

# MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS HEPATITIS C

## EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN CHRONIC HCV INFECTION

F.M. Jiménez-Macías<sup>1</sup>, A. Correia-Varela-Almeida<sup>2</sup>, A. Cabello-Fernández<sup>2</sup>, M. Maraver-Zamora<sup>1</sup>, M. Ramos-Lora<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hepatología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

<sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva

### Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C no es solamente causante de morbi-mortalidad de origen hepático (hepatocarcinoma, cirrosis hepática y sus descompensaciones), sino que además es responsable de manifestaciones extrahepáticas distintas, dependiendo del órgano afectado y su grado de severidad.

El espectro clínico es amplio, desde manifestaciones cutáneas, neuropáticas y renales (púrpura, Raynaud, neuropatía e insuficiencia renal progresiva en la Crioglobulinemia mixta esencial, CME), que podría llevar a un paciente a tener que dializarse, así como oculares (síndrome de Sicca), metabólicas (resistencia insulínica y diabetes), con el consiguiente incremento del riesgo potencial de accidentes cardiovasculares (progresión de arterosclerosis, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares). También se han asociado a una mayor incidencia de depresión, fatiga crónica, eventos que podrían ser responsables de bajas laborales y pérdida en la calidad de vida de estos pacientes.

Hay manifestaciones como la CME y el linfoma de células B, que en algunos casos pueden ser fatales y están estrechamente relacionadas con la infección, siendo clave su detección precoz y la instauración de tratamiento antiviral sólo o asociado a otras terapias (biológicas y/o quimioterápicas).

Antes sólo disponíamos de terapias antivirales basadas en interferón menos eficaces, con importantes efectos adversos y que, en algunos casos, limitaban su uso y podían exacerbar estos cuadros. Afortunadamente, desde 2015 disponemos de combinaciones antivirales de acción directa, que han aumentado las tasas de curación de forma muy significativa, con escasos efectos secundarios. Es previsible que estas nuevas terapias puedan cambiar la historia natural de estas manifestaciones.

**Palabras clave:** Hepatitis C, crioglobulinemia, linfoma, diabetes mellitus.

**Keywords:** Hepatitis C, cryoglobulinemia, lymphoma, diabetes mellitus.

### Introducción

La hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) tiene una prevalencia en España de aproximadamente un 1,7%. Constituye un problema de salud mayor, ya que entre el 15-30% de los infectados crónicamente desarrollarán una cirrosis hepática en un plazo de 20 años y el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma es

### CORRESPONDENCIA

Fernando Manuel Jiménez Macías  
ferjimenez2@gmail.com

de un 2-4% anual, constituyendo una infección letal que genera una importante morbi-mortalidad, sin olvidar el importante consumo de recursos terapéuticos<sup>1</sup>.

Las previsiones sobre el impacto sanitario que iba a tener esta infección en nuestro país antes de la llegada de los antivirales de acción directa (AAD) en la práctica clínica no eran nada halagüeñas. Si no se tomaban las medidas terapéuticas adecuadas, era previsible que en 2030, en España se produjera un incremento muy notable de la mortalidad: las descompensaciones en cirróticos VHC se incrementarían en un 60% y la incidencia de hepatocarcinoma en un 105%, lo que generaría un importante impacto epidemiológico en nuestra sanidad durante las próximas décadas.

Gracias a la llegada de los nuevos AAD, es previsible que éstos cambien la historia natural de estas complicaciones hepáticas<sup>2</sup>. Ese era el objetivo del Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C que se publicó en Mayo del 2015<sup>3</sup>. La introducción en práctica clínica de estos nuevos antivirales no solamente tendrían un efecto positivo sobre las complicaciones hepáticas, sino también sobre las manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el VHC, que son responsables de una morbi-mortalidad sobreañadida nada despreciable en estos pacientes, a corto y largo plazo<sup>4</sup>.

En algunas ocasiones serán leves e infradiagnosticadas por su escasa repercusión clínica, desapareciendo en algunos casos sólo con tratamiento antiviral, sin embargo, en otros serán graves, progresivas y potencialmente mortales, tales como la crioglobulinemia mixta esencial y el linfoma no Hodking de células B, que obligarán al empleo de terapia antivirales, asociadas en algunos casos a tratamientos biológicos y/o inmunosupresor (Rituximab, Ciclofosfamida, plasmaféresis) y en otros al empleo de quimioterapia<sup>5, 6</sup>. En el estudio REVEAL4, siguieron a 1095 sujetos con serología VHC (+) con 18541 controles no infectados durante 18 años y observaron que los infectados por VHC tenían no solamente una mayor mortalidad por causas hepáticas (Hazard ratio; HR 12.4), sino también por causas extrahepáticas (HR 1.35), destacando las causas circulatorias (HR 1.5) y renales (glomerulonefritis y síndrome nefrótico) con HR 2.8. De hecho, mientras la tasa de mortalidad acumulada por causas extrahepáticas en seronegativos era de sólo un 12.2%, en los infectados era de un 19.8%.

La mayoría de las publicaciones sobre terapias empleadas para tratar manifestaciones extrahepáticas están basadas en la combinación interferón estándar o pegilado asociado a Ribavirina, siendo muy escasos los manuscritos publicados con terapias antivirales libres de interferón, probablemente por su reciente autorización y la dificultad para la obtención de series de casos.

Recientemente han comenzado a publicarse las primeras series con patologías extrahepáticas tratadas con AAD. Entre ellas destacamos la revisión de Dammacco publicada en 2013<sup>5</sup>, y algunas series aisladas de casos que versan sobre crioglobulinemia mixta esencial<sup>7-9</sup> y linfoma. Uno de ellos incluyó 23 pacientes con CME tratados con inhibidores de proteasa 1ª generación (Boceprevir o Telaprevir) asociado a interferón pegilado + Ribavirina, obteniéndose una tasa de remisión clínica completa del 56%. Sin

embargo, en un 37% la terapia tuvo que ser suspendida por efectos adversos<sup>7</sup>.

También destacamos el estudio francés VASCUVALDIC, que está pendiente de publicación, en el que incluyeron 24 pacientes con CME tratados con Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas, alcanzando una tasa de remisión clínica completa del 87.5%<sup>8</sup>, así como otra serie que incluyó a 12 pacientes con CME tratados con Sofosbuvir asociado a Simeprevir o Ribavirina y que, habían fracasado a terapias previas con interferón. Se obtuvo una tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) de un 83%, asociado además a una mejoría de la función renal<sup>9</sup>.

A continuación, exponemos las manifestaciones extrahepáticas más relevantes que se han asociado a infección crónica por VHC (Tabla 1).

Tabla 1. Manifestaciones extrahepáticas asociadas hepatitis crónica por virus C	
Órgano afectado	Manifestaciones
Hematológica	Crioglobulinemia mixta esencial Linfoma no Hodking de células B Gammopatía monoclonal Trombocitopenia idiopática
Endocrinológica	Resistencia insulínica Diabetes mellitus tipo II Disfunción tiroidea (hipo/hipertiroidismo)
Renal	Glomerulonefritis mensangioproliferativa Glomerulonefritis 2ª a crioglobulinemia
Dermatológica	Porfiria cutánea tarda Púrpura leucocitoclástica (vasculitis) Eritema necrolítico acral Liquen plano
Salival	Síndrome de Sicca
Digestiva	Panarteritis nodosa
Ocular	Úlcera corneal de Mooren Queratitis ulcerativa
Neurológica	Neuropatía periférica Mononeuritis múltiple Accidente cerebrovascular
Psico-cognitivo	Síndrome de fatiga crónica Síndrome depresivo Disfunción cognitiva Insomnio
Articular	Artralgias Síndrome fibromiálgico Enfermedad de Raynaud
Cardiológica	Cardiopatía isquémica Disfunción miocárdica
Autoinmune	Autoanticuerpos (nucleares, tiroideos) Factor reumatoide

## Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección por VHC

### Crioglobulinemia Mixta Esencial tipo II (CME)

Se trata de un trastorno linfoproliferativo de tipo autoinmune. Más del 90% de las CME tienen lugar en pacientes infectados por VHC y aproximadamente entre un 25-50% de los pacientes infectados tienen crioglobulinas séricas (+). Se produce por depósito de inmunocomplejos subendoteliales, compuesto por factores del complemento (C3 y C4), responsable de la hipocomplementemia característica de estos pacientes, presencia de factor reumatoide y proteína del core del VHC, que se adhieren al endotelio vascular de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.

Son pacientes con picos monoclonales de IgMκ, asociados a IgG policlonal. Se caracteriza por una triada clásica, que está basada en los 3 criterios diagnósticos mayores propuestos para CME: 1) serológicos: presencia de crioglobulinas séricas (1-4%), que son anticuerpos que precipitan con el frío, a 4°C, generalmente con reducción de la fracción 4 del complemento en suero, 2) clínicos: púrpura palpable (18-33% casos), generalmente en miembros inferiores, que puede dejar zonas hiperpigmentadas (Figura 1) y, 3) anatomo-patológicos: vasculitis leucocitoclástica. Por ello, para el diagnóstico de crioglobulinas debemos conservar las muestras a 4°C durante 1 semana (presencia de crioprecipitado), que se disuelve al recalentar a 37°C.

Entre los criterios diagnósticos menores se encuentran: la presencia de hepatitis crónica, serología VHC (+), infiltrado clonal de linfocitos B en hígado o médula ósea, la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos glomerulares subendoteliales de proteínas en pacientes que debutan con proteinuria, hematuria microscópica (27% casos), neuropatía periférica sensitiva o mixta distal (11-30%), úlceras cutáneas, factor reumatoide (+). La biopsia del nervio suele mostrar



**Figura 1** Púrpura leucocitoclástica en miembros inferiores en pacientes con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia mixta esencial.

