_\_

SÉPTICA \_\_\_ LOCALIZACIÓN \_\_\_\_\_

ARTRALGIAS \_\_\_ INFLAMATORIAS \_\_\_ MECÁNICAS \_\_\_

RIGIDEZ MATUTINA \_\_\_\_\_ DURACIÓN \_\_\_\_\_ ALT. SUEÑO \_\_\_\_\_

CANSANCIO FÁCIL \_\_\_\_\_ DEBILIDAD \_\_\_\_\_ PUNTOS FM \_\_\_\_\_

OSTEOPOR. YUXT. \_\_\_\_\_ EROSIONES \_\_\_\_\_ GEODAS \_\_\_\_\_

PINZAMIENTOS \_\_\_\_\_ DEGNERT. \_\_\_\_\_

NÓDULOS REUMATOIDES \_\_\_\_\_ PÚRPURA (EPISODIOS) \_\_\_\_\_

AFECTACIÓN RENAL \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_

AFECTACIÓN CUTANEA TIPO \_\_\_\_\_

NEURITIS \_\_\_\_\_ F. DE RAYNAUD \_\_\_\_\_ PSORIASIS \_\_\_\_\_

UVEITIS \_\_\_\_\_ DIARREA \_\_\_\_\_ URETRITIS \_\_\_\_\_ XEROSTOMÍA \_\_\_\_\_

XEROFTALMÍA \_\_\_\_\_ SCHIRMER OD \_\_\_\_\_ OI \_\_\_\_\_ MIALGIAS \_\_\_\_\_

### ANÁLISIS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ANEMIA \_\_\_\_\_ LEUCOPENIA \_\_\_\_\_ TROMBOPENIA \_\_\_\_\_ VSG \_\_\_\_\_

CRIOGLOBULINAS \_\_\_\_\_ CRIOCRITO \_\_\_\_\_ TIPO \_\_\_\_\_ CLASE \_\_\_\_\_

GOT \_\_\_\_\_ GPT \_\_\_\_\_ HIPERGAMMAGLOB. \_\_\_\_\_ F. REUMATOIDE \_\_\_\_\_

ANA \_\_\_\_\_ ANTI M. LISO \_\_\_\_\_ ANTI MITOCONDRIALES \_\_\_\_\_ VIH \_\_\_\_\_

HIPOCOMPLEMENTEMIA \_\_\_\_\_ C3 \_\_\_\_\_ C4 \_\_\_\_\_ T DE PROTROMB. \_\_\_\_\_  
PCR \_\_\_\_\_

### TRATAMIENTO CON INTERFERON

FECHA DE COMIENZO \_\_\_\_\_ TIEMPO \_\_\_\_\_

NEGATIVIZÓ RNA VIRUS C ? \_\_\_\_\_

SÍNTOMAS REUMÁTICOS: MEJORÍA \_\_\_\_\_ EMPEORAMIENTO \_\_\_\_\_

APARICIÓN DE NUEVA CLÍNICA REUMÁTICA \_\_\_\_\_ (EXPLICAR)

### COMENTARIOS: