

Artículo original

Hepatitis C y alteraciones en la biometría hemáticaJosé Mauricio Valero González,¹ Blanca Esthela Granados Mata¹¹Medicina Interna. Hospital General "Dr. Gonzalo Castañeda", ISSSTE**Resumen**

Es bien conocido que los virus causantes de hepatitis son pantrópicos y lo mismo afectan el hígado, el intestino, el riñón y la médula ósea; inclusive, en diversas publicaciones se les señala como causantes de anemia aplásica, y es relativamente común hallar alteraciones en la biometría hemática (BH) de pacientes con hepatitis C. Por ello se decidió realizar un estudio observacional, longitudinal, abierto, comparativo, retro y prospectivo con 19 pacientes portadores de hepatitis C en que se registraron al menos en dos ocasiones durante su evolución: hemoglobina, leucocitos y plaquetas, además de pruebas de funcionamiento hepático y otros estudios complementarios. A todos los parámetros se les calculó media, desviación estándar y el análisis estadístico se realizó mediante la t de Student. Los resultados muestran una disminución significativa en la cuenta plaquetaria ($p = 0.001$) en ambas determinaciones del grupo problema cuando se compararon con el grupo control, y lo mismo con las cifras de hemoglobina a su ingreso ($p = 0.02$) pero no durante su evolución ($p = 0.10$); por lo contrario, no se detectó diferencia significativa en la cuenta leucocitaria. Solamente en seis pacientes se demostraron várices esofágicas grado III o IV y/o hiperesplenismo por lo que en los 13 restantes no hay razón alguna que explique los cambios en la BH y se concluye que sí existe una relación entre estas alteraciones y el virus de hepatitis C.

Palabras clave: *Hepatitis C, anemia aplásica, plaquetopenia.*

Summary

In is well known that hepatitis viruses can affect the bowel, kidney and bone marrow besides the liver. Some authors have stated that they can induce aplastic anemia and certain abnormalities in the blood count. A study on 19 carriers of hepatitis C registering hemoglobin, leucocytes and platelets as well as liver function tests and other parameters was made. Statistical analysis also carried out.

A significant decrease in the platelets count was found compared with the control group; same results were obtained

in the hemoglobin concentration and no change was observed in the leucocyte count.

Only six patients revealed esophageal varices and hyperesplenism, so the blood count abnormalities could not be attributed to liver failure and it is possible that they are related to the presence of hepatitis C virus.

Key words: *Hepatitis C, aplastic anemia.*

Introducción

La anemia aplásica adquirida (AA) puede ser secundaria a agentes terapéuticos químicos, radiación ionizante e infecciones bacterianas y virales. Hasta 1975 había 193 casos de AA posteriores a hepatitis viral informados en la literatura. En la mayoría de los casos la hepatitis había mejorado o se había resuelto cuando los pacientes desarrollaron abruptamente pancitopenia. Casi todos los pacientes murieron de complicaciones propias de la falla de la médula ósea.¹ La hematopoyesis está por definición severamente comprometida en la AA, existe pancitopenia y los pacientes muestran una cuenta de neutrófilos menor de 200 x mm cúbico, menos de 20,000 plaquetas y reticulocitos de 60 000 ó menos x mm cúbico.² La confirmación del diagnóstico requiere al menos dos de los criterios siguientes: a) hemoglobina, = $o < 100g/L$, hematocrito, = $o < 30\%$; b) plaquetas, = $o < 50 \times 10^9/L$; y c) leucocitos = $o < 3.5 \times 10^9/L$, y granulocitos, = $o < 1.5 \times 10^9/L$. La médula ósea muestra una disminución en la celularidad con ausencia o depleción de todas las células hematopoyéticas, o bien celularidad normal debido a hiperplasia eritroide focal con depleción de células granulopoyéticas y megacariocitos, y ausencia de fibrosis significativa o infiltración neoplásica.³

En la mayoría de pacientes con AA adquirida la falla en la médula ósea resulta de la destrucción específica de tejido mediada inmunológicamente y se atribuye a los linfocitos y sus citoquinas la causa de la lesión de las células hematopoyéticas.