Púrpura leucocitoclástica en miembros inferiores en pacientes con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia mixta esencial.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Crioglobulinemia mixta esencial.

Criterios	Mayores	Menores
Serológicos	Crioglobulinas mixta (+) Complemento 4 bajo	Factor reumatoide (+) Virus hepatitis C (+) Virus hepatitis B (+)
Anatomo-patológicos	Vasculitis leucocitoclástica	Infiltrado clonal de células B (médula ósea o hígado)
Clínicos	Púrpura	Hepatitis crónica Glomerulonefritis membranoproliferativa Neuropatía periférica Úlceras cutáneas
Diagnóstico firme:		
1) presencia de los 3 criterios diagnósticos mayores. 2) presencia de crioglobulinas +/- C4 bajo + 2 criterios menores clínicos + 2 criterios menores serológicos/anatomo-patológicos		
Deben haberse excluido causas secundarias (infecciones, neoplasias, etc.)		

daño axonal con infiltración vasculítica epineural y microangiopatía endoneural.

Existirá un diagnóstico firme de CME cuando el paciente presente los 3 criterios diagnósticos mayores, o bien, si además de presentar el criterio mayor de crioglobulinemia (+) asociado o no a hipocomplementemia C4, presenta al menos 2 criterios diagnósticos clínicos menores y 2 criterios diagnósticos serológicos/anatomo-patológicos menores<sup>10</sup> (Tabla 2). Las biopsias de las lesiones cutáneas mostrarán vasculitis de pequeños vasos con presencia de inmunocomplejos y un denso infiltrado inflamatorio mononuclear en las paredes vasculares.

El espectro clínico de la CME puede variar, dependiendo de los pacientes: desde manifestaciones cutáneas (fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, gangrena digital), renales (hipertensión arterial, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hematuria microscópica, insuficiencia renal), articular (artralgias 35-54%, mialgias, astenia, artritis no erosiva, que generalmente afecta a las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, rodillas y caderas), neurológicas (mononeuritis múltiple, trastornos cognitivos), pulmonar (alveolitis hemorrágica, fibrosis pulmonar intersticial), digestiva (vasculitis isquémica gastrointestinal), cardiológica (cardiomiopatía), osteoesclerosis, oculo-bucal (síndrome de Sicca, 10-25%), fatiga crónica (50%), etc.<sup>5</sup>.

Se trata de pacientes con mayor riesgo de infecciones y con potencial riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin de células B (LNHB). Un 10-15% de las CME terminarán por desarrollarlo, ya que tienen un riesgo 35 veces mayor que la población general (Agnello, 1992). Ésto se debe al estímulo antigénico crónico al que se ve sometido el sistema inmunitario, favoreciendo la expansión clonal de linfocitos B, con inhibición de la apoptosis (activación de Bcl-2) y participación de la proteína viral E2 (Zignego 2002; Flint 2000).

Ya en 2001, Cacoub demostró una mayor predisposición para el desarrollo de crioglobulinas en sujetos infectados con antígeno mayor de histocompatibilidad DR11 (HLA-DR11) y recientemente se han encontrado otros genes como el NOTCH4, HLA-DRB1 y HLA-DQA1<sup>11</sup>.

El tratamiento antiviral puede ser suficiente para conseguir la remisión completa o al menos parcial en pacientes asintomáticos o con cuadros leves de CME sin repercusión orgánica (25-30% casos). Éstos serían sujetos con crioglobulinas (+), caracterizados por artralgias ocasionales, proteinuria o hematuria microscópica leve sin insuficiencia renal. En otros casos con púrpura cutánea más extensa, pueden precisar además del tratamiento antiviral, tratamiento esteroideo (40-45% casos).

Sin embargo, pueden presentarse algunos casos con afectación orgánica más severa (insuficiencia renal, neuropatía periférica, púrpura extensa) que precisan tratamiento biológico con Rituximab, asociado en ocasiones a tratamiento esteroideo intravenoso y plasmaféresis. La obtención de la respuesta virológica sostenida (RVS) en estos pacientes generalmente permite la desaparición de las crioglobulinas, la proteinuria, así como mejoría del filtrado glomerular (FG) y la normalización de los factores de complemento (C4). En algunos casos, puede quedar sin resolverse tras el tratamiento antiviral la neuropatía o cierto grado de insuficiencia renal. Por otro lado, la recidiva viral puede asociarse a reaparición del criocrito, nuevo descenso del C4 y la recurrencia de la vasculitis.

