

# LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

## Tratamiento dermatológico en pacientes con hepatitis C

C. Herrero-Mateu, J.A. Moreno-Romero  
y A. Guilabert-Vidal

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

La inflamación crónica del hígado causada por el virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad ampliamente extendida en todo el mundo, aunque la prevalencia es variable y distinta en diferentes zonas geográficas. En los países de la zona mediterránea es relativamente frecuente y en España aproximadamente un 2% de la población presenta infección por el VHC.

Es una enfermedad de transmisión parenteral, pero en numerosos pacientes es difícil delimitar el episodio causante de la infección. Es frecuente el antecedente de hospitalizaciones previas, por lo que la transmisión nosocomial puede haber desempeñado un gran papel. En general, cursa como una hepatitis crónica de evolución subclínica que tiende a evolucionar a cirrosis hepática. La infección predispone al desarrollo de hepatocarcinoma. En la mayoría de los casos no es posible determinar el momento de la primoinfección, ya que habitualmente no desarrolla el síndrome clínico de una hepatitis aguda. El conocimiento de la infección en la fase subclínica suele ser casual, al realizar análisis por otros motivos.

La patogenia de la hepatitis C es poco conocida. El VHC se replica en el hepatocito y en las células mononucleares de sangre periférica. Aunque el virus puede ejercer un efecto citopático sobre los hepatocitos, existen evidencias de que la inflamación crónica del hígado está causada por mecanismos inmunológicos. Los pacientes que han padecido infección por el VHC desarrollan anti-

cuerpos específicos (anti-VHC). El aumento de las transaminasas, junto con los anticuerpos anti-VHC, es un signo de infección y de posible evolución a la cronicidad. La presencia de ARN-VHC en el suero es signo definitivo de infección activa.

La respuesta inmunológica a la infección viral puede ser la causante de las frecuentes manifestaciones de autoinmunidad que presentan estos pacientes. La tendencia al desarrollo de neoplasias está también incrementada (hepatocarcinoma, linfoma B no Hodgkin). La presencia de crioglobulinas en el suero es un hecho muy frecuente, pero no siempre tiene relevancia clínica. Sin embargo, en algunos casos, la crioglobulinemia puede ser el nexo de unión entre la infección por el VHC y el desarrollo de linfoma<sup>1</sup>.

Los pacientes con hepatitis crónica por VHC con frecuencia presentan lesiones cutáneas<sup>2</sup>. Algunas están relacionadas con la propia enfermedad y otras causadas por los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hepatitis (tabla I).

**TABLA I. Problemas dermatológicos asociados a la infección por el virus de la hepatitis C**

- |   |
|---|
| I. Enfermedades cutáneas relacionadas con la infección por el VHC |
| II. Efectos secundarios del tratamiento antiviral                 |
| III. Hepatotoxicidad de los tratamientos de enfermedades cutáneas |

VHC: virus de la hepatitis C.

### PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con hepatitis C presentan lesiones cutáneas con frecuencia, algunas relacionadas con la propia enfermedad y otras causadas por los tratamientos.
- Actualmente, el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina consigue la negatividad del ARN viral en un 50% de los pacientes con virus de la hepatitis C genotipo 1 (el más frecuente en España) y en un 90% de los pacientes con genotipo 2 y 3.
- El tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C es habitualmente efectivo para evitar los signos clínicos de la crioglobulinemia, y la mejoría se valora por la remisión de los signos clínicos, no por la disminución del criocrito.
- El tratamiento de elección de la porfiria cutánea tarda asociada al virus de la hepatitis C consiste en la depleción de los depósitos de hierro mediante sangrías y/o cloroquina a dosis bajas.
- El tratamiento de la hepatitis C en pacientes con porfiria cutánea tarda es más efectivo si se realiza tratamiento previo de esta última enfermedad.
- La prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en pacientes con liquen plano oscila entre un 10 y un 40%, según las zonas, pero siempre es superior a la de población general, aunque su relación es controvertida.
- Entre un 10 y un 30% de los pacientes en tratamiento antiviral presentan efectos secundarios cutáneos, que son graves en un 0,1% de los pacientes tratados.
- La eficacia del tratamiento antiviral está en relación con el perfecto cumplimiento de las pautas terapéuticas. Por ello, es recomendable continuar con la medicación si los efectos secundarios no son graves.