Desde 1951 se ha documentado pancitopenia severa ocasionalmente en pacientes después de un episodio de hepatitis viral. Asimismo, cerca de una tercera parte de pacientes sometidos a trasplante hepático por dicha causa desarrollaron

Cuadro No. 1. Parámetros registrados en el grupo problema.
Grupo VHC

Paciente	Ingreso			Evolución		
	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas
1	15.6	5	233	16.8	5.4	157
2	12.4	11.6	103	10.4	8.9	70
3	13.6	5.3	69	13.9	2.9	43
4	8.1	5.1	45	9.5	3.9	84
5	13.6	12.5	359	13	8.8	330
6	12.2	2.9	34	12.6	3.3	50
7	13.6	5.2	121	14	3.2	79
8	12.2	9	187	12.2	9	187
9	14.6	7.6	86	12.2	4.1	47
10	8.8	4.1	91	6.7	4.7	63
11	11.8	6.6	125	12.7	2.9	79
12	18.3	5.4	96	19.3	4	65
13	9.9	7.3	70	15.1	3.9	54
14	9.8	3.6	64	9.5	6.8	43
15	13.7	3.1	110	14.4	3.8	50
16	12.5	6.3	1.3	11.1	19.8	125
17	9.3	8.8	125	10	10.1	237
18	10.3	4.5	207	10.8	5	204
19	11.6	9.2	187	12.4	8.7	133

Hemoglobina: g/dL; Leucocitos y plaquetas: células x 1000

falla de médula ósea en el periodo posoperatorio.² Hagler, en un estudio de revisión menciona un grupo de pacientes de los cuales siete desarrollaron aplasia en el curso de una hepatitis crónica, cuatro durante una agudización de hepatitis crónica y tres en el curso de una cirrosis. La médula se reportó hipoplásica en 10, atrófica en uno y maduración incompleta en tres.¹

Dado que la hepatitis C en muchos casos puede comportarse como una enfermedad silente y lentamente progresiva⁴ y que en la clínica se detectan frecuentemente trastornos en la biometría hemática (BH) de estos pacientes se decidió realizar este estudio cuya finalidad es observar el comportamiento de las líneas celulares sanguíneas en un grupo de pacientes con esta enfermedad.

Material y métodos. Se realizó un estudio de tipo observacional, longitudinal, abierto, comparativo, retro y prospectivo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Gonzalo Castañeda, ISSSTE, del 1° de marzo de 1994 y el 15 de septiembre de 1997 incluyéndose todos los pacientes portadores del virus de hepatitis C (VHC); se estudiaron 24 pacientes, 10 hombres con edad de 58 ± 15.79 años y 14 mujeres de 56.64 ± 10.32 años, a quienes se identificó como Grupo A o Grupo VHC. Al mismo tiempo se formó un segundo grupo donde se incluyeron 20 pacientes, cuatro hombres con edad de 36.15 ± 19.6 años y 16 mujeres de 48.12 ± 10.8 años, al que se denominó Grupo Control o Grupo B.

El único criterio de inclusión fue positividad para VHC por método de ELISA de segunda generación, mientras que los criterios de exclusión consistieron en cualquier otra cau-

sa conocida de hepatitis como: estado de choque, cirrosis alcohólica, hepatitis medicamentosa, absceso hepático y enfermedad biliar. Asimismo, se excluyeron también los afectados de anemia megalobástica o de cualquier otra enfermedad conocida de la médula ósea. Se eliminaron los pacientes que no contaban con biometría hemática completa al menos en dos ocasiones diferentes durante su evolución.

A todos los pacientes se les registró nombre, edad, sexo, ingesta de alcohol, pruebas de hepatitis, prueba de funcionamiento hepático (PFH) seriadas, además de recopilar todos los reportes de estudios complementarios realizados como panendoscopia, ultrasonido hepatoesplénico, gammagrama hepatoesplénico, biopsia hepática y aspirado de médula ósea cuando fue posible su realización.

Se calculó media y desviación estándar de hemoglobina, leucocitos y plaquetas tanto a su ingreso como durante su evolución, el análisis estadístico se realizó mediante la t de Student considerándose significativo cuando la p fue menor de 0.05.

No se requirió de autorización de los pacientes para ser incluidos en el presente estudio por las características del mismo, al no influir en su evolución ni tratamiento.