Si revisamos la bibliografía publicada sobre los tratamientos empleados en pacientes infectados por VHC y CME, destacamos 4 publicaciones durante el periodo comprendido desde 1999 a 2003 con series pequeñas de pacientes (n=8-27 pacientes), que fueron tratados con interferón estándar asociados generalmente a Ribavirina durante un periodo de tiempo variable que podía variar de 6 a 56 meses, con tasas medias de RVS inferiores en 3 de ellos al 50% (Calleja 1999; Zuckerman 2000; Cacoub 2002 y Mazzaro 2003). Las tasas de remisión, al menos parcial, de las manifestaciones cutáneas y neurológicas estaban en aproximadamente un 60%, siendo algo menor la respuesta renal (33%).

A partir del 2004 aparecen los estudios con interferón pegilado + Ribavirina durante 6-18 meses, dependiendo del estudio y genotipo viral, con el consiguiente incremento en las tasas de curación (44-70%: Alric 2004; Mazzaro 2005; Cacoub 2005; Sandoun 2006 y Mazzaro 2011). Con esta terapia antiviral se consiguieron mejorar las tasas de remisión, al menos parcial, de las manifestaciones extrahepáticas, que rondaba el 80%.

Entre 2010 y 2012 aparecen 3 estudios que asocian a la biterapia con interferón pegilado, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab): Dammacco 2010; Saadoun 2010 y De Vita 2012, mejorando la probabilidad de alcanzar una remisión clínica más precoz (54% con Rituximab frente a un 33% sin él a los 12 meses de terapia), sobre todo cuando había afectación renal, al permitir mejorar las tasas de aclaramiento de crioglobulinemia<sup>12</sup>.

A partir del 2011, con la llegada de los inhibidores de proteasa de 1º generación (Boceprevir o Telaprevir) se mejoraron los resultados. Destacamos 2 estudios. En 2014 se publicó un estudio con 22 pacientes con CME tratados con triple terapia con Boceprevir, desapareciendo el criocrito en un 86%, con unas tasas más bajas de RVS que en aquellos que eran tratados por otras causas<sup>13</sup>. En 2015 el estudio de Sandoun D et al, que incluyó a 30 pacientes con CME, permitió alcanzar tanto la RVS como la remisión clínica completa en un 67% pacientes en la semana 72, normalizándose en ellos el complemento y desapareciendo las crioglobulinas. Se observaron mejores tasas de remisión en aquellos que debutaron con púrpura. Los acontecimientos adversos fueron la anemia y obligó al empleo de Epoetina y transfusiones sanguíneas<sup>14</sup>.

En 2014 se publicó la primera serie de 3 casos con CME con interferón pegilado + Ribavirina + AAD de 2º generación (Sofosbuvir). Aunque no informaron de cuáles fueron las tasas de curación, en 2 de ellos desapareció el criocrito y negativizó el virus a las 4-6 semanas, no presentando remisión de la neuropatía que presentaban. El paciente restante no llegó a negativizar las crioglobulinas<sup>15</sup>. Se han descrito también casos de empeoramiento de neuropatía periférica, nefropatía y úlceras cutáneas con combinaciones que incluían interferón<sup>16</sup>.

También se ha comunicado casos aislados de CME tratados con triple terapia con interferón pegilado + Ribavirina + Boceprevir + Rituximab con RVS y remisión clínica completa (púrpura, artritis, desaparición criocrito y normalización C4)<sup>17</sup>. Se han descrito casos en los que, a pesar de haber alcanzado la curación virológica, la vasculitis crioglobulinémica recidivaba posteriormente.

Las combinaciones basadas en combinaciones con sólo AAD comenzaron a estar disponibles en España a partir de Marzo del 2015, lo que ha retrasado la aparición de publicaciones que incluyeran pacientes con manifestaciones extrahepáticas tratados exclusivamente con AAD. Entre ellas destacamos dos manuscritos aceptados en Octubre de 2015, uno de ellos ya publicado en *Hepatology* en 2016<sup>9</sup> y otro es el estudio francés *Vasculadic*<sup>8</sup>.

En el primero se incluyeron 12 pacientes, de los cuales 6 de ellos habían fracasado a terapia antiviral basada en interferón. La tasa de cirróticos era del 50%. La mayoría eran genotipo 1a y las combinaciones de AAD empleadas 9 fueron Sofosbuvir + Simeprevir (12 semanas) en 8 pacientes (67%) y Sofosbuvir + Ribavirina (12 o 24 semanas) en el resto. Estaban diagnosticados de CME desde hacía 5 años de media, presentando insuficiencia renal 7 de ellos (58%), de los cuales sólo uno tenía un FG<30 mililitro/hora (ml/h). La mitad de ellos tenía artralgias y púrpura y la neuropatía estaba presente sólo en 4 (33%). El 90% tenía factor reumatoide (+). Sólo 4 pacientes precisaron Rituximab, además de la terapia antiviral. La tasa de RVS fue del 83%. De los 7 pacientes con insuficiencia renal, 4 de ellos normalizó sus cifras de creatinina, no empeorando en ningún caso. En 3 de ellos mejoró la tasa de FG, quedándose estable durante el tratamiento en el resto. La proteinuria mejoró en algunos pacientes y desapareció el criocrito en la mayoría de los pacientes. Además tuvieron una magnífica tolerancia, incluso en el paciente tratado con FG< 30 ml/h (Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas). Sólo destacamos la aparición de hiperpotasemia, anemia significativa (2/4 tratados con Ribavirina), insomnio (3/12) e infección (2/12)<sup>9</sup>.

