



**Carrera de Post-Grado de Especialización
en Clínica Médica**

**Trabajo Tutelado de Investigación Final
Alumno Javier Montero**

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario

2009

Título

“Disfunción tiroidea en pacientes con hepatitis C tratados con interferón pegilado”

Autor: Javier Montero

Alumno de la Carrera de Postgrado en Clínica Médica

Año de ingreso: 2003

Hospital Provincial del Centenario

Tutor: Dr. Javier De la Fuente Aguado

Jefe del Departamento de Medicina Interna.

Hospital Povisa. Vigo, España.

INDICE DE CONTENIDOS

I.	Trabajo Tutelado de Investigación Final	
	a. Introducción	4
	b. Objetivos	7
	c. Material y Método	8
	i. Diseño del estudio y población	
	ii. Definiciones	
	iii. Análisis Estadístico	
	d. Resultados	11
	e. Discusión	15
	f. Conclusión	19
	g. Bibliografía	20
II.	Anexo 1: Tablas.	25
	a. Tabla 1. Características clínicas de los pacientes analizados	
	b. Tabla 2.	

INTRODUCCIÓN

Se estima que 900.000 personas en España, 2% de la población total, están infectadas de forma crónica por el Virus de la Hepatitis C (VHC)¹. La hepatitis crónica por este virus es una enfermedad lentamente progresiva que puede culminar con el desarrollo de cirrosis hepática, que a su vez puede complicarse por la aparición de insuficiencia hepática terminal, carcinoma hepatocelular o por ambos.² Así mismo, la infección por este agente viral se relaciona con el desarrollo de un gran número de enfermedades sistémicas, denominadas “manifestaciones extrahepáticas” del virus de la hepatitis C, que añaden morbimortalidad a la propia enfermedad hepática. Existe una clara evidencia científica que relaciona etiopatogénicamente a la infección viral C con el desarrollo de crioglobulinemia mixta (expresadas clínicamente como glomérulonefritis o vasculitis cutánea crioglobulinémica). Otras manifestaciones extrahepáticas descritas, aunque menos comunes, son Linfoma no-Hodgkin, tiroiditis autoinmune, porfiria cutánea tarda, enfermedades reumatológicas, etc.³⁻⁵ Por último, varios estudios han demostrado que la infección crónica por VHC ocasiona un conjunto de signos y síntomas inespecíficos que deterioran la calidad de vida. Por todas estas circunstancias, las principales entidades especializadas en el tema recomiendan plantear la realización de tratamiento antiviral a toda paciente con infección por VHC.⁶⁻⁸

En las últimas dos décadas el manejo terapéutico de la hepatitis C ha sufrido grandes cambios. Hace varios años, el tratamiento con interferon alfa (IFN α) regular administrado trisemanalmente como monoterapia alcanzaba una respuesta viral sostenida (RVS) baja (10-15%).⁹⁻¹⁰ La posterior adición de ribavirina (RBV) permitió aumentar dicho porcentaje hasta 35-45%.^{11,12} Recientemente, la introducción de la formulación pegilada del IFN α (peg-IFN α) que permite la administración del inmunomodulador una vez por semana, junto con RBV ha demostrado mejorar aún más la RVS alcanzando tasas de respuesta entre el 50 y 70% dependiendo principalmente del genotipo viral responsable de la enfermedad.^{13,14}

Si bien la eficacia terapéutica ha mejorado claramente en los últimos 20 años, no ha ocurrido lo mismo con la incidencia de una amplia gama de efectos colaterales asociados a su utilización. Éstos, que van desde el síndrome pseudogripal hasta alteraciones hematológicas, neuropsiquiátricas y endocrinológicas, suelen dificultar el manejo de estos enfermos e incluso pueden determinar la suspensión del tratamiento en un porcentaje no despreciable de casos con las consecuencias que esto acarrea.¹⁵ Entre las complicaciones endocrinológicas, destaca la disfunción tiroidea (DT).