Correspondencia: Dra. C. Herrero Mateu.  
Servicio de Dermatología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: cherrero@clinic.ub.es



**Figura 1.** Vasculitis por crioglobulinemia.

### MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VHC

Se ha descrito la asociación de hepatitis VHC con numerosas enfermedades cutáneas. Sin embargo, es posible que en algunos casos se trate de una asociación casual (tabla II)<sup>1,3-7</sup>.

Parece razonable considerar que el tratamiento de la hepatitis por el VHC tendría que ser efectivo para la solución de las enfermedades dermatológicas asociadas. Sin embargo, no siempre es así, y en algunos casos se han evidenciado efectos paradójicos, probablemente relacionados con respuestas inmunológicas genéticamente determinadas. Por este motivo, a continuación se describen, individualmente, las características de los procesos más claramente asociados con el VHC, así como su abordaje terapéutico.

#### Crioglobulinemia

Un 95% de los pacientes con crioglobulinemia mixta (tipos II y III) son portadores de anticuerpos anti-VHC, y los pacientes con hepatitis crónica por VHC tienen crioglobulinas entre el 36 y el 54% de los casos<sup>8</sup>.

**TABLA II. Relación entre el virus de la hepatitis C y enfermedades asociadas**

#### *Asociación bien establecida*

Crioglobulinemia  
Porfiria cutánea tarda

#### *Asociación probable*

Liquen plano  
Prurito

#### *Asociación posible*

Poliarteritis nudosa<sup>4</sup>  
Poroqueratosis<sup>5</sup>  
Síndrome de Sjögren

#### *Asociación anecdótica*

Eritema polimorfo  
Eritema nudoso  
Urticaria y angioedema adquirido<sup>6</sup>  
Vitiligo  
Síndrome de los dedos rojos<sup>7</sup>

Modificada de Ferri et al<sup>1</sup> y Hannoud et al<sup>3</sup>.

La relación entre el VHC y la crioglobulinemia mixta se basa en las siguientes evidencias: *a)* la ya mencionada prevalencia de anti-VHC entre los pacientes con crioglobulinemia; *b)* la demostración del VHC en los crioprecipitados; *c)* la identificación de inmunoglobulinas específicas contra el VHC (anti-VHC) en las paredes de los vasos de pacientes con vasculitis cutánea; y *d)* la mejoría de los síntomas secundarios a la crioglobulinemia con el tratamiento antiviral<sup>8</sup>.

Los signos clínicos relacionados con la crioglobulinemia mixta son secundarios a la vasculitis (púrpura por vasculitis leucocitoclástica o poliarteritis nudosa, artralgias, polineuritis, afectación renal) (fig. 1). La hiperestimulación de las células B se ha relacionado con la posible aparición de gammopatías monoclonales, macroglobulinemia<sup>9</sup> o linfomas de células B en los pacientes con crioglobulinemia mixta tipo II<sup>1</sup>. Los signos clínicos de la crioglobulinemia son más frecuentes en las siguientes situaciones: *a)* pacientes de edad avanzada; *b)* infección por el VHC de larga duración; *c)* crioglobulinemia mixta de tipo II; y *d)* elevada concentración de crioglobulinas en el suero<sup>10</sup>.

El tratamiento de la infección por el VHC es habitualmente efectivo para evitar los signos clínicos de la crioglobulinemia<sup>11</sup>. El tratamiento con interferón (IFN) alfa o con IFN pegilado consigue la remisión clínica de la vasculitis en la mayoría de los pacientes en los que se consigue disminución de la carga viral. La asociación de ribavirina puede ser útil en pacientes resistentes a la monoterapia con IFN<sup>12</sup>. La mejoría se valora por la remisión de los signos clínicos, no por la disminución del criocrito. La dosis y la duración del tratamiento no están claramente definidos, ya que se han observado recidivas al suspender la medicación<sup>8</sup>. En los pacientes en los que el ARN-VHC se mantiene persistentemente negativo se ha comprobado una disminución significativa y también persistente de las crioglobulinas séricas<sup>13</sup>. En algún caso aislado, se ha descrito un empeoramiento de los signos de vasculitis tras el inicio del tratamiento antiviral con IFN pegilado<sup>14</sup>.

La plasmaféresis y la criofiltración, con corticoides y/o inmunosupresores, son tratamientos indicados en pacientes con cuadros graves y de riesgo vital, que no responden a IFN y ribavirina. El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la crioglobulinemia y del posible linfoma asociado<sup>15-17</sup>.

#### Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda (PCT) es una enfermedad causada por una deficiencia de la enzima uroporfirinógeno decarboxilasa (UROGEN-D) en los hepatocitos. Es una enzima de la vía de síntesis del hemo y su déficit causa aumento de la síntesis de porfirinas en el hígado, que se acumulan en los tejidos y se eliminan por la orina. El depósito de porfirinas en la piel es causante de las manifestaciones clínicas de fotosensibilidad propias de esta enfermedad: fragilidad y erupción de ampollas en las zonas de piel expuestas al sol, sobre todo en el dorso de las manos (fig. 2).

**Figura 2.** Izquierda: paciente con porfiria cutánea tarda asociada al virus de la hepatitis C (VHC). Facies característica con hiperpigmentación e hipertriosis. Derecha: afección constante en el dorso de manos con fragilidad cutánea y formación de ampollas, erosiones, quistes de *milium* e hipertriosis.



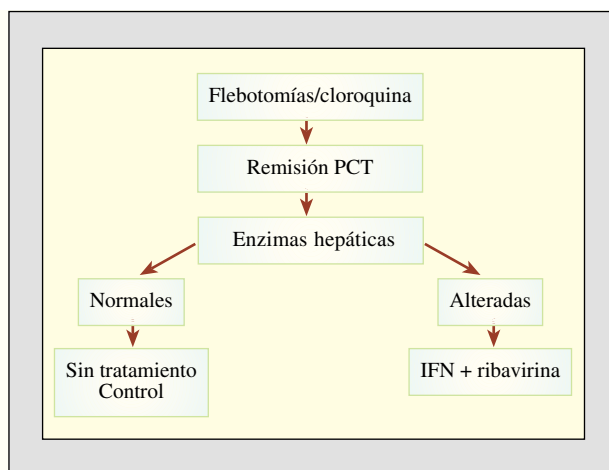
En el desarrollo de la enfermedad clínicamente activa participan varios factores. En un 20% de los casos el defecto enzimático es congénito y se transmite de forma autosómica dominante. Sin embargo, esta deficiencia enzimática congénita puede estar muy bien compensada y, por sí sola, no causar enfermedad. El desarrollo clínico de la PCT, tanto en las formas hereditarias como en las adquiridas, precisa la concomitancia de otros factores que inciden en la función hepática y causan una mayor inhibición de la enzima: *a*) incremento de los depósitos de hierro hepático (coherencia del gen de la hemocromatosis, hemólisis crónica); *b*) inducción del citocromo P450-1A (alcohol, estrógenos, sulfamidas, hidrocarburos policíclicos); *c*) inflamación crónica del hígado (VHC, virus de la hepatitis B [VHB] y virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])<sup>18</sup>.

Desde los inicios de la década de los noventa se conoce la asociación de PCT y VHC. La frecuencia de esta asociación es variable según las zonas geográficas y muy elevada en los países de la cuenca mediterránea<sup>19-21</sup>. Aunque esta relación es evidente, no se conoce el mecanismo a través del que la inflamación crónica del hígado es capaz de desencadenar la PCT. Existe además una ausencia de relación causa-efecto, así: *a*) es muy posible que la hepatitis crónica se inicie años antes del desarrollo de la PCT, y *b*) el tratamiento con sangrías o cloroquina es capaz de inducir la remisión de la PCT, a pesar de que la infección vírica persista crónicamente activa.

La PCT se ha relacionado esporádicamente con enfermedades autoinmunes. Esta relación puede ser sólo fortuita, sin embargo, la hepatitis crónica VHC puede ser la causa de las alteraciones autoinmunes o del desarrollo de linfomas en los pacientes con PCT<sup>22</sup>.

Diversos autores han ensayado el tratamiento de la PCT asociada a VHC con IFN- $\alpha$ , con eficacia variable. Debe tenerse en cuenta que la siderosis hepática, frecuente en pacientes con PCT, es un factor que incide negativamente en la eficacia del IFN<sup>23</sup>.