El estudio francés Vasculvaldic incluyó 24 pacientes con CME que fueron también tratados con combinaciones de AAD libre de interferón (Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas). La mitad de ellos eran genotipo 1 y un 25% eran genotipos 3. La tasa de cirróticos era del 50%. 4/24 pacientes precisaron Rituximab, además del tratamiento antiviral (1 infusión semanal durante el 1º mes de 375 mg/m<sup>2</sup>), mientras que uno de ellos precisó además ciclofosfamida y 3 de ellos precisaron plasmaféresis. El 67% debutaron con púrpura y neuropatía periférica, siendo similar el porcentaje de artralgias (58%), siendo menos frecuente la presencia de glomerulopatía (21%) y úlceras cutáneas (12%). La mayoría de ellos (17/24; 70%) había alcanzado la remisión clínica completa a las 12 semanas, aunque algunos lo consiguieron tras 20 semanas de terapia antiviral (remisión completa en 87.5% y parcial en el resto). La púrpura, artralgias y úlceras cutáneas desaparecieron en todos ellos. Mejoró la función renal en 4/5 pacientes (80%). Se produjo un descenso significativo del criocrito, desapareciendo sólo en el 46% y el factor 4 del complemento se incrementó en todos los pacientes al finalizar la terapia. La calidad de vida mejoró en el test SF-36 y la puntuación en test mental. Las tasas de RVS fueron del 74%, siendo los efectos 2º más relevantes (anemia, insomnio y fatiga en torno al 25% e infección 17%), aunque hubo 2 casos con edad > 80 años que presentaron acontecimientos adversos graves (uno por psicosis y otro por neumonía mortal en paciente con LNHB sin afectación renal).

En base a todo ello, proponemos el siguiente esquema terapéutico para pacientes con CME, dependiendo de la gravedad: a) CME leve o moderada (púrpura, artralgia y/o polineuropatía): sólo tratamiento antiviral libre de interferón según genotipo viral; b) CME con afectación severa (insuficiencia renal progresiva, mononeuritis múltiple y/o úlceras cutáneas): Rituximab + tratamiento antiviral libre de interferón en genotipo 1 y 4, mientras que para el resto de genotipos interferón pegilado + Ribavirina con dosis ajustadas a la función renal; c) CME severa con riesgo vital (nefritis rápidamente progresiva, afectación digestiva y/o pulmonar): administrar primero esteroides intravenosos, plasmaféresis, ciclofosfamida y/o Rituximab, seguido tras estabilización del paciente en UCI, de tratamiento antiviral libre de interferón<sup>18</sup>.

### Linfoma no Hodking de células B (LNHB)

La infección por VHC se ha asociado a LNHB de distinta estirpe (difuso de células grandes, de la zona marginal, linfoplasmocítico, esplénico con linfocitos vellosos y extranodal de la zona marginal). Destacamos el meta-análisis que incluyó 48 estudios, concluyéndose que la prevalencia de LNHB era de un 15%, mucho mayor que la encontrada en la población general (<2%)<sup>19</sup>.

Esta asociación también se puso de manifiesto en el estudio realizado por Giordano TP et al en 2007, en el que se estimaba que el riesgo de desarrollar LNHB en pacientes infectados por VHC se incrementaba respecto a los no infectados en un 28% (hazard ratio, HR de 1,28), encontrándose también incrementado el riesgo de desarrollar Macroglobulinemia de Waldenström (HR 2.76) y CME (HR 3.98)<sup>20</sup>. Esta última asociación se ha confirmado en estudios previos, pudiendo constituir en algunos casos un estado preneoplásico para el desarrollo futuro de LNHB, que podría estar favorecido por la presencia de la translocación t (14; 18) (Zignego AL et al 2000).

La obtención de la RVS se asoció a una reducción significativa del riesgo de desarrollar LNHB, tal como se demostró en el estudio de Kawamura Y, publicado en 2007, en el que 2708 pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) fueron tratados con terapia antiviral basada en interferón. Se observó como el riesgo de desarrollar LNHB iba aumentando de forma progresiva en los pacientes que no habían obtenido la curación virológica conforme pasaban los años, siendo a los 15 años de un 2,6% en aquellos que no habían alcanzado la RVS frente a un 0% en los que sí alcanzaron la curación, ejerciendo la terapia antiviral un efecto protector en éstos últimos (HR 0.13)<sup>21</sup>. De forma aislada también se ha comunicado regresiones de linfomas tras recibir tratamiento antiviral.