La asociación entre IFN α y DT es conocida desde la introducción del inmunomodulador en la terapéutica clínica para pacientes oncológicos.¹⁶ Numerosos reportes han demostrado una alta incidencia de enfermedad tiroidea en pacientes tratados por hepatitis C con IFN α regular (reg-IFN α): un 40% desarrollan anticuerpos antitiroideos y hasta un 15% presentan trastornos de la función tiroidea.¹⁷⁻¹⁸ Los efectos del IFN α sobre la glándula tiroidea puede expresarse clínicamente en forma de tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves cuando el mecanismo es inmunomediado, o como tiroiditis destructiva subaguda cuando la toxicidad del fármaco es directa sobre la glándula.¹⁹⁻²⁴ Si bien los grandes ensayos clínicos realizados para comparar la eficacia del IFN α pegilado versus el IFN α regular, más RBV, han demostrado que la incidencia de efectos adversos, incluidos la DT, es similar en ambos esquemas terapéuticos,^{13,25} sorprendentemente en la bibliografía existen pocos estudios que hayan focalizado la atención sobre la incidencia de DT en pacientes con hepatitis C tratados con IFN pegilado y el impacto que esto supone en el curso evolutivo de la enfermedad, siendo sus resultados claramente discordantes.²⁶⁻³² Mientras algunos estudios comunican una incidencia de disfunción tiroidea sintomática entre el 15% y 20%,^{26,27} otros la ubican cercano al 3%.²⁸ En España, Diago *et al*³³ estudiaron el efecto del IFN α regular sobre la función tiroidea en pacientes con hepatitis C y esclerosis múltiple reportando una incidencia de DT sintomática del 1,7%, aunque no hemos encontrado trabajos publicados que valoren los efectos adversos a nivel tiroideo de la

fórmula pegada. En este contexto hemos creído interesante estudiar la incidencia de alteraciones en la función tiroidea en nuestros pacientes con hepatitis C crónica tratados con INF α pegado y RBV, el curso evolutivo de dichos trastornos y las consecuencias de su desarrollo en el tratamiento.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos primarios

- Determinar la prevalencia de trastornos de la función tiroidea en pacientes con hepatitis C tratados con INF α pegilado y ribavirina y la existencia de factores relacionados con el huésped y/o la infección por VHC para el desarrollo de disfunción tiroidea.
- Describir el tipo de trastorno de la función tiroidea y su repercusión en el curso del tratamiento.

Objetivos secundarios

- Analizar la necesidad del rastreo rutinario de las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con C hepatitis tratados con INF α pegilado y ribavirina.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio y población

Estudio retrospectivo llevado a cabo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital POVISA, un hospital privado de tercer nivel. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes asistidos en las consultas de Medicina Interna y Digestivo con diagnóstico de hepatitis crónica por VHC entre el 1 de enero de 2002 y 30 de junio de 2009. Se seleccionaron aquellos que recibieron tratamiento con peg-IFN α 2a (Pegasys, Hoffman-La Roche Inc.) o 2b (Pegintrón, Schering-Plough), junto a RBV.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local en concordancia con los principios de la Declaración de Helsinki. No fue necesaria la confección de un consentimiento informado para la realización del presente estudio debido a que los datos fueron recabados de las historias clínicas de los pacientes a través de nuestra base de datos, sin participación alguna por parte de éstos y preservando en todo momento la confidencialidad de los mismos.