Por otro lado, se han observado pacientes en los que la PCT se manifiesta clínicamente después del inicio del tratamiento con IFN con o sin ribavirina. Probablemente estos casos se traten de formas hereditarias de PCT,



**Figura 3.** Tratamiento de la porfiria cutánea tarda asociada al virus de la hepatitis C (VHC). PCT: porfiria cutánea tarda; IFN: interferón.

con un 50% de actividad enzimática, en las que los cambios ocasionados por el tratamiento desencadenan la enfermedad. El aumento de hierro hepático secundario a la hemólisis osmótica ocasionada por la ribavirina puede ser la causa del desarrollo de PCT en individuos genéticamente predispuestos, de manera que el tratamiento antivírico sería el causante de la PCT sólo de manera indirecta<sup>24</sup>.

El tratamiento de los pacientes con PCT y hepatitis crónica por VHC obliga a valorar globalmente las dos condiciones. Se deben intentar resolver los posibles desencadenantes de la PCT, para conseguir la máxima eficacia del tratamiento antivírico. Según criterios basados en nuestra experiencia, recomendamos la siguiente pauta (fig. 3):

1. Proceder inicialmente al tratamiento de la PCT por los métodos clásicos: depleción de los depósitos de hierro hepático mediante sangrías periódicas y/o cloroquina a dosis bajas (100 mg/2 veces por la semana). Al mismo tiempo, se recomienda eliminar todos los posibles factores desencadenantes, como son el alcohol o determinados fármacos. En un período de 6-12 meses se consigue la remisión completa de la PCT y la eliminación de los depósitos hepáticos de porfirinas, a pesar de que la infección viral continúe su actividad.





**Figura 4.** Lesiones características de liquen plano oral en un paciente con hepatitis C.

2. El inicio del tratamiento antiviral en este momento aumenta su eficacia. La adición de ribavirina y la utilización del IFN pegilado ha aumentado la tasa de respuestas a un 50% de los casos aproximadamente.

En el caso particular de PCT en pacientes hemodializados, la realización periódica de sangrías de 50-100 ml/semana y la corrección de la posible anemia con eritropoyetina es eficaz en el tratamiento de la porfiria, incluso en pacientes con hepatitis crónica por VHC<sup>25</sup>.

### Liquen plano

El liquen plano es una enfermedad cutánea de causa autoinmune, cuyos mecanismos patogénéticos son desconocidos hasta el momento. Las células del infiltrado son predominantemente linfocitos T CD4+, con evidente epidermotropismo. Son células con marcadores de activación positivos, y probablemente tienen una acción citotóxica. El desarrollo de lesiones liquenoides en el síndrome de injerto contra el huésped, así como en otras enfermedades autoinmunes, permite confirmar que son lesiones mediadas inmunológicamente.



**Figura 5.** Sarcoidosis en un paciente tratado con interferón pegilado. Placas eritematoanaranjadas en ambos párpados. La afección cutánea y pulmonar se resolvió tras la suspensión del interferón.

La asociación de liquen plano con la hepatitis es un concepto controvertido. La prevalencia de infección por el VHC en pacientes con liquen plano, sobre todo de localización oral, oscila entre un 10 y un 40%, según las zonas, pero siempre es superior a la de la población general<sup>26,27</sup> (fig. 4). El hallazgo de células CD4 con especificidad frente al VHC en las lesiones cutáneas de liquen plano apoya esta relación<sup>28</sup>. La observación en algún caso de la permanencia del liquen plano oral después de ser eliminado el ARN-VHC sérico sugiere la posibilidad de una respuesta autoreactiva persistente, que incluso podría estar favorecida por la acción del IFN<sup>29</sup>.

El tratamiento con IFN y ribavirina puede mejorar algunos casos, pero se ha descrito la aparición o el empeoramiento de lesiones de liquen oral después del inicio de este tratamiento, que incluso ha obligado a suspender la medicación en algún paciente<sup>30-32</sup>.

### Prurito

El prurito es un síntoma clínico que refieren con frecuencia los pacientes con enfermedad hepática. Es característico de los procesos que causan colestasis; sin embargo, otros procesos inflamatorios del hígado no asociados a aumento de las sales biliares pueden también causar prurito.

En el caso de la hepatitis por el VHC el prurito es un síntoma frecuente y, en ocasiones, conduce a realizar exploraciones y análisis que permiten el descubrimiento de la enfermedad hepática<sup>33</sup>.

El tratamiento del prurito no es fácil y se basa fundamentalmente en la aplicación tópica de emolientes. El uso de antihistamínicos a dosis altas, antidepresivos tricíclicos o antagonistas de los receptores opiáceos no es recomendable. Si el síntoma es muy intenso puede ensayarse la irradiación con UVB. En estos casos debe ser previamente descartada la presencia de una porfiria.