Entre los recursos terapéuticos empleados en pacientes diagnosticados de LNHB infectados por VHC, se encuentra el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), en el que una terapia antiviral basada en interferón, no sería deseable, debido a su escasa seguridad, los potenciales efectos negativos inmunomoduladores, sin olvidar el riesgo potencial de rechazo del injerto, lo que contrasta con la seguridad y alta eficacia de los AAD, incluso en pacientes ya trasplantados, tal como se puso de manifiesto en un estudio publicado recientemente<sup>22</sup>.

En él, durante 6 años se incluyeron 434 pacientes con infección por VHC. El 27% de ellos recibieron un TCH, generalmente autólogo: la mayoría eran linfomas difusos de células grandes (LDCG; 82%), linfoma de células del manto (12%) y linfoma folicular (6%). Predominaban los genotipo 1 (78%) seguido del 2 (25%). Un 14% eran cirróticos y un 57% precisaron quimioterapia post-trasplante. La evolución a cirrosis hepática fue menor en aquellos que fueron tratados con antivirales (sólo 5% frente al 21% de los que no fueron tratados).

Cuarenta sujetos fueron sometidos a un TCH, y además recibieron un tratamiento antiviral, el cual podía ser administrado, a criterio del hepatólogo antes o después del TCH. Veinticinco de ellos fueron tratados con interferón pegilado (IFNpeg) + ribavirina (76% antes del trasplante; n=19) y sólo 6 de ellos tras TCH. Los 15 restantes fueron tratados sólo con AAD, tras ser trasplantados (6 con Sofosbuvir + IFNpeg + Ribavirina; 2 con Sofosbuvir + Simeprevir; 5 con Ledispavir + Sofosbuvir, y sólo 1 con IFNpeg + Ribavirina + Sofosbuvir).

Sólo hubo que suspender el tratamiento antiviral por acontecimientos adversos en el subgrupo tratado con IFNpeg (33%), quienes tuvieron una peor tasa de RVS (33%), mientras que todos los regímenes libres de IFN llegaron a término, con una tasa de curación del 85%. Además, las tasas de supervivencia a los 5 años de someterse al TCH fue superior en el subgrupo tratado con antivirales (77%) frente a aquellos que no eran tratados (36%), con una p<0.005.

### Porfiria cutánea tarda

Se debe a una reducción de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Este déficit puede ser esporádico o autosómico dominante. Su prevalencia tiene variabilidad geográfica, siendo aproximadamente de un 50%<sup>23</sup>. Se produce una afectación cutánea por fotosensibilidad con un espectro clínico variado, caracterizado por fragilidad y eritema cutáneo, vesículas



**Figura 2**  
Lesiones cutáneas en paciente infectado por VHC y porfiria cutánea tarda.

y bullas, que pueden hacerse hemorrágicas, pudiendo dejar áreas cutáneas hiperpigmentadas con hirsutismo (Figura 2).

Desencadenantes como el consumo de alcohol, estrógenos (anticonceptivos), sobrecarga férrica deben ser evitados. Estos pacientes presentan niveles elevados de uroporfirina en orina y debe hacerse cribado de VHC y de hemocromatosis. Se deberán tratar con antivirales en caso de infección, ya que generalmente llevan a la remisión clínica, asociado en algunos casos a flebotomías.

#### Liquen plano

Erupción cutánea recidivante caracterizada por pápulas pruriginosas, violáceas, que pueden afectar a la piel (brazo, tronco), cuero cabelludo, mucosa yugal o genital, así como uñas. La biopsia hepática muestra un infiltrado linfocítico. La prevalencia de infección por VHC es cercana al 30% y se han descrito casos de empeoramiento clínico al ser tratados con interferón, por lo que deberían ser tratados con AAD (Figura 3).

#### Eritema necrolítico acral

Manifestación cutánea tipo psoriásica, pruriginosa, en forma de placas hiperpigmentadas o eritematosas, bien delimitadas, que pueden estar erosionadas. Generalmente afecta manos o pies. Si se asocia a infección por VHC puede ser tratada, además de antivirales con sulfato de zinc o esteroides tópicos (Figura 4).

#### Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo es la manifestación tiroidea más frecuente hallada en la hepatitis crónica por VHC (13%). Un 25-40% de estos pacientes tienen títulos positivos de anticuerpos anti-tiroideos. Se han descrito tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves asociada a VHC. Suele afectar más a mujeres. Se ha hallado positividad a nivel del tejido tiroideo del CD-81, que actuaría como receptor para la entrada viral en la célula tiroidea. También en la patogenia de estas manifestaciones parece estar implicada la quimioquina CXCL10, que parece estar sobreexpresada en los



**Figura 3**  
Liquen plano en mucosa yugal en paciente infectado por VHC.



**Figura 4**  
Eritema necrolítico acral en paciente con hepatitis C.

tirocitos. El tratamiento con interferón puede ser responsable del desarrollo de patología tiroidea, evento que podríamos obviar con el empleo de los nuevos antivirales.