Para recabar la información se diseñó un protocolo de recogida de datos que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, enfermedades previas (enfermedad tiroidea, enfermedades autoinmunes, cardiovascular, pulmonar, renal, cirrosis), genotipo y carga viral, tipo de peg-IFN α administrado, duración en semanas del tratamiento. Cuando el tratamiento fue incompleto se consignó el motivo de abandono en: falta de respuesta viral, efectos adversos, mala tolerancia, abandono y otros. La respuesta viral se evaluó en la semana 12 (respuesta viral temprana), al completar el tratamiento y después de 6 meses de finalizado éste (respuesta viral sostenida). Se registraron las determinaciones de hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L) y triiodotironina (T3), cuando se dispuso de éstas antes, durante (mensualmente) y a los 6 meses de finalizado el tratamiento antiviral. En los casos que desarrollaron alteraciones de la función tiroidea clínicamente manifiestas se revisaron los controles médicos posteriores para evaluar la

evolución hasta la actualidad. También se tuvieron en cuenta las determinaciones de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (Ac anti-TPO) y antitiroglobulina (Ac anti-TGL) cuando fueron solicitados. Las determinaciones analíticas de hormonas tiroideas (TSH, T4L y T3) se realizaron por quimioluminiscencia y los anticuerpos (Ac anti-TPO y anti-TGL) por la técnica de ELISA (Abbot). Se consideraron valores normales de TSH aquellos comprendidos entre 0,350 y 4,940 mcg/ml, T4L entre 0,70 y 1,75 ng/dl, y T3 entre 0,58 y 1,59 ng/ml. Se identificaron como concentraciones elevadas de Ac anti-TPO a valores mayores a 40 IU/ml y anti-TGL mayores a 35 IU/ml.

Definiciones

Se definieron 4 tipos de disfunción tiroidea:

- 1) Hipotiroidismo sintomático: cuando se identificó niveles de TSH $> 4,940$ mcg/ml y T4L $< 0,70$ ng/dl asociado a síntomas y que requirió tratamiento hormonal sustitutivo.
- 2) Hipotiroidismo subclínico: cuando se detectó valores de TSH $> 4,940$ mcg/ml con T4L entre los valores normales en pacientes asintomáticos.
- 3) Hipertiroidismo sintomático: cuando el valor de TSH fue $< 0,350$ mcg/ml y T4L $> 1,75$ ng/dl asociado a síntomas y que requirió tratamiento.
- 4) Hipertiroidismo subclínico: con valores de TSH $< 0,350$ mcg/ml y T4L entre los valores normales en pacientes asintomáticos.

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados en Microsoft Excel XP y procesados estadísticamente mediante el software SPSS 15.0. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Los resultados de variables cuantitativas se expresan como la media y desviación estándar, y las variables cualitativas como frecuencia o porcentaje. Las variables continuas fueron comparadas con la prueba de T-Student y las cualitativas con la χ^2 o bien con el test

exacto de Fisher cuando estuviese indicado. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1° de enero de 2002 y 30 de junio de 2009, 202 pacientes recibieron tratamiento antiviral para la hepatitis C. Al revisar las historias clínicas, 26 pacientes fueron descartados por haber recibido IFN α regular, en monoterapia o combinado con RBV, y 66 por no presentar las determinaciones seriadas de la función tiroidea de acuerdo a nuestro protocolo de recolección de datos (previo, mensualmente durante el tratamiento y 6 meses después de finalizado éste). Definitivamente, un total de 110 pacientes habían recibido tratamiento con peg-IFN α (2a o 2b) más RBV y presentaron todos los datos para realizar el análisis.

El 78% de los pacientes fueron hombres (86 hombres, 24 mujeres), con una edad promedio de 42,5 años (rango de 24-69). Los genotipos más frecuentes fueron el 1 (49,1%) y 3 (40%), y la mediana de la carga viral fue de 4.125.521 copias/mm³ $-\log_{10}$ 6.61- (rango de 20.000 – 40.000.000 copias/mm³). El 72% completó el tratamiento indicado y el 60% alcanzó la RVS. Las causas más frecuentes de abandono del tratamiento fueron la ausencia de RVT y el abandono por mala tolerancia (fiebre, artromialgias, etc). Las características basales de los pacientes estudiados se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes analizados.