Resultados. En total se estudiaron 44 pacientes, 24 del grupo A y 20 del grupo B. Dado que se eliminaron cinco pacientes del primer grupo y cuatro del segundo por datos incompletos quedaron 19 pacientes para el grupo problema (cuadro 1) y 16 para el grupo control (cuadro 2). De los pacientes con VHC cinco presentaron Hgb por abajo de 10 g/dL a su ingreso, y en cuatro se mantuvo durante su evolución; se

Cuadro No. 2. Parámetros registrados en el grupo control.**Grupo control**

Paciente	Ingreso			Evolución		
	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas
1	14.9	7.4	270	14	7.4	203
2	12.7	9.3	294	12.4	8.2	200
3	15.2	9.8	230	16.9	5.8	250
4	13.5	9.4	253	14	4.7	300
5	13	7.4	250	14	9	365
6	14	7.1	216	13.4	8	300
7	13.5	5.4	234	12.9	5.4	303
8	14.4	7.3	246	14.1	6.3	219
9	12.7	6.7	350	12.3	6.3	233
10	13.7	5.2	215	13	7.5	284
11	13.3	7.6	292	13	8	250
12	12	4	277	12.9	6.5	276
13	13.7	8.4	330	15.6	6.1	226
14	15.8	4.4	350	14.2	5	300
15	14.7	9	301	13.3	8.1	250
16	15.6	5.7	172	15.4	5.8	165

Hemoglobina: g/dL; Leucocitos y plaquetas: células x 1000

Cuadro No. 3. Comparación estadística mediante la t de Student.

Parámetro		Grupo A VHC		Grupo B Control		Análisis Estadístico	
		Media	DE	Media	DE	t	p
Hgb	ingreso	12.2	2.58	13.91	1.05	2.47	0.02
	evolución	12.45	2.85	13.83	1.26	1.81	0.1
Leucocitos	ingreso	6.48	2.72	7.13	1.8	0.82	0.1
	evolución	6.37	4.04	6.69	1.32	0.3	0.1
Plaquetas	ingreso	127.1	78.18	267.5	50.38	6.17	0.001
	evolución	110.52	79.57	257.75	48.62	6.44	0.001

Hgb: Hemoglobina (g/dL); Leucocitos y plaquetas: células x 1000; DE: desviación estándar

detectó leucopenia menor de 3,500 células en dos pacientes a su ingreso y en cuatro durante su evolución, pero sólo en uno de ellos en ambas determinaciones. La cuenta plaquetaria fue menor de 150,000 en 14 de los 19 pacientes a su ingreso y también en 14 pacientes durante su evolución; de ellos, 12 mantuvieron ambas cifras bajas. De acuerdo a los criterios diagnósticos mencionados al principio para la anemia aplásica, solamente dos pacientes mostraron bicitopenia en el inicio, uno a expensas de anemia y plaquetopenia y el otro a expensas de leucopenia y plaquetopenia. Ambos contaban con biopsia hepática, el primero con diagnóstico de cirrosis y el segundo con hepatitis crónica activa; en este último el aspirado de médula ósea fue reportado dentro de la normalidad y en la biometría mostró exclusivamente plaquetas pequeñas. Durante su evaluación, el segundo paciente mantuvo la bicitopenia a expensas de las mismas líneas celulares y se agregaron dos pacientes más, uno, con leucopenia y plaquetopenia y el otro, con anemia y plaquetopenia. Por

lo tanto, al menos cuatro pacientes reunieron criterios para diagnosticar AA y uno de ellos los ha mantenido por cuatro años. De los 19 pacientes, seis mostraron vórices esofágicas grado III-IV (panendoscopia) o hiperesplenismo (gamma-grama hepatoesplénico), como manifestación de hipertensión portal seria. En los 13 pacientes restantes no existió explicación para las alteraciones de la BH, principalmente para la plaquetopenia. En cuanto al análisis estadístico (cuadro 3) se encontró diferencia significativa ($p = 0.001$) cuando se compararon ambas cifras de plaquetas con el grupo control y lo mismo con la hemoglobina al ingreso ($p = 0.02$), pero no así durante su evolución ($p = 0.10$). En cuanto a la cuenta leucocitaria no se vio diferencia significativa ($p = 0.10$) en las dos determinaciones para uno y otro grupo.

Discusión. Hace más de 40 años que se asoció por primera vez a la hepatitis viral con la anemia aplásica¹ y desde entonces son cada vez más los casos reportados en la literatura incluyendo ahora también a los pacientes sometidos a tras-

