

Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC

L. García-Buey^a, F. González-Mateos^b y R. Moreno-Otero^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hígado. Hospital Universitario de La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

^bSección Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de una década se ha asociado epidemiológicamente a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) con más de 36 manifestaciones extrahepáticas (tabla 1) la mayoría basadas fundamentalmente en mecanismos patogénicos inmunológicos, autoinmunes y/o linfoproliferativos¹⁻⁴. Estas manifestaciones extrahepáticas añaden morbimortalidad a la propia enfermedad hepática y, en ocasiones, conducen a su diagnóstico debido a la escasa expresividad clínica que puede tener. Existe una clara evidencia científica (tabla 2) para relacionar etiopatogénicamente a la infección crónica por el VHC con el desarrollo de crioglobulinemia mixta y con las manifestaciones clínicas relacionadas con este trastorno linfoproliferativo (glomerulonefritis crioglobulinémica, vasculitis cutánea crioglobulinémica, manifestaciones reumatólogicas crioglobulinémicas), así como con la presencia de autoanticuerpos no-organoespecíficos¹⁻⁵ (I A). Sin embargo, no existe evidencia científica suficiente para establecer una clara y certera asociación con las otras manifestaciones extrahepáticas descritas tales como linfoma no-Hodgkin, sialoadenitis, tiroiditis autoinmune, liquen plano, porfiria cutánea tarda, enfermedades reumatólogicas, neurológicas o de otra índole por lo que se necesita seguir investigando para establecer y clarificar si el VHC contribuye a la etiopatogenia de dichas enfermedades¹⁻⁴ (III-IV C). No obstante, existen numerosos estudios sobre la relación epidemiológica entre el VHC con las diferentes manifestaciones extrahepáticas, sin embargo no siempre existe una clara evidencia científica porque: 1) pocos analizan de forma prospectiva la aparición de una determinada enfermedad en una amplia población de pacientes con infección crónica por el VHC; 2) en muchas publicaciones la asociación con una determinada enfermedad se ha establecido con una pe-

queña serie de pacientes sin grupo control o incluso con casos aislados, y 3) en ocasiones puede existir una falsa asociación en zonas geográficas muy endémicas de infección por VHC donde una enfermedad coincidental podría observarse².

Las manifestaciones extrahepáticas pueden estar originadas por diversos mecanismos patogénicos: 1) reacciones autoinmunes por fenómenos de «imitación molecular» entre proteínas víricas y antígenos propios del huésped; 2) formación y depósito de inmunocomplejos, y 3) por expansión clonal de células B¹⁻⁴ (linfoproliferación). Todos estos mecanismos pueden estar relacionados con el linfotropismo del VHC puesto que se ha demostrado que la interacción de la glicoproteína de cubierta del VHC gpE2 con la molécula CD81 expresada por los linfocitos B disminuye el umbral de activación de estas células faci-

TABLA 1. Manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHC

Asociaciones con clara evidencia científica (I A)
• Crioglobulinemia mixta
– Vasculitis cutánea crioglobulinémica
– Glomerulonefritis crioglobulinémica
– Manifestaciones reumatólogicas asociadas a CM
• Autoanticuerpos
Asociaciones probables o no claramente establecidas (III-IV C)
• Hematológicas
– Linfoma no-Hodgkin B
– Trombocitopenia idiopática
– Anemia hemolítica
– Síndrome antifosfolípido
– Gammaglobulina monoclonal
• Renales
– Glomerulonefritis sin CM
• Dermatológicas
– Porfiria cutánea tarda
– Liquen plano
– Eritema multiforme
– Eritema nodoso
– Malacoplakia
– Urticaria
– Prurito
• Endocrinas
– Tiroiditis autoinmune
– Autoanticuerpos tiroideos
– Diabetes mellitus
• Oculares y salivares
– Sialadenitis
– Úlcera corneal de Mooren
– Uveítis
• Musculoesqueléticas
– Fibromialgia
– Artralgias/artritis
– Artritis reumatoide
– Dermatopolimiositis
– Síndrome de fatiga crónica
• Pulmonar
– Fibrosis pulmonar idiopática
• Neurológicas
– Síndrome de Guillain-Barré
– Leucoencefalopatía multifocal progresiva
• Mieloencefálicas
– Poliarteritis nodosa
– Síndrome CRST
– Lupus eritematoso sistémico

CM: crioglobulinemia mixta esencial.