Características	Valores
Número de pacientes	110
Edad (DE)	42 ± 8,36 (24-69)
Sexo (%)	
Hombre	86 (78)
Mujer	24 (22)
Genotipo	
1	54
2	6
3	44
4	6
Carga viral (DE)	4.125.521 (± 3.637.107)
Log ₁₀	6.61
Tipo de pegINF- α (%)	
2a	41 (37)
2b	69 (63)
Tratamiento completo (%)	80 (72)
Motivo de tratamiento incompleto	
Ausencia de RVT (%)	13 (43)
Abandono por mala tolerancia (%)	16 (50)
Otra (%)	1 (7)
RVS* (%)	66 (60)
Antecedentes de patología tiroidea (%)	4 (3,6)

* RVS: *respuesta viral sostenida*; RVT: *respuesta viral temprana*.

Alteraciones de la función tiroidea en pacientes que recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina.

De 110 pacientes, siete (6,4%) presentaron alteraciones de la función tiroidea durante el tratamiento antiviral: cuatro desarrollaron hipotiroidismo (3,8%), y tres hipertiroidismo (2,7%). De estos, sólo 2 pacientes (1,8%) presentaron síntomas que requirieron algún tipo de actitud terapéutica, uno hipotiroidismo y otro hipertiroidismo (DT sintomática). Los restantes 5, no presentaron síntomas asociados (DT subclínica).

Si bien la prevalencia de alteración de la función tiroidea fue superior en varones (relación hombre:mujer 4:3; 3,6% y 2,7% respectivamente), esta diferencia no fue significativa ($p=0,65$).

La DT sintomática, es decir con expresión clínica que requirió tratamiento, fue más frecuente en el sexo femenino ($p=0,046$). No se detectaron diferencias significativas en relación con la edad, carga viral plasmática, niveles de anticuerpos, genotipo viral, RVT, RVS o tipo de peg-IFN.

Evolución de los pacientes que desarrollaron trastornos tiroideos durante el tratamiento antiviral combinado.

En la tabla 2 se muestra las características de los pacientes que presentaron alteración de la función tiroidea y la evolución clínica durante el seguimiento a 3 años.

Nº	Sexo	Edad	Genotipo	Peg-IFN	TSH	T4L	Diagnóstico	Tratamiento	Resolución
1	F	45	1a	2a	90,5	0,44	Hipotiroidismo	T4	No
2	M	37	3	2a	0,23	1,99	Hipertiroidismo Subclínico	(-)	Sí
3	M	45	3a	2b	5,14	0,65	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
4	M	64	2	2b	8,02	0,59	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
5	F	43	1b	2b	6,17	0,48	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
6	M	49	1a	2a	0,10	1,93	Hipertiroidismo Subclínico	(-)	Sí
7	F	38	1b	2a	<0,01	2,31	Hipertiroidismo	β -bloqueantes Suspensión antivirales	Sí

M: masculino; F: femenino; Valores normales de TSH: 0,350 - 4,940 mcg/ml; T4L: 0,70 - 1,75 ng/dl.

Entre los 4 pacientes que desarrollaron algún tipo de hipofunción tiroidea durante el tratamiento antiviral, tres pacientes, dos varones y una mujer, presentaron un cuadro de hipotiroidismo subclínico. Las alteraciones analíticas de la función tiroideas se desarrollaron entre las 4 y 12 semanas de tratamiento, no interfirieron en el curso del tratamiento antiviral y se resolvieron al finalizar el mismo. Sólo una mujer de 45 años presentó hipotiroidismo clínicamente manifiesto en la semana 8 del tratamiento antiviral combinado cuyo síntoma predominante fue la astenia marcada. El cuadro logró controlarse con el tratamiento sustitutivo con levotiroxina sin necesidad

de suspender el tratamiento antiviral. Esta paciente presentaba valores anormalmente altos de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales y antitiroglobulina) previo al inicio del tratamiento. Después de 3 años de finalizado el tratamiento antiviral con el que se logró la RVS, la paciente continúa requiriendo tratamiento hormonal sustitutivo.