#### Síndrome de Sicca y otros trastornos oculares

Un 50% de los pacientes infectados por VHC pueden tener un síndrome seco de afectación oculo-salivar, como consecuencia de una sialoadenitis crónica linfocítica. Se caracteriza por la presencia de xerostomía, xeroftalmia, así como el desarrollo de queratitis punctata. A diferencia de los pacientes con viremia negativa (síndrome de Sjögren típico), los anticuerpos anti-síndrome de Sjögren A y B (SSA o SSB) suelen ser negativos y se han descrito casos asociados a CME.

También la infección por VHC se ha asociado al desarrollo de úlceras corneales de Mooren, episcleritis, retinopatía y vasculitis retiniana.

### Resistencia insulínica y diabetes mellitus

La hepatitis crónica por VHC se ha asociado con un incremento de la resistencia insulínica y diabetes mellitus. Esto se puso de manifiesto en el estudio Virahep-C, en el que trataron a 341 pacientes con genotipo 1 y resistencia insulínica (índice HOMA-IR > 2) con IFNpeg + Ribavirina, y observaron como aquellos que alcanzaron la RVS mejoraban este índice, algo que no ocurría en aquellos que no se curaban<sup>24</sup>. De hecho, la obtención de la RVS en pacientes infectados por VHC previene la aparición de resistencia insulínica y previsiblemente el desarrollo futuro de una posible diabetes mellitus<sup>25</sup>.

También destacamos estudios que incluyeron población diabética infectada por VHC, en los que la terapia antiviral basada en IFNpeg puede incluso llevar a la reducción de la mortalidad por insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y eventos cardiovasculares en este colectivo<sup>26, 27</sup>.

### Trastornos cardiovasculares

El VHC se ha asociado a un incremento del riesgo del desarrollo de placas arteroscleróticas carotídeas, así como al desarrollo de engrosamiento de la íntima carotídea. Esta asociación se puso especialmente de manifiesto en pacientes infectados con un grado de fibrosis severo (F3-F4) con una edad igual o inferior a 55 años, cuando lo comparábamos con aquellos con menor grado de fibrosis hepática (F0-F2;  $p=0.008$ ). Estas diferencias no se objetivaron en mayores de 55 años<sup>28</sup>.

Se ha postulado la posibilidad de que el propio VHC pueda ser responsable directo de la formación de placas arteroscleróticas carotídeas, al evidenciarse RNA del VHC en las mismas<sup>29</sup>, e indirecto, al ser responsable de la liberación de citoquinas proaterogénicas, que pudieran predisponer a episodios de accidentes cerebrovasculares y coronarios agudos<sup>30</sup>. El estudio REVEAL4 puso de manifiesto como los pacientes con viremia positiva presentaban un incremento mayor de la mortalidad por diabetes (49%), eventos cardiovasculares (50%) e insuficiencia renal progresiva (17%) en este colectivo, frente a aquellos pacientes no infectados.

Otro estudio mostró una mayor incidencia de defectos de perfusión miocárdica en pacientes infectados por VHC sometidos a gammagrafía cardiaca con Talio-201, los cuales mejoraban en aquellos pacientes que alcanzaban la curación virológica, algo que no ocurría en aquellos con recidiva<sup>31</sup>.

### Trastornos reumatológicos y autoinmunidad

No es infrecuente en estos pacientes la positividad de factor reumatoide, pudiéndose ser empleado para el diagnóstico diferencial frente a la artritis reumatoide, la presencia del anticuerpos frente al péptido anticíclico citrulinado<sup>32</sup>, que más típico de los pacientes con artritis reumatoide, siendo un anticuerpo que generalmente es negativo en pacientes infectados por VHC.

No es infrecuente la presencia de anticuerpos antinucleares (17-41%), anti-músculo liso (9-40%), anticardiolipina (20-27%)<sup>33</sup>.

### Trastornos neurocognitivos y psiquiátricos

El síndrome de fatiga crónica y la depresión son trastornos neurocognitivos que han sido asociados a la infección crónica por VHC, y cuya prevalencia puede alcanzar hasta un 50%. En su patogenia parecen estar implicadas alteraciones de la vía serotoninérgica y dopaminérgica. Los pacientes con genotipo 3 se ha visto que tienen un mayor riesgo de depresión<sup>34</sup>. Se trata de síndromes que pueden causar un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes infectados, así como un aumento en las tasas de absentismo laboral en este colectivo.