Correspondencia: Dra. L. García-Buey.
Servicio de Aparato Digestivo. Unidad de Hígado.
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: igarciaabuey@medynet.com

TABLA 2. Clasificación de los niveles de evidencia

Categorías	Calidad de la evidencia
I	Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico randomizado, controlado bien diseñado
II	Evidencia obtenida de estudios bien diseñados de cohortes o de estudios casos-controles
III	Evidencia obtenida de series de casos, casos publicados o ensayos clínicos de baja calidad
IV	Opiniones de autoridades basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o publicaciones de comités de expertos
V	Evidencia insuficiente para formar una opinión
Categoría	Grado de recomendación
A	Existe buena evidencia para establecer la recomendación
B	Existe moderada evidencia para establecer la recomendación
C	Existe pobre evidencia para establecer la recomendación, pero las recomendaciones pueden ser hechas por otros motivos
D	Hay moderada evidencia para rechazar la recomendación
E	Hay buena evidencia para rechazar la recomendación

litando la producción de autoanticuerpos, la producción de IgM con actividad factor reumatoide y la linfoproliferación. Los factores específicos víricos o del huésped que predisponen al desarrollo de manifestaciones extrahepáticas se están investigando. No parece que un genotipo determinado del VHC esté implicado¹⁻⁴, pero los factores predisponentes del huésped pueden ser el sexo femenino, edad avanzada, una infección crónica de larga evolución y la presencia de cirrosis hepática o de fibrosis extensa como ha sido demostrado en un metaanálisis¹⁻³ (II A). La hepatopatía crónica evolucionada con alteración de las células de Kupffer y la presencia de anastomosis portosistémicas puede favorecer la formación, tráfico y depósito de inmunocomplejos así como el mecanismo linfoproliferativo. Determinados factores genéticos todavía no bien conocidos pueden favorecer el desarrollo de manifestaciones extrahepáticas. Parece ser que la presencia de HLA B8-DR3 y HLA DR11 confieren susceptibilidad al desarrollo de crioglobulinemia¹⁻³.

El manejo terapéutico de los pacientes con infección crónica por VHC y manifestaciones extrahepáticas puede ser difícil y probablemente debe ser individualizado, basándose en la gravedad de la enfermedad hepática y de las manifestaciones extrahepáticas^{1,6-8} (II A). Puede requerir una colaboración multidisciplinaria de varios especialistas⁶. Fundamentalmente existen dos opciones terapéuticas: 1) la erradicación o reducción de la carga vírica circulante con el tratamiento antiviral convencional, y 2) el tratamiento de los factores inmunológicos y autoinmunes utilizando fármacos inmunosupresores, agentes citotóxicos y/o plasmaférésis^{1,3,6}. Existen pocos datos publicados disponibles acerca del tratamiento antiviral de pacientes con manifestaciones extrahepáticas, la mayoría con interferón α (IFN α) en monoterapia o tratamiento combinado con IFN α más ribavirina y muy pocos con interferón pegilado α (PEG IFN α) y ribavirina. Sin embargo, la evidencia científica disponible sugiere que la utilización del tratamiento antiviral es eficaz y segura en pacientes con manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el depósito de inmunocomplejos tales como la crioglobulinemia mixta^{1,6,8} (tabla 3) (II A). En algunos casos el IFN α o el tratamiento combinado antiviral puede inducir o agravar algunas manifestaciones extrahepáticas¹ (III B). En los casos de trastornos autoinmunes no claramente relacionados con la infección vírica el tratamiento inmunosupresor con corticosteroides puede ser la opción más eficaz^{1,6} (III C). Los efectos a largo plazo de los corticosteroides y en general del tratamiento inmunosupresor en pacientes con hepatitis crónica C se desconocen⁶.

ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Crioglobulinemia mixta

Después del descubrimiento del VHC en 1989 y la disponibilidad de pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VHC, diversos investigadores publicaron casos de infección por VHC en pacientes con crioglobulinemia mixta esencial (CM), sugiriendo un posible papel

TABLA 3. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC

Manifestación extrahepática	Grado de asociación con VHC	Mejoría con tratamiento antiviral	Nivel de evidencia
Crioglobulinemia mixta	Fuerte	Sí	I A
Linfoma NH células B	Débil	Sí	II B
Trombocitopenia AI	Débil	No	III C
Síndrome antifosfolípido	Dudosos	No	III C
Glomerulonefritis MP	Fuerte	Sí	III B
Vasculitis cutánea	Fuerte	Sí	I A
Liquen plano	Dudosos	No	III C
Porfiria cutánea tarda	Fuerte	Sí	II B
Autoanticuerpos sin enfermedad AI	Fuerte	Sí	II A
Sialoadenitis	Fuerte	Se desconoce	II B
Síndrome Sjögren típico	Dudosos	No	III C
Tiroiditis AI	Dudosos	No	II C
Diabetes mellitus	Dudosos	No	III C
Enfermedades reumatólogicas	Dudosos	Se desconoce	III C
Enfermedades neurológicas	Dudosos	Se desconoce	III C

MP: membrano proliferativa; NH: no-Hodgkin.