plante hepático.⁴ Más recientemente, en 1989, fue posible reconocer y aislar el virus de hepatitis C⁶ y se le considera el causante de la mayoría de la hepatitis no A o B; posteriormente, en gran variedad de estudios, se le cree el causante de infección hepática crónica, cirrosis y cáncer hepático⁷⁻¹⁰ superando incluso la incidencia de hepatitis B. También se sabe que los virus causantes de hepatitis no son hepatotrópicos exclusivamente, sino que por el contrario son capaces de infectar otros órganos, destacando el tubo digestivo, riñón y la médula ósea.¹¹ Con respecto a esta última, es la complicación máxima por supresión de las tres líneas celulares sanguíneas.¹²⁻¹⁴ Paralelamente a estos conocimientos se ha observado en nuestra clínica citopenias en los pacientes portadores del VHC, incluso, como hallazgo en pacientes en estudio por otras causas, o en forma incidental en pacientes propuestos para cirugía, detectándose anemia o principalmente leucopenia y/o plaquetopenia. Si bien es cierto que los pacientes con enfermedad hepática avanzada cursan con hipertensión portal e insuficiencia hepática que puede relacionarse en un momento dado con las hemocitopenias, de los 19 pacientes solamente 6 presentaban datos de HTP considerable o insuficiencia hepática avanzada. Lo más relevante del estudio es que en los 13 pacientes restantes no existe causa aparente que explique las citopenias registradas, especialmente la plaquetopenia que fue la alteración más frecuente. Se insiste que cuatro pacientes reunieron criterios para diagnóstico de AA y, uno de ellos con aspirado de médula ósea normal, fue revisado por hematólogos especialistas pero descartaron enfermedad hematológica. Entonces, ¿cuál es la causa de las citopenias?... En el Servicio no se aisló el VHC en la médula ósea pero en base a los antecedentes, ¿qué otra causa podemos aducir? Se tendrá que hacer un seguimiento de años para saber el desenlace de estos pacientes pues aunque en otros países se afirma que la AA es casi inmediata y mortal no es el caso en México (al menos en este grupo) y se piensa entonces en un comportamiento lento quizás no tan agresivo. Por si esto no fuese suficiente para prestarse a confusión, también recientemente se han aislado dos virus más causantes de lo que en su momento se consideraban pacientes con VHC, llamados F y G¹⁵⁻¹⁷ relacionándose a éstos más estrechamente con el daño a la mé-

dula ósea y se dice que al menos entre un 20 al 30% de hepatitis no A no B no son tampoco C. Estos hallazgos deberán ser confirmados con el tiempo y otros estudios ratificarán o rectificarán estas conclusiones.

Referencias

- Hagler L, Pastores R, Bergin J y col. Aplastic anemia following viral hepatitis: Report of two fatal cases and literature review. *Medicine* 1975; 54(2): 139-64.
- Young N, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Eng J Med*. 1997; 336(19): 1365-72.
- Levy M, Slone D, Shapiro S. y col. Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnostic criteria. By the International agranulocytosis and aplastic anemia study. *Blood* 1987; 70(6): 1718-21.
- Tzaskis A, Arditi M, Whittington P. y col. Aplastic anemia complicating orthopedic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1988; 319(7): 393-6.
- Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R. y col. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterology* 1993; 88(2): 240-3.
- Choo Q. Isolation of a cDNA clone derived from blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- Bruix J. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in spanish patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1988; 28: 1006-8.
- Colombo M. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Lancet* 1989; 28: 1004-6.
- Okuda K. Changing incidence of hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer Res* 1987; 47: 4967-72.
- Sharara A, Hunt C, Hamilton J. Hepatitis C. *Ann Intern Med* 1996; 125(8): 658-68.
- Cueto Manzano A, Poo J, Domínguez A. Infección por virus de la hepatitis C y glomerulonefritis membranoproliferativa. *Rev Invest Clin* 1995; 47(3): 189-96.
- Zeldis J, Dienstag J, Gale R. Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. *Am J Med* 1983; 74: 64-8.
- Cargnel A, Vigano P, Davoli C y col. Sporadic acute non-A non-B hepatitis complicated by aplastic anemia. *Am J Gastroenterology* 1983; 78(4): 245-7.
- Foon K, Mitsuyasu R, Schroff R. y col. Immunologic defects in young male patients with hepatitis-associated aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1984; 100(5): 657-62.
- Pol S, Driss F, Devergie A. y col. Is hepatitis C virus involved in hepatitis associated aplastic anemia? *Ann Intern Med* 1990, 113 (6): 435-7.
- Hibbs J, Frickhofen N, Rosefeld S. Aplastic anemia and viral hepatitis non-A, non-B, non-C. *JAMA* 1992; 267(15): 2051-4.
- Bymes J, Bcanks A, Piatack M. y col. Hepatitis G-associated aplastic anaemia. *Lancet* 1996; 348-472.