Por su parte, tres pacientes, 2 hombres y una mujer, desarrollaron algún tipo de hiperfunción tiroidea. Dos varones presentaron cuadros subclínicos detectados entre la semana 4 y 8, y no requirieron modificaciones del tratamiento antiviral combinado. Las alteraciones analíticas se normalizaron una vez finalizado el tratamiento antiviral. Una mujer de 38 años presentó un cuadro de hipertiroidismo manifiesto en la 4ª semana que, debido al difícil control clínico con fármacos β -bloqueantes, debió suspender el tratamiento antiviral en la 6ª semana. Después de 3 meses los valores de TSH y T4L retornaron a la normalidad y fue suspendida la terapia β -bloqueante.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio detectó que la prevalencia de DT en pacientes con hepatitis C tratados con peg-IFN α se sitúa en el 6,4% (7/110 casos) y que sólo en el 1,8% (2/110) fue sintomática. Estos resultados son similares a los publicados por Diago *et al*³³ en una población de Catalunya con hepatitis C que recibió tratamiento con IFN α regular tres veces por semana (no pegilado) donde detectaron un aumento de la prevalencia de disfunción tiroidea hasta un 7,4%, presentando repercusión clínica solo el 1,7%. A diferencia de éstos, cifras más altas han sido comunicadas en otras series prospectivas de Australia (177 pacientes),²⁷ Alemania (59),²⁸ y Grecia (61)²⁶ que detectaron alteraciones de la función tiroidea en el 14, 12 y 21%, respectivamente, siendo clínicamente manifiesto en el 6, 7 y 14%. Llamativamente, Lee *et al*²⁹ describieron una incidencia de DT menor a éstas, 4% en el subgrupo de 76 pacientes de Taiwan tratados con pegIFN α . Esta amplia variación de la incidencia de disfunción tiroidea observada en estos estudios podría explicarse por la variabilidad étnica de los pacientes incluidos, el porcentaje de pacientes del género femenino, que suelen tener mayor incidencia de DT, y a diferentes criterios utilizados para definir enfermedad tiroidea.

Al analizar la asociación entre el desarrollo de DT y factores relacionados con el huésped y/o la infección por VHC en nuestro estudio observamos que, en coincidencia con la literatura, el sexo femenino se asoció de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de DT sintomática incluso a pesar de que las mujeres sólo representaron el 22% de los casos estudiados. En el estudio retrospectivo de Jamil *et al*²⁷ el sexo femenino y la etnia asiática fueron los dos factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedad tiroidea en pacientes que recibían tratamiento con peg-IFN α . Por su parte, Friedrich-Rust *et al*.²⁸ comunicaron que el sexo femenino y la edad, como así el también la presencia de anticuerpos antitiroideos previos al comienzo del tratamiento antiviral y el tamaño de la glándula tiroidea por ecografía eran predictores del desarrollo de DT. Otros estudios que incluyeron pacientes tratados con IFN α regular y pegilado

junto a RBV, también mencionan la asociación entre el género femenino y el desarrollo de disfunción tiroidea pero desafortunadamente no ofrecen información diferenciada de que tipo de IFN α fue utilizado en cada caso lo cual limita la obtención de conclusiones.^{30,31,34,35} En nuestro estudio, ningún paciente de sexo masculino presentó DT sintomática. Esto contrasta con los resultados de trabajos realizados con IFN α regular y RBV donde la prevalencia de DT sintomática se encuentra entre el 6,5 y 8,3%,²¹⁻²³ y en estudios realizados con IFN pegilado (entre 2,8 y 6,4%).^{26,27}

Las mujeres tienen un riesgo relativo cuatro veces mayor de desarrollar disfunción tiroidea cuando reciben tratamiento con IFN α que los hombres.³⁶ Esta diferencia parece estar en relación con factores hormonales que ejercen una ya reconocida influencia en el sistema inmune, predominantemente en la inmunidad adquirida.^{37,38} Los estrógenos fomentan procesos inmunológicos llevados a cabo por linfocitos T helper 2 (LTH2) CD4+ y por linfocitos B, mientras que los andrógenos realzan la actividad de los linfocitos TH1 CD8+.³⁹⁻⁴² Las enfermedades autoinmunes, y en particular aquellas que afectan a la glándula tiroidea (enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, etc.), están mediadas principalmente por LTH2, lo que explica el predominio femenino de estas entidades.