etiopatogénico del VHC en la CME. Estudios amplios primero retrospectivos y posteriormente prospectivos analizando los anticuerpos anti-VHC y el ARN-VHC confirmaron que el VHC es el principal agente causal de la CME¹⁻⁷ (I A). La crioglobulinemia se define por la presencia de inmunoglobulinas-antiinmunoglobulinas circulantes que tienen la peculiaridad de precipitar con frío (crioglobulinas). La crioglobulinemia es un trastorno linfoproliferativo cuyas manifestaciones clínicas se relacionan con una vasculitis de pequeños vasos como consecuencia del depósito vascular endoluminal de esos crioprecipitados¹⁻⁴. La hepatitis C se ha relacionado con el desarrollo de crioglobulinemia tipo II y tipo III (clasificación de Brouet). En el tipo II, las crioglobulinas están compuestas de factor reumatoide (FR) monoclonal IgM que se une a IgG policlonal y en el tipo III IgM-FR e IgG son policlonales¹⁻⁴. Evidencia a favor de la unión patogénica entre la infección por VHC y la crioglobulinemia deriva de que existe una elevada prevalencia de marcadores serológicos del VHC en pacientes con crioglobulinemia y, además, el ARN-VHC y los anticuerpos IgG anti-VHC se concentran específicamente en el crioprecipitado^{3,4} (IA). En la CM-VHC el crioprecipitado está formado por una elevada concentración de ARN-VHC, proteínas solubles del VHC entre las que destaca la proteína del *core*, anticuerpos IgG anti-VHC, anticuerpos IgM con actividad factor reumatoide (IgM-FR) que se unen a la Fc de las inmunoglobulinas IgG anti-VHC y lipoproteínas de baja densidad⁴.

Los mecanismos patogénicos a través de los cuales el VHC puede inducir CM se están investigando. Estudios recientes sugieren que la crioglobulinemia tipo II deriva de la expansión oligo-monoclonal de células B en la médula ósea y en el hígado que secretan IgM-FR con un idiotipo específico «WA». Esta expansión clonal de células B puede estar facilitada por mutaciones genéticas que aumentan la supervivencia de las células B tales como la translocación t(14:18) que induce una sobreexpresión del gen antiapoptótico bcl-2. La sobreexpresión de bcl-2 se demostró en el 71-86% de pacientes infectados por VHC con CM versus 16-37% de pacientes infectados por VHC sin CM y 0-3% de pacientes sin infección por VHC^{3,4}. Es interesante que estas mutaciones genéticas así como la expansión clonal de células B desaparecen con la respuesta virológica sostenida al tratamiento antiviral^{1,3,4,8}. La expansión oligo-monoclonal de células B en la CM-VHC puede estar relacionada con procesos linfoproliferativos antígeno-dependientes posiblemente mantenidos por el VHC, cuyo principal estímulo antigénico puede ser la glucoproteína E2 que interacciona con el receptor CD81 de los linfocitos B (I A).

Aproximadamente el 60-90% de los pacientes con crioglobulinemia están infectados con el VHC y se detectan crioglobulinas en el 36-55% de los pacientes con hepatitis crónica C¹⁻³. En la mayoría de los pacientes la crioglobulinemia no produce síntomas (1-4). Únicamente las manifestaciones clínicas ocurren en el 10-30% de los pacientes que presentan CM tipo II (I A) e incluyen: púrpura palpable, artralgias y astenia¹⁻⁴ (síndrome de Meltzer-Franklin).

El signo más característico de la enfermedad son las lesiones purpúricas localizadas principalmente en miembros inferiores por vasculitis leucocitoclástica (I A). Se detectan en estos pacientes niveles elevados de crioglobulinas (criocrito), anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR) así como hipocomplementemia con descenso de C4. La CM sintomática pertenece a una vasculitis sistémica de pequeños vasos y muchos órganos podrían estar afectados. Los pacientes pueden presentar glomerulonefritis membrano proliferativa (GNMP) en el 30% de los casos, neuropatía periférica (70%), fenómeno de Raynaud (20-50%), síndrome de Sjögren (6%) y ocasionalmente signos de vasculitis sistémica grave. Es frecuente el hallazgo de hepatoesplenomegalia. Las transaminasas generalmente están poco elevadas y la función hepática está bien preservada, sin embargo muchos pacientes tienen cirrosis en la biopsia hepática¹⁻⁴. Aproximadamente el 5-8% de los pacientes pueden evolucionar a linfoma no-Hodgkin (LNH) de células B^{1,2,4} (II A).