El síndrome de fatiga crónica es más frecuente en mujeres con edad más avanzada y se han hallado alteraciones de los neurotransmisores a nivel del sistema de activación reticular ascendente, sistema límbico, globus pálido y putamen<sup>35</sup>. También se han descrito casos aislados de leucoencefalitis asociada a infección por VHC y se ha demostrado que el VHC tiene capacidad replicativa en las células endoteliales de la microvascularización cerebral<sup>36</sup>. La proteína del core del VHC podría estar implicada en la neurotoxicidad que sufre algunos pacientes por afectación a nivel de la microglía y astrocitos, que podría estar mediada por la activación de los receptores Toll-like tipo 2<sup>37</sup>.

### Conclusiones

El VHC no sólo genera morbimortalidad afectando al hígado, sino que es responsable de enfermedades extrahepáticas potencialmente letales como linfoma de células B, crioglobulinemia mixta esencial y enfermedad renal progresiva.

La mayor potencia antiviral de combinaciones de AAD, asociado a su baja tasas de efectos secundarios, buena tolerancia, asociado a su corta duración (8-12 semanas generalmente), probablemente cambiarán en mayor o menor medida la historia natural de estas patológicas extrahepáticas.

El VHC se ha asociado al desarrollo de resistencia insulínica y diabetes mellitus, lo que podría aumentar la morbimortalidad a largo plazo cardiovascular (aumento de accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, nefropatía diabética). Tampoco podemos olvidar que síndromes tan dispares y heterogéneos como manifestaciones articulares, parestesias, fatiga crónica, depresión pueden ser motivos de consulta cada vez más frecuentes en pacientes infectados por el VHC y podrían ser en un futuro indicaciones potenciales firmes de tratamiento antiviral, independientemente del grado de fibrosis hepática.

Sería recomendable la puesta en marcha de campañas de cribado e información sobre las diferentes manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por el VHC en los dispositivos de atención primaria, con objeto de optimizar la detección precoz de esta infección en fases más precoces, favoreciendo así, una participación más activa de los médicos de familia en las futuras estrategias que vayan a estar encaminadas a la erradicación del reservorio viral.

En pacientes infectados por VHC sería recomendable monitorizar periódicamente el nivel de creatinina y el filtrado

glomerular. En caso de deterioro de estos parámetros sería conveniente detectar la presencia de proteinuria en orina 24 horas, y si resultara patológico, hacer cribado de crioglobulinas plasmáticas, especialmente si se asocian a parestesias o artralgias.

Por otra parte, sería recomendable que en pacientes no diabéticos VHC (+) con glucemias basales en ayunas border-line (entre 105-115 mg/dl), se solicitara el HOMA para el cribado de la resistencia insulínica.

## Bibliografía

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
2. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. J Viral Hepat. 2014 May; 21 Suppl 1:34-59.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (Accessed May 2015, at: [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf).)
4. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis. 2012 Aug 15; 206(4):469-77.
5. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med. 2013 Sep 12; 369(11):1035-45.
6. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015 Nov; 149(6):1345-60.
7. Saadoun D, Resche RM, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, et al. Peg-IFN [alpha]/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. Annals Rheum Dis 2014; 73(5):831-837.
8. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis. Publish Ahead of Print. November 2015.
9. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology. 2016 Feb; 63(2):408-17.
10. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Am J Med. 2010 May; 123(5):400-8.
11. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P, Visentini M, Casato M, Mangia A, et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. Genes Immun. 2014 Oct; 15(7):500-5.
12. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, de Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood. 2010; 116(3):343-353.
13. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. Dig Liver Dis. 2014 Sep; 46(9):833-7.
14. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, et al. PegIFN $\alpha$ /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Hepatol. 2015 Jan; 62(1):24-30.
15. Stine JG, Cornella S, Shah, Neeral LS. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir. Ann Rheum Dis 2014; 73(10): e64.
16. Alric L, Plaisier E, Thébaud S, Péron JM, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis. 2004 Apr; 43(4):617-23.
17. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, Fabbrizzi A, Monti M, Fognani E, et al. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. Case Reports Immunol. 2015; 2015:816424.
18. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. Lupus. 2015 Apr; 24(4-5):469-82.
19. 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 Dec; 125(6):1723-32.
20. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. JAMA. 2007 May 9; 297(18):2010-7.
21. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med 2007 Dec; 120(12):1034-41.
22. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE, et al. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 717-722.
23. 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.
24. Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140: 469-77.

25. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 1681-7.
26. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; 59: 1293-302.
27. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46 Suppl 5: S165-73.
28. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012; 55: 1317-23.
29. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010; 47: 72-5.
30. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrera B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3410-7.
31. Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2013; 58: 11-5.
32. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 394-7.
33. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus* 2015; 24: 469-82.
34. Ashrafi M, Modabbernia A, Dalir M, Taslimi S, Karami M, Ostovaneh MR, et al. Predictors of mental and physical health in non-cirrhotic patients