Al evaluar otras variables en relación al desarrollo de DT, de forma similar a otras series,^{27,30,31} no detectamos asociación estadísticamente representativa entre el desarrollo de DT y edad, tipo de peg-IFN α utilizado, genotipo y carga viral.

Se describen tres tipos diferentes de disfunción tiroidea asociado al tratamiento con IFN α : hipotiroidismo autoinmune, generalmente subclínico, tiroiditis subaguda, y enfermedad de Graves.^{19,20} En el presente estudio, el porcentaje de pacientes con hipotiroidismo fue discretamente superior al de aquellos que desarrollaron hipertiroidismo (57% vs. 43%). Si bien el hipotiroidismo ha sido la DT que más frecuentemente se asociaba al tratamiento con IFN α regular,^{21-23,27,30,31} los trabajos recientemente publicados con peginterferón han mostrado

resultados contradictorios. En el trabajo de Vezali *et al*,²⁶ el 85% de las disfunciones tiroideas correspondían a hipotiroidismo, mientras que en la serie de Friedrich-Rust *et al*,²⁸ el 91% desarrollaron hipertiroidismo. Por último, Jamil *et al*²⁷ encuentra en su estudio un porcentaje similar al nuestro. Se desconoce porqué existe dicha variabilidad en el tipo de disfunción tiroidea. Respecto a la evolución de los 7 pacientes que desarrollaron trastornos de la función tiroidea en nuestro estudio, reseñamos que la paciente que presentó hipotiroidismo manifiesto durante el tratamiento antiviral persistió con dicha alteración después de 3 años de finalizado el mismo, a diferencia de lo que ocurrió con los casos de disfunción subclínica y con el caso de hipertiroidismo sintomático, que revirtieron a la normalidad una vez suspendido el tratamiento antiviral. La persistencia de la hipofunción tiroidea en pacientes con expresión clínica una vez finalizado el IFN α regular es una situación conocida, aunque hay pocos estudios con su homónimo pegilado. En el estudio de Jamil *et al*²⁷ donde siguieron por una media de 42 meses a aquellos pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea con peg-IFN α , el 93% permaneció hipotiroideo; por su parte, en el trabajo de Vezali *et al*²⁶ el 65% permanecieron hipotiroideos después de finalizado el tratamiento. En ambos estudios se detectaron casos que desarrollaron una enfermedad tiroidea bifásica, hiper y posteriormente hipotiroidismo, situación que no ocurrió en nuestra serie y que refleja como causa de la DT una probable tiroiditis.

Debido a que la disfunción tiroidea en pacientes con hepatitis C que reciben tratamiento con IFN α puede determinar el desarrollo de hipo e hipertiroidismo sintomático con sus potenciales complicaciones, y a que los síntomas que expresan dicha disfunción (astenia, disminución del apetito, mialgias, etc) pueden confundirse con los típicos síntomas constitucionales pseudogripales asociado a este tratamiento, los expertos sugieren el control estricto de la función tiroidea antes, durante (cada 8 o 12 semanas) y al menos una vez finalizado del tratamiento con IFN α (en general a las 12 o 24 semanas).^{7,8,20} En nuestro estudio, los dos casos de DT sintomática ocurrieron dentro de las primeras 16 semanas, siendo la media de tiempo para el

diagnóstico de DT 6 +/- 2 semanas, algo similar a lo que ocurrieron en otros estudios que presentaron media de tiempo entre 14 y 15 semanas.^{27,28} Estos datos podrían cuestionar la recomendación sobre el rastreo sistemático de disfunción tiroidea luego de las 16 semanas en pacientes asintomáticos.