El tratamiento de la crioglobulinemia debe ser individualizado de acuerdo a la gravedad del síndrome clínico (III A). Existen dos opciones terapéuticas^{1,4}: 1) el tratamiento convencional del VHC para erradicar el virus o reducir la carga viral, y 2) controlar la formación, depósito y efectos inflamatorios de los inmunocomplejos con terapia inmunosupresora (corticosteroides) y/o plasmaféresis. El tratamiento de elección recomendable en la actualidad es el interferón pegilado α (PEG-IFN α) combinado con ribavirina ajustando la dosis según el grado de insuficiencia renal, aunque existe escasa evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de este tratamiento debido a que no hay muchos estudios publicados^{1-4,6-8} (III A). En los estudios realizados con IFN α se ha demostrado que su eficacia terapéutica está estrechamente relacionada con la actividad antiviral y que los pacientes con crioglobulinemia responden igual que los pacientes con hepatitis crónica C sin ese trastorno linfoproliferativo^{1,3,4,6-8}. Los factores asociados con mejor respuesta al tratamiento antiviral son: niveles bajos de ARN-VHC pretratamiento, genotipos 2 y 3 del VHC y niveles de criocrito bajos pretratamiento⁶. El tratamiento antiviral tiene efectos beneficiosos: 1) los síntomas asociados con la formación y depósito de crioglobulinas desaparecen en los pacientes con respuesta virológica sostenida, y 2) la regresión de la expansión clonal de células B se consigue en pacientes que aclaran el virus y puede disminuir el riesgo de desarrollo de linfoma⁸ (II B). La recidiva virológica al suspender el tratamiento se acompaña de recurrencia de los síntomas asociados a la crioglobulinemia^{1-4,6-8} (II B).

En pacientes con enfermedad grave con insuficiencia renal progresiva, vasculitis sistémica o neuropatía avanzada está indicado el tratamiento inmunosupresor con corticosteroides asociando o no ciclofosfamida u otros fármacos inmunosupresores y realizando plasmaféresis o criofiltración^{1-4,6-8} (III B). Si se produce mejoría se debería comenzar a posterior salvo contraindicaciones específicas con el tratamiento antiviral^{3,4,6,7} (III C). Se han publicado casos aislados en el que combinaron el tratamiento antiviral con corticosteroides con mejoría del cuadro clínico^{6,7} (III C).

Cuando los pacientes no responden al tratamiento antiviral o tienen contraindicaciones al mismo se puede recomendar *rituximab*, un anticuerpo monoclonal químérico anti-CD20 que produce depleción de células B, pero no está exento de complicaciones y aumenta los niveles de ARN-VHC. Existe escasa experiencia con este fármaco ya que los estudios publicados son escasos y la información disponible se limita a casos clínicos aislados^{1,3,4,6,8} (III C).

Linfoma no-Hodgkin

Varios estudios han descrito una aparente asociación entre la infección por VHC y linfoma no-Hodgkin (LNH) de células B, aunque existen controversias dependiendo del origen geográfico y tipo histológico de linfoma^{1-4,9} (II B). Un metaanálisis de 48 estudios con 5.542 pacientes evaluando la prevalencia de infección por VHC en LNH de células B demostraba que la prevalencia media estimada era del 13% (95% CI:12-14%) más elevada que la comunicada en la población general sugiriendo un papel patogénico del VHC en el desarrollo del LNH, aunque otros factores genéticos y/o ambientales deben estar implicados porque existe una enorme variabilidad geográfica en la prevalencia⁹ (II B). Desde otro punto de vista, la prevalencia de LNH de células B entre pacientes infectados por VHC no es elevada y oscila entre 0,2-2,49%^{3,5} pero aumenta al 22% en presencia de crioglobulinemia tipo II³. Por tanto, parece que la infección por VHC puede estar relacionada fundamentalmente con el LNH de células B de bajo grado de malignidad que se desarrolla en pacientes con crioglobulinemia tipo II^{1-4,9} (II B).

El hipotético papel linfomagénico del VHC se ha sugerido como consecuencia de estudios que demuestran la presencia de proteínas del VHC y/o ARN-VHC en linfocitos de sangre periférica y biopsias de tejido linfoide. Sin embargo, hay evidencias que apoyan la hipótesis patogénica de que la persistencia viral y un estímulo antigénico manteniendo del VHC sobre los linfocitos B generaría primero una expansión oligoclonal, después monoclonal y posteriormente una selección de células anormales. En esta hipótesis patogénica participaría: 1) la interacción de la glucoproteína E2 del VHC con el receptor CD81 de las células B que induce linfoproliferación; 2) sobreexpresión de la proteína antiapoptótica bcl-2 en linfocitos B que aumentaría la supervivencia celular y que está en relación con la translocación cromosómica t(14;18), y 3) la existencia de otras mutaciones cromosómicas y expresión de protooncogenes como *myc* que inhiben la regulación celular normal¹⁻⁴.