### EFFECTOS SECUNDARIOS CUTÁNEOS DE LA TERAPIA ANTIVIRAL

La infección por el VHC es causa de gran morbilidad. Se están produciendo grandes avances en su tratamiento, pero todavía están en fase de investigación clínica. Hasta hace poco tiempo el tratamiento se basaba en la monoterapia con IFN- $\alpha$ , que permitía conseguir la remisión completa en menos de un 20% de los pacientes. Esto ha motivado la introducción de diferentes cambios en la estrategia terapéutica:

1. IFN- $\alpha$ -2b, que es una molécula recombinante que no ha mostrado mayor eficacia ni menores efectos secundarios que el IFN- $\alpha$ .

2. IFN pegilado, formado por la unión del IFN a moléculas de polietilenglicol. La pegilación provoca un retraso en la eliminación de producto, lo que permite mantener niveles plasmáticos de IFN constantes, con lo que aumenta no sólo su efectividad sino también sus efectos secundarios (fig. 5).

3. IFN asociado a ribavirina. La ribavirina es un análogo de los nucleósidos con actividad antivírica. Utilizado

TABLA III. Efectos secundarios de la terapia antivírica

**Sistémicos**

Síntomas constitucionales (síndrome pseudogripal)  
 Alteraciones psiquiátricas  
 Alteraciones hematológicas  
 Alteraciones gastrointestinales  
 Tiroiditis autoinmune  
 Diabetes fulminante, resistente al tratamiento  
 Sarcoidosis  
 Retinopatía  
 Hepatitis autoinmune

**Cutáneos**

Reacción local en el punto de inyección de interferón<sup>35</sup>  
 Dermatitis eczematososa a distancia<sup>35-42</sup>  
 Síndrome de Raynaud<sup>43</sup>  
 Necrosis cutánea<sup>44</sup>  
 Exacerbación de liquen plano erosivo oral<sup>20-32</sup>  
 Reagudización de psoriasis<sup>45</sup>  
 Lupus eritematoso sistémico<sup>46,47</sup>  
 Sarcoidosis<sup>48-50</sup>  
 Fotoalergia por ribavirina<sup>51</sup>  
 Eritema fijo pigmentario<sup>52</sup>  
 Eritema necrolítico acral<sup>53</sup>  
 Pigmentación de la lengua<sup>54</sup>  
 Pénfigo paraneoplásico<sup>55</sup>  
 Dermatitis herpetiforme<sup>56</sup>  
 Eritema facial transitorio<sup>57</sup>

como único fármaco no ha mostrado eficacia alguna en la eliminación del VHC. Sin embargo, la acción sinérgica de ribavirina e IFN permite obtener mayor eficacia terapéutica. Mediante el tratamiento con IFN pegilado y ribavirina se consigue la negatividad del ARN viral en un 50% del los pacientes con VHC genotipo 1 (el más frecuente en España) y en un 90% de los pacientes con genotipo 2 y 3, con respuestas mantenidas. Los pacientes con VHC genotipo 1 deben seguir el tratamiento a dosis completas durante 1 año, mientras que el tratamiento de los genotipos 2 y 3 es de 6 meses. El total cumplimiento del tratamiento es esencial para conseguir su plena eficacia. Los criterios que permiten predecir una buena respuesta son: persona joven y no obesa, con genotipos VHC 2 y 3, viremia inferior a  $2 \times 10^6$  copias, y observación de escasa fibrosis en la biopsia hepática. El análisis de la viremia ha permitido comprobar que desciende espectacularmente en los primeros días de tratamiento, por bloqueo en la replicación vírica. Posteriormente, ya desciende más lentamente, por eliminación de las células infectadas. La mayoría de pacientes negativizan el ARN VHC durante las primeras 12 semanas y en ellos la respuesta virológica es sostenida. Sin embargo, la respuesta virológica sólo se consigue en un 3% de los que no negativizan el ARN a los 3 meses<sup>34</sup>.

4. Recientemente se ha añadido un tercer fármaco, la amantadina, actualmente también en fase de estudio clínico, pero con menor experiencia.