Cabe remarcar que nuestro estudio tiene algunas limitaciones, siendo la principal, su carácter retrospectivo. Al no disponer de ciertos datos, como la presencia de anticuerpos antiperoxidasa en todos los pacientes, no pudimos identificar otros factores de riesgo para el desarrollo de disfunción tiroidea. A su vez, no podemos determinar que tipo de hipertiroidismo, tiroiditis subaguda o enfermedad de Graves, desarrolló nuestro paciente al no disponer de la determinación de anticuerpos anti-receptor de TSH, ecografía o gammagrafía tiroidea. Por otra parte, el número de casos incluidos definitivamente para realizar el análisis es relativamente bajo, aunque es similar al de otros estudios.²⁶⁻²⁹ Estas limitaciones hacen que los resultados deben ser interpretados con cautela y supone una confirmación con estudios prospectivos con mayor número de pacientes. A pesar de ello, podemos decir que los pacientes con hepatitis crónica por VHC que reciben tratamiento antiviral combinado con peg-IFN α y ribavirina tienen una baja probabilidad de desarrollar disfunción tiroidea, la mayoría subclínica, y que ésta apareció antes de las 16 semanas. En nuestro estudio las mujeres tienen mayor riesgo de padecer trastornos clínicamente relevantes, por lo que su seguimiento debería ser más estricto.

CONCLUSIONES

La incidencia de disfunción tiroidea en pacientes con hepatitis C que recibieron tratamiento con IFN pegilado y ribavirina fue del 6,7%, siendo de relevancia clínica sólo en el 1,8% de los casos.

El sexo femenino fue la única variable analizada que se asoció de forma estadísticamente significativa con el desarrollo de disfunción tiroidea sintomática.

Los trastornos tiroideos sintomáticos ocurrieron dentro de las primeras 12 semanas de iniciado el tratamiento, por lo que el rastreo de disfunción tiroidea en pacientes asintomáticos luego de las 20 semanas de tratamiento antiviral combinado podría cuestionarse, sobre todo en pacientes de sexo masculino.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004;44:20-9.
2. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis* 2005;9:383-98.
3. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 129-41.
4. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J Hepatol.* 2004; 40: 341-52.
5. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 227-36.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: 2002 —June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:Suppl 1:S3-S20.
7. Consenso para el tratamiento de las hepatitis B y C 2006. [consultado 06/06/2010]. Disponible en: <http://www.aeeh.org/doc/ConsensoVHB-VHC.pdf>
8. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 225-230.
9. Carithers RL Jr, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology.* 1997;26:83S-88S.
10. Lindsay KL, Treppe C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34:395-403.
11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al; Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;339:1485-1492.

12. Reichard O, Norkrans G, Fryden A, Braconier JH, Sonnerborg A, Weiland O; Swedish Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1998; 351:83-87.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-982.
14. Hadziyannis SJ, Sette H, Jr., Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
15. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124: 1711-19.
16. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens RD, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985;1:1166.
17. Roti E, Minelli R, Giuberti T, Marchelli S, Schianchi C, Gardini E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996;101:482-487.
18. Preziati D, La Rosa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-593.
19. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*. 1997; 7: 891-6.
20. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, Tomer Y. The Clinical and Physiological Spectrum of Interferon-Alpha Induced Thyroiditis: Toward a New Classification. *Hepatology* 2006;43:661-672.)
21. Sachithanandan S, Clarke G, Crowe J, Fielding JF. Interferon-associated thyroid dysfunction in anti-D-related chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*. 1997; 17: 409-11.