Se han detectado distintos tipos histológicos de linfoma en pacientes con infección por VHC, la mayoría son linfomas no-Hodgkin de células B de bajo grado de malignidad predominando el inmunocitoma o linfoma linfoplasmocitoide y folicular^{1,3,9} (II B). También se han encontrado LNH de la zona marginal, linfomas difusos de células grandes y excepcionalmente se han descrito casos de linfomas del manto y de células NK e incluso se han comunicado casos de linfoma MALT^{1,3,9}. No parece que la infección por VHC esté relacionada con el LNH de cé-

lulas T ni con el linfoma de Hodgkin. La relación entre la infección por VHC y otros trastornos linfoproliferativos de las células B como leucemia linfática crónica, macroglobulinemia de Waldenström, mieloma múltiple y gammopathía monoclonal se ha sugerido, pero sin claras evidencias científicas^{2,4} (III C).

Las manifestaciones clínicas del LNH-VHC son variadas dependiendo del tipo de LNH, localización, coexistencia o no de crioglobulinemia y de las manifestaciones de la propia enfermedad hepática. La afectación extranodal es frecuente, observándose hasta en un 65% de los casos^{1-3,9} (III B).

No existe una actitud consensuada respecto al tratamiento del LNH y la experiencia está basada en el tratamiento de series pequeñas de pacientes o casos aislados^{1,3,9}. El tratamiento puede diferir en relación al grado de malignidad del LNH. Uno de los vínculos más estrechos entre el VHC y el desarrollo de linfomas ha sido la descripción de regresiones tumorales de linfoma en pacientes con hepatitis C tratados con IFN α o PEG-IFN α más ribavirina^{8,9} (III B). Se ha demostrado que el tratamiento antiviral puede constituir una alternativa a la esplenectomía y quimioterapia en el linfoma esplénico de linfocitos vellosos e infección por VHC^{3,8} (III B). El tratamiento antiviral con PEG-IFN α y ribavirina puede ser una opción terapéutica razonable para los LNH de células B de bajo grado de malignidad asociados a infección crónica por el VHC⁸ (III B), pero parece claramente insuficiente para los LNH de grado de malignidad intermedio o alto en los que debe indicarse quimioterapia con o sin radioterapia o cirugía^{1,3,8} (II A). En estos últimos casos, el tratamiento antiviral del VHC puede desempeñar un papel en la consolidación terapéutica de la regresión del linfoma después de completar el tratamiento quimioterápico con el fin de evitar recidivas⁸ (IV C). La quimioterapia convencional no está asociada a un riesgo elevado de reactivación de la hepatitis C y la infección por VHC no afecta a la respuesta de los regímenes de quimioterapia del LNH^{1,3,8}. El *rituximab* (anti-CD20) se incluye en la actualidad en los regímenes de quimioterapia de estos pacientes^{1,3,8}.

Otras enfermedades hematológicas

La anemia hemolítica autoinmune y la púrpura trombocitopénica autoinmune (PTI) se han asociado con la infección por VHC sin clara evidencia^{1,3} (III C). La presencia de trombopenia en pacientes infectados por VHC puede estar relacionada con varias causas: hiperesplenismo, trombopenia autoinmune con anticuerpos antiplaquetas, déficit de trombopoyetina, infiltración medular y síndrome antifosfolípido. La prevalencia de marcadores del VHC en pacientes con PTI es del 20%. El tratamiento con IFN α agrava la trombocitopenia e incluso se ha descrito que puede desencadenar PTI^{1,3} (III B). La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina es elevada en pacientes con infección por VHC (20-27%), pero es controvertido que el síndrome antifosfolípido esté relacionado con la infección por VHC^{2,3} (III C).

ENFERMEDADES RENALES

La infección crónica por VHC es causa y puede ser consecuencia de una enfermedad renal crónica⁷. La lesión renal asociada más frecuentemente es la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) también llamada mesangiocapilar generalmente en el contexto de una crioglobulinemia (II A), y menos frecuentemente GNMP tipo I no asociada a crioglobulinemia y glomerulonefritis membranosa^{1-3,7} (III B). Estas lesiones pueden ocurrir en riñones nativos y en trasplantados. Clínicamente se caracterizan por la presencia de proteinuria con o sin rango nefrótico, microhematuria e insuficiencia renal de grado variable. La patogénesis de la lesión glomerular no se conoce bien, pero parece que está relacionada con el depósito de inmunocomplejos circulantes formados por antígenos y anticuerpos anti-VHC con o sin IgM-FR. Excepcionalmente se han descrito casos de otras formas de lesión glomerular como glomeruloesclerosis segmentaria y focal, GN fibrilar, GN inmunitactoide, nefropatía IgA y microangiopatía trombótica que pueden ser asociaciones casuales⁷ (V D). El síndrome hepato-renal puede acontecer en pacientes con cirrosis en estadio terminal (I A).