Entre los efectos secundarios de la terapia antivírica (tabla III)<sup>35-57</sup> son frecuentes los que afectan a la piel (el 10-30% de los casos, según las series), aunque algunos sólo se han descrito en casos aislados. Se han observado complicaciones dermatológicas graves, con posible



**Figura 6.** Erupción eczematososa generalizada tras 12 semanas de tratamiento con interferón pegilado.

compromiso vital, en un 0,1% de los pacientes tratados<sup>58</sup>. Si bien las descripciones de lesiones cutáneas asociadas al tratamiento con IFN y ribavirina son numerosas, algunas sólo se han descrito en pacientes aislados. Por ello, prestaremos especial atención a las más frecuentes: reacción en el punto de inyección del IFN y dermatitis eczematososa a distancia.

### Reacción en el punto de inyección

La aparición de una reacción inflamatoria con eritema, edema e induración en el punto de inyección del IFN es un efecto secundario frecuente<sup>59</sup>. En general, es una reacción autolimitada que se resuelve en pocos días sin especiales complicaciones. Sin embargo, en algunos casos la reacción puede evolucionar hasta la formación de necrosis cutáneas<sup>44</sup>. La aparición de necrosis cutáneas habitualmente ocurre en un promedio de 5 meses después



**Figura 7.** Lesiones vesiculoampollosas dishidrosiformes en las palmas en un paciente en tratamiento con interferón pegilado.

de iniciado el tratamiento y no está en relación con la dosis. La reaparición de necrosis cutánea después de variar el lugar de inyección puede ser uno de los motivos que obliguen a suspender el tratamiento con IFN.

En una paciente se observó la aparición de un eritema facial después de cada inyección de IFN, de 1-2 días de duración<sup>57</sup>.

### Reacción ecematososa difusa a distancia

Entre los pacientes que presentan lesiones cutáneas relacionadas con el tratamiento antiviral, un 20% aproximadamente presentan una dermatitis pruriginosa<sup>35-37</sup>. Se caracteriza por la aparición de lesiones papuloeritematosas y vesiculosas, con tendencia a confluir en forma de placas, de localización extensa pero de predominio en las partes distales de las extremidades, cuello y cara (figs. 6 y 7). Esta erupción se inicia entre las 2 y 12 semanas de iniciado el tratamiento (promedio 9 semanas) y, en ocasiones, se asocia a erosiones en la mucosa oral e inflamaciones perinéicas.

En algún caso, los pacientes presentan fotosensibilidad, y se ha observado la provocación del eritema con UVB y no con UVA en una paciente en tratamiento con IFN y ribavirina, relacionando el caso con fotosensibilidad a ribavirina (espectro de absorción de 282,5 nm)<sup>51</sup>. En los pacientes en tratamiento con IFN pegilado se ha sugerido el posible papel del polietilenglicol en el desarrollo de esta dermatitis ecematososa, ya que este producto ha sido asociado a dermatitis de contacto<sup>41</sup>. Sin embargo, esta dermatitis ecematososa se ha observado también en pacientes que utilizaban el IFN no pegilado.

La biopsia de estas lesiones muestra un infiltrado mononuclear en la dermis superficial, en banda y perivascular, con espongiosis, vesiculación y necrosis aislada de los queratinocitos.

La patogenia del proceso es desconocida, aunque se supone que el efecto inmunomodulador del IFN puede causar respuestas aberrantes de los linfocitos T frente a diferentes estímulos. La relación entre la dermatitis y el IFN se confirma por el hecho de que la interrupción del tratamiento va seguida de la remisión de la erupción en 2-3 semanas y el reinicio del IFN causa la recidiva de las lesiones<sup>35</sup>.

### HEPATOTOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CUTÁNEAS EN PACIENTES CON HEPATITIS C

Existen numerosos fármacos utilizados en dermatología potencialmente hepatotóxicos. Entre éstos destacan los retinoides orales y el metotrexate que son de amplia utilización.

El hecho de que un paciente tenga una hepatitis C no es una contraindicación absoluta de ninguno de estos tratamientos y es preciso individualizar cada caso y ponderar los riesgos y beneficios de los mismos, así como realizar un control estricto de las transaminasas.

### CONDUCTA A SEGUIR

La infección crónica por el VHC es una enfermedad potencialmente grave, que puede evolucionar a una ci-

rrrosis hepática y desarrollar un carcinoma hepatocelular. Por este motivo es importante procurar la inactivación del VHC y su eliminación del organismo. Se ha comentado previamente que la eficacia del tratamiento antivírico está en relación con el perfecto cumplimiento de las pautas terapéuticas que se indican. Por ello, es recomendable continuar con la medicación si las complicaciones o los efectos secundarios no son extremadamente graves.