22. Parana R, Cruz M, Santos-Jesus R, Ferreira K, Codes L, Cruz T. Thyroid disease in HCV carriers undergoing antiviral therapy with interferon plus ribavirin. *Braz J Infect Dis.* 2000; 4: 284-90.
23. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Bjoro T, Haug E, et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha: no association with either interferon dosage or efficacy of therapy. *J Intern Med.* 2002; 251: 400-6.
24. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am. J. Med.* 2004; 117: 10–3.
25. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–965.
26. Vezali E, Elefsiniotis I, Mihas C, Konstantinou E, Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: Virus- or therapy-related? *Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 1024–29.
27. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, Tarquinio L, Nazareth S, Mc Inerney M, et al. Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24: 1017–23.
28. Friedrich-Rust M, Theobald J, Zeuzem S, Bojunga J. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009; 16, 168–177.
29. Lee SD, Yu ML, Chen PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2-beta plus ribavirin and interferon alpha-2-beta plus ribavirin in treating chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J. Viral Hepat.* 2005; 12: 283–91.
30. Kee KM, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Changchien CS, Lu SN, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: incidence, associated factors and prognosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 319–26.

31. Moncoucy X, Leymarie F, Delemer B, Lévy S, Bernard-Chabert B, Bouché O, et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005; 29: 339-45.
32. Tran HA, Attia JR, Jones TL, Batey RG. Pegylated interferon-a2b in combination with ribavirin does not aggravate thyroid dysfunction in comparison to regular interferon-a2b in a hepatitis C population: Meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 22: 472-76.
33. Diago JI, del Olmo D, Alcázar V, Martínez de Icaya P, Rodríguez E, Martínez Montiel P. Thyroid disorders associated to interferon treatment in patients with chronic viral hepatitis or multiple sclerosis. *Med Clin (Barc).* 1999; 113: 50-1.
34. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomised trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2453–62.
35. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 975–82.
36. Prummel MF, Lauberg P. Review: Interferon-a and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:547-51.
37. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am. J. Pathol.* 1985; 121: 531–51.
38. Rories C, Spelsberg TC. Ovarian steroid action on gene expression: mechanisms and models. *Annu Rev Physiol.* 1989; 51: 653-81.
39. Whitacre C. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2001; 2: 777-80.
40. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus.* 2004; 13: 635-38.

41. Beagley K, Gockel C. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003; 38:13-22.
42. Seli E, Arici A. Sex steroids and the immune system. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2002; 22: 407-08.

ANEXO 1

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes analizados y aspectos del tratamiento.

Características	Valores
Número de pacientes	110
Edad (DE)	42 ± 8,36 (24-69)
Sexo (%)	
Hombre	86 (78)
Mujer	24 (22)
Genotipo	
1	54
2	6
3	44
4	6
Carga viral (DE)	4.125.521 (± 3.637.107)
Log ₁₀	6.61
Tipo de pegINF- α (%)	
2a	41 (37)
2b	69 (63)
Tratamiento completo (%)	80 (72)
Motivo de tratamiento incompleto	
Ausencia de RVT (%)	13 (43)
Abandono por mala tolerancia (%)	16 (50)
Otra (%)	1 (7)
RVS* (%)	66 (60)
Antecedentes de patología tiroidea (%)	4 (3,6)

* RVS: respuesta viral sostenida; RVT: respuesta viral temprana.

Tabla 2. Características y seguimiento de pacientes que desarrollaron disfunción tiroidea durante el tratamiento antiviral.

Nº	Sexo	Edad	Genotipo	Peg-IFN	TSH	T4L	Diagnóstico	Tratamiento	Resolución
1	F	45	1a	2a	90,5	0,44	Hipotiroidismo	T4	No
2	M	37	3	2a	0,23	1,99	Hipertiroidismo Subclínico	(-)	Sí
3	M	45	3a	2b	5,14	0,65	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
4	M	64	2	2b	8,02	0,59	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
5	F	43	1b	2b	6,17	0,48	Hipotiroidismo Subclínico	(-)	Sí
6	M	49	1a	2a	0,10	1,93	Hipertiroidismo Subclínico	(-)	Sí
7	F	38	1b	2a	<0,01	2,31	Hipertiroidismo	β-bloqueantes Suspensión antivirales	Sí

M: masculino; F: femenino; Valores normales de TSH: 0,350 - 4,940 mcg/ml; T4L: 0,70 - 1,75 ng/dl.