El manejo terapéutico de la enfermedad glomerular renal asociada al VHC con o sin crioglobulinemia es difícil y debe ser individualizado según se estableció en una Reunión de Consenso de los NIH (Bethesda 2002)⁷. El tratamiento antiviral con IFN α o PEG-IFN α con o sin ribavirina puede ser eficaz en mejorar la proteinuria y función renal en una proporción de pacientes asociado a la respuesta virológica; sin embargo, en otras ocasiones la enfermedad renal puede ser grave o resistente al tratamiento antiviral y requiere otras estrategias terapéuticas (III C). De la escasa experiencia publicada se puede recomendar un ajuste de las dosis de PEG-IFN α y ribavirina de acuerdo al aclaramiento de creatinina^{1,3,7} (ClCr) (IV C). En pacientes con insuficiencia renal en grado moderado (ClCr 40-60 ml/min) se recomienda reducir la dosis de PEG-IFN α 2b a 1 μ g/kg/semana y puede ser necesario reducir la dosis de PEG-IFN α 2a a 135 μ g/semana y se utilizarán dosis de ribavirina entre 400-800 mg/día. Si la insuficiencia renal es más grave (ClCr < 40 ml/min) se recomienda utilizar PEG-IFN α 2a 135 μ g/semana o PEG-IFN α 2b 0,5 μ g/kg/semana y ribavirina a dosis inferiores a 400 mg/día o incluso 200-400 mg en días alternos. En cualquier caso estas dosis orientativas corresponden al inicio del tratamiento y el ajuste posterior se debe hacer en función de los efectos secundarios frecuentes de estos fármacos en presencia de insuficiencia renal. Respecto a la ribavirina la principal complicación en los pacientes renales es la anemia hemolítica que se suma a la anemia característica de la insuficiencia renal. Por ello, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis altas de eritropoyetina desde el comienzo ajustando la dosis en función del grado de anemia. Es útil ajustar la dosis de ribavirina según los niveles plasmáticos (10-15 μ mol/l) (III B). Dependiendo del grado de insuficiencia renal y de la clínica sistémica de la crioglobulinemia se han asociado corticosteroides al tratamiento antiviral^{3,7}. En glomerulonefritis con presenta-

ciones muy agresivas con deterioro agudo y progresivo de la función renal y manifestaciones extrarrenales graves deben indicarse como tratamiento de inicio corticosteroides a dosis elevadas y a veces con otros inmunsupresores (ciclofosfamida) y plasmaférésis^{1,3,7} (II A). Una vez experimentada la mejoría se debería indicar el tratamiento antiviral salvo contraindicaciones específicas. En los pacientes con trasplante renal, la infección por VHC puede favorecer la pérdida del injerto renal por diferentes motivos y estos pacientes tienen contraindicado el tratamiento con IFN α (salvo excepciones) por riesgo elevado de inducción de rechazo agudo^{1,3,7} (IV C). El tratamiento antiviral pretrasplante negativizando el ARN-VHC puede disminuir la incidencia de glomerulonefritis asociadas a la infección por VHC en el período posttrasplante⁷. Un elevado porcentaje de casos con enfermedad glomerular infectados por VHC no responden al tratamiento específico antiviral, tienen contraindicaciones o no toleran el tratamiento y en éstos no se puede establecer recomendaciones precisas sobre los tratamientos paliativos porque la literatura al respecto es escasa. Se han indicado esteroides a dosis bajas, ciclos cortos de ribavirina o de IFN α a dosis bajas, plasmaférésis e incluso *rituximab* (anti-CD20). En los casos con presentaciones más crónicas que cursan fundamentalmente con proteinuria e insuficiencia renal leve puede instaurarse tratamiento con IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) con eficacia renoprotectora ligada a un efecto antiproteinúrico⁷.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Varios trastornos dermatológicos se han asociado con la hepatitis C como vasculitis cutánea (vasculitis leucocitoclásica) en relación con la crioglobulinemia mixta, porfiria cutánea tarda, liquen plano, eritema multiforme, eritema nodoso, malacoplaquia, urticaria y prurito. En tres estudios prospectivos de pacientes con infección crónica por VHC, el prurito era la manifestación cutánea más frecuente hallada en el 15% de los pacientes^{3,5} (II A). El prurito no se correlacionaba con la presencia de colestasis biológica y no existen datos publicados sobre el efecto del tratamiento antiviral en su evolución. La asociación de infección por VHC y liquen plano es controvertida^{1,2} (III C). En los pacientes con hepatitis C el liquen plano cutáneo suele ser extenso o puede afectar a mucosas principalmente de la cavidad oral. El tratamiento antiviral con IFN α puede mejorar las lesiones, pero también puede originar o agravar el liquen plano^{1,2} (IV C).

Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT) es la enfermedad más frecuente dentro del grupo de las porfirias y está originada por una deficiente actividad del enzima uroporfirinógeno descarboxilasa (URO-D). Generalmente, la enfermedad se manifiesta con signos dermatológicos que incluyen fragilidad cutánea y erupciones vesiculoampollosas en las

manos y cara que pueden ser evidentes después de la exposición a la luz solar. Estas manifestaciones dermatológicas están causadas por el depósito de uroporfirinas en la piel que tienen efecto fotosensibilizante. La fuente de las porfirinas es el hígado como consecuencia de una deficiente actividad del enzima URO-D.

La etiopatogenia de la PCT tanto en la forma esporádica (tipo I) como hereditaria (tipo II) no es del todo conocida. El defecto parcial de la actividad del enzima URO-D es una condición *sine qua non*, pero no es suficiente para que se manifieste clínicamente la PCT al menos si no existen factores desencadenantes. La infección por VHC parece ser un factor desencadenante y desempeña un papel determinante en la evolución y expresión fenotípica de la PCT sobre todo en la forma esporádica, y puede explicar, al menos en parte, la lesión hepática observada en estos pacientes (II B). Una revisión sistemática y metaanálisis ha sugerido una fuerte asociación epidemiológica entre la infección por VHC y PCT debido a que la prevalencia de la infección calculada en 2.167 pacientes con PCT en los 50 estudios incluidos en la revisión sistemática era del 50%¹⁰. La prevalencia de infección por VHC era del 57% en la PCT esporádica y del 26% en la PCT familiar¹⁰. Sin embargo, existe una marcada variabilidad geográfica en la asociación de tal forma que la prevalencia de infección por VHC en pacientes con PCT oscila entre 0-90% por lo que deben estar implicados otros factores genéticos y ambientales además de la infección por VHC en la etiopatogenia de la PCT. Por otra parte, parece que la prevalencia de PCT en pacientes con infección por VHC es escasa (1-5%) pero muy superior a la de la población que no presenta la infección^{2,5,10}. A pesar de la asociación entre infección por VHC y PCT, la mayoría de los pacientes con infección crónica por VHC no desarrollan PCT y, por tanto, el estudio rutinario de porfirinas solamente se debe realizar en aquellos pacientes con lesiones cutáneas sugestivas de PCT^{1,2,5,10} (II A). Sin embargo, existe un consenso generalizado de que debe estudiarse la infección por VHC en todos los pacientes que presenten PCT^{1,2,5,10} (II A).

El mecanismo patogénico por el cual la infección por VHC puede causar o actuar como un desencadenante de PCT no se conoce bien, pero la actividad reducida de la URO-D puede deberse a un aumento del estrés oxidativo hepatocitario mediado en la mayoría de los casos por el hierro. Muchas observaciones implican al hierro como un factor etiopatogénico clave de la PCT. Además, se ha constatado que muchos de los pacientes con PCT tienen mutaciones del gen HFE de la hemocromatosis primaria (II A).

La combinación terapéutica del IFN α (PEG-IFN α) con ribavirina no ha sido suficientemente investigada como tratamiento en pacientes con PCT e infección por VHC porque los estudios publicados hacen referencia a casos aislados^{2,3}. A pesar de ello, en la actualidad se recomienda este tratamiento asociado a flebotomías (III B). Se debe comenzar con flebotomías para conseguir unos niveles de ferritina \leq 50 ng/ml y posteriormente continuar con el tratamiento antiviral. Se han descrito casos de agravamiento o aparición *de novo* de PCT durante el tratamiento con IFN α

y ribavirina. El incremento de hierro producido por la hemólisis inducida por ribavirina probablemente desempeñó algún papel en el aumento de síntesis de porfirinas.

AUTOANTICUERPOS

En el 20-40% de los pacientes con hepatitis crónica C se puede detectar algún tipo de autoanticuerpos no-organoespecíficos como factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso^{1-3,5} (SMA) (II A). Estos autoanticuerpos suelen tener poco significado clínico, no influyen en el curso de la infección y no se suelen asociar con enfermedades extrahepáticas^{1-3,5}. En la gran mayoría de los pacientes, la detección de estos autoanticuerpos no contraindica el tratamiento antiviral con PEG-IFN α y ribavirina, pero obliga a una monitorización clínica más meticulosa del tratamiento ya que éste podría desencadenar o agravar una enfermedad autoinmune subyacente¹⁻³ (II A).

ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Sialoadenitis/síndrome de Sjögren

Varios datos han sugerido inicialmente una asociación entre la infección por VHC y el síndrome de Gougerot-Sjögren, considerando la elevada frecuencia de crioglobulinemia en ambas enfermedades y el tropismo del VHC por las glándulas salivares³. Así, numerosos estudios prospectivos se han realizado para evaluar esta asociación pero el análisis de los resultados publicados es difícil por los diferentes criterios diagnósticos utilizados para diferenciar sialoadenitis del síndrome de Sjögren típico. En pacientes con síndrome de Gougerot-Sjögren primario, la presencia de anti-VHC se encontró sólo en 4-11% de los pacientes y además estaba asociado a crioglobulinemia tipo II sintomática^{2,3} (III B). Por el contrario, en estudios prospectivos de pacientes con infección por VHC se observa sialoadenitis con una prevalencia entre 9-67%^{2,3,5} (II B). La sialoadenitis asociada a la hepatitis C parece que es diferente al clásico síndrome de Sjögren primario¹⁻³. No muestra un predominio por el sexo femenino, tiene una afectación más leve tanto desde el punto de vista clínico (30% de los pacientes presentan xerostomía y no presentan xeroftalmia) como desde el punto de vista histológico (predominio de los grado I-II de la clasificación de Chisholm-Mason y además la lesión es de pericapilaritis linfocítica) y no están presentes los autoanticuerpos típicos del síndrome de Sjögren¹⁻³ (anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) (II B). No existen estudios que hayan evaluado los efectos del tratamiento antiviral en la sialoadenitis relacionada con el VHC¹⁻³.

Enfermedades musculoesqueléticas

Un síndrome fibromiálgico con fatiga, artralgias y mialgias está presente en el 16-19% de los pacientes con infección por VHC y se ha relacionado con el síndrome de

fatiga crónica³ (III C). La presencia de artritis es rara, suele ser oligoartritis intermitente no-erosiva que afecta a grandes y medianas articulaciones y puede tener relación con la crioglobulinemia^{1,3}. La artritis reumatoide clásica y la dermatomiositis son infrecuentes en pacientes con hepatitis C y no parece que exista relación etiopatogénica. Se desconoce la eficacia del tratamiento antiviral sobre estas manifestaciones musculoesqueléticas^{3,6}.

ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Enfermedad tiroidea

Las alteraciones tiroideas son frecuentes en los pacientes con hepatitis crónica C sobre todo de sexo femenino de mediana o avanzada edad, pero es controvertido que la prevalencia sea más elevada al compararla con controles de igual edad y sexo^{1,3,11} (II C). La prevalencia de anticuerpos antitiroideos varía del 2%-48% e hipotiroidismo subclínico o clínico se ha observado en el 2-9% de los pacientes que nunca han recibido tratamiento antiviral^{1,3,11}. Se recomienda realizar un estudio de la función tiroidea y de los anticuerpos tiroideos antes y durante el tratamiento antiviral con IFN α debido a que puede inducir, desencadenar o agravar las enfermedades tiroideas, y además se debe informar a los pacientes que van a recibir tratamiento antiviral del riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea^{1,3,11} (I A). La positividad de los anticuerpos antitiroideos o la presencia de hipotiroidismo no contraindica el tratamiento antiviral si se aporta levotiroxina (I A). Si se desarrolla tiroiditis destructiva o enfermedad de Graves-Basedow puede ser necesario suspender el tratamiento antiviral (III-IV C).

Diabetes mellitus

Aunque existen distintos estudios que han establecido una relación entre la hepatitis C y diabetes mellitus tipo II, la asociación todavía es controvertida^{2,3,5} (III C). Muchos de los pacientes presentan cirrosis hepática o un síndrome de resistencia a la insulina que condiciona la diabetes sin tener ésta una estricta relación con la infección por VHC. El tratamiento antiviral puede descompensar la diabetes mellitus (I A).

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La infección por VHC se ha asociado a manifestaciones del sistema nervioso relacionadas con complicaciones de la

crioglobulinemia mixta tipo II, vasculitis (poliarteritis nodosa) y trombosis (en posible relación con síndrome anti-fosfolípido)^{1,3} (III C). Se han descrito trastornos cognitivos, pero se desconoce si estas alteraciones neuropsiquiátricas son debidas específicamente a la infección por VHC o a procesos asociados que presenten los pacientes¹ (III C).

OTRAS ENFERMEDADES

En varias publicaciones se ha propuesto la asociación de infección por VHC con poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, fibrosis pulmonar idiopática, úlcera corneal de Mooren, uveítis... pero la implicación etiopatogénica del VHC en dichas enfermedades no ha sido suficientemente investigada¹⁻³ (III C).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Agnello V, De Rosa FG. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J Hepatol. 2004;40:341-52.
3. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. Metab Brain Dis. 2004;19:357-81.
4. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. Lancet Infect Dis. 2005;5:227-36.
5. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. Hepatology. 2002;36:1439-45.
6. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. Rheumatology (Oxf). 2003;42:818-28.
7. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: an update. Am J Kidney Dis. 2003;42:631-57.
8. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21:653-62.
9. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2003;125:1723-32.
10. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2003;39:620-7.
11. Marazuela M, García-Buey L, González-Fernández B, García-Monzón C, Arranz A, Borque MJ, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. Clin Endocrinol (Oxf). 1996;44:635-42.