El paciente debe ser informado de los inconvenientes del tratamiento, pero también de su posible eficacia, intentando conseguir la máxima tolerancia a los efectos secundarios. En la mayoría de los casos, y así es deseable, el tratamiento sintomático de los mismos permite seguir con la medicación antivírica<sup>37,38</sup>. Sin embargo, la gravedad de las reacciones cutáneas puede imposibilitar el cumplimiento del tratamiento<sup>35,39,44</sup>.

Las mismas consideraciones deben hacerse ante aquellos casos de aparición o exacerbación de enfermedades dermatológicas, como son el liquen plano erosivo de las mucosas, la psoriasis, el lupus eritematoso, etc.

De todo ello se deduce la importancia de la atención del paciente de manera próxima y continuada y de la acción conjunta de las diversas especialidades médicas implicadas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
2. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in dermatology. *Arch Dermatol.* 1995;131:185-93.
3. Hannoud S, Benzekri L, Banameur H, Idrissi M, Senouki K, Hassam B. Peau et hépatite C. *Reveu de la littérature. Les Nouvelles Dermatologiques.* 2003;22:520-6.
4. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol.* 1998;10:12-21.
5. Mizukawa Y, Shiohara T. Porokeratosis in patients with hepatitis C virus infection: does hepatitis C virus infection provide a link between porokeratosis and immunosuppression? *Br J Dermatol.* 1999;141:163-4.
6. Farkas H, Csepregi A, Nemesanszky E, Par A, Gyenyey L, Varga L, et al. Acquired angioedema associated with chronic hepatitis C. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:711.
7. Giménez R, Sánchez S, Sánchez G, Fernández C. Red fingers syndrome and recurrent panniculitis in a patient with chronic hepatitis C. *JEADV.* 2003;17:692-4.
8. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-Aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:129-41.
9. Álvarez SB, García I, Aragüés M, Fraga J, Locortales J, Fernández J, et al. Leucocytoclastic vasculitis, hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinaemia with biclonal gammopathy and Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Dermatol.* 2004;151:937-8.
10. Sene D, Ghillani-Dalbin P, Thibault V, Guis L, Musset L, Duhaut P, et al. Long-term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus. *J Rheumatol.* 2004;31:2199-206.
11. Buezo GF, García-Buey M, Ríos-Buceta L, Borque MJ, Aragües M, Dauden E. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol.* 1996;12-5.
12. Mazzaro C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol.* 2003;30:1775-81.
13. Cacoub P, Ratzin V, Myers R, Ghillani P, Piette J, Moussalli J, et al, for the Multiviric Group. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2002;36:812-8.
14. Batisse D, Karmochkine M, Jacquot C, Kazatchkine MD, Weiss L. Sustained exacerbation of cryoglobulinaemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon alfa. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:701-3.
15. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003;101:3827-34.



16. Sansonno D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon with an anti-CD20. *Blood*. 2003;101:3818-26.
17. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Diseases*. 2003;62:1230-3.
18. Thunell S, Harper P. Porphyrins, porphyrin metabolism, porphyrias. III. Diagnosis, care and monitoring in porphyria cutanea tarda- suggestions for a handling programme. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60:561-80.
19. Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barrera JM, Vidal J, et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda? *Lancet*. 1993;341:788-9.
20. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systemic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2003;39:620-7.
21. Fargion S, Fracanzani AL. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda. *J Hepatol*. 2003;39:635-8.
22. Bauzá A, España A, Lloret P. Porphyria cutanea tarda, dermatomyositis and non-Hodgkin lymphoma in virus C infection. *Eur J Dermatol*. 2003;13:302-4.
23. Bonkovsky HL, Lambrecht RW, Shan Y. Iron as co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease. *Alcohol*. 2003;30:137-44.
24. Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L, Maier H, Steindl-Munda P, Gangl A, et al. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1301-2.
25. Hannoud S, Senouci K, Sbati M, Benzekri L, Hassam B, Balafrej L, et al. Porphyria cutanea tarda in a hemodialysed patient with hepatitis C virus infection: efficacy treatment by small repeated phlebotomies. *Rev Med Intern*. 2004;25:306-9.
26. Beaird LM, Kahloun N, Franco J, Fairley JA. Incidence of hepatitis C in lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:311-2.
27. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, et al. Increased frequency of the HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus associated oral lichen planus. *Br J Dermatol*. 2001;144:803-8.
28. Pilli M, Penna A, Zerbini A, Vescovi P, Manfredi M, Negro F, et al. Oral lichen planus pathogenesis: a role for the HCV-specific cellular immune response. *Hepatology*. 2002;36:1446-52.
29. Sugiyama T, Shimizu M, Ohnishi H, Noguchi N, Iwata K, Kojima Y, et al. Clinical evaluation in oral lichen planus with chronic hepatitis C: the role of interferon treatment. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2000;97:568-74.
30. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermuller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alpha-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology*. 1993;105:1921-2.
31. Areias J, Velho G, Cerqueira R, Barbêdo C, Amaral B, Sanches M, et al. Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of the lichen under interferon-alpha-2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:825-8.
32. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K, et al. Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:1171-4.
33. Chia SC, Bergasa NV, Kleiner DE, Goodman Z, Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 1998;43:2177-83.
34. Sánchez-Tapias JM, Forns X. Hepatitis crónica. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina interna*. 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 345-9.
35. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alpha and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol*. 2002;147:1142-6.
36. Manjón JA, Vázquez F, Gómez S, Hidalgo Y, Pérez R, Soler T, et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alpha-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol*. 2001;223.
37. Kerl K, Negro F, Lübbe J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alpha and ribavirin. *Br J Dermatol*. 2003;149:656.
38. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Pérez-Álvarez R, Pérez-Oliva N. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an interdisciplinary assessment. *Br J Dermatol*. 2004;150:1046-7.
39. Lübbe J, Negro P, Kerl K. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an interdisciplinary assessment: reply from authors. *Br J Dermatol*. 2004;150:1046-7.
40. Magro C, Crowson N. Lichenoid and granulomatous dermatitis. *Int J Dermatol*. 2000;39:126-33.
41. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garruccio G, Manzoni NE, Careddu G, et al. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm Venereol*. 2004;84:120-3.
42. Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol*. 2004;140:215-7.
43. Roy V, Newland AC. Raynaud's phenomenon and cryoglobulinemia associated with the use of recombinant human alpha interferon. *Lancet*. 1988;1:944-5.
44. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Liozon E, Denes E, Soria P, Bouyssou-Gauthier ML, et al. Réactions cutanées ou nécrose à l'interféron alpha: peut-on reprendre l'interféron? À propos de six cas. *Rev Méd Interne*. 2000;21:756-63.
45. García Lora E, Tercedor J, Massare E, López-Nevot MA, Skiljo M, García-Mellado V. Interferon-induced psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Dermatology*. 1993;187:280.
46. Dalekos NG, Hatzis J, Tsianos EV. Dermatologic disease during interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Ann Intern Med*. 1998;128:409-10.
47. Newield TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol*. 2005;24:178-81.
48. Pérez-Álvarez R, Pérez-López R, Lombráña JLS, Rodríguez M, Rodrigo L. Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis C treated with interferon, ribavirin and amantadine. *J Viral Hepatitis*. 2002;9:75-9.
49. Cogrel O, Doutre MS, Marlière V, Beylot-Barry M, Couzigou P, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis during interferon alpha and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol*. 2002;146:320-4.
50. Guilabert A, Bosch X, Julia M, Iranzo P, Mascará JM. Pegylated interferon alpha-induced sarcoidosis: two sides of the same coin. *Br J Dermatol*. 2005;152:377-9.
51. Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Röder C, Wolter M, Zeuzem S. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1686-8.
52. Sidhu-Malik NK, Kaplan AL. Multiple fixed drug eruption with interferon/ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:570-3.
53. Hivnor Ch, Yan AC, Junkins-Hpkins J, Honig PJ. Necrolytic acral erythema: response to combination therapy with interferon and ribavirin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:S121-4.
54. Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Böhm M, Kemmeren MH, et al. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol*. 2003;149:390-4.
55. Kirsner R, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 1995;132:474-8.
56. Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec J, Claudy A, Trepo C. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2004;40:871-2.
57. Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G. Interferon- a2b induced facial erythema in a woman with chronic hepatitis C infection. *JEADV*. 2002;16:285-6.
58. Scott LJ, Perry CM. Interferon- a-2b plus ribavirin. A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs*. 2002;62:507-56.
59. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36:S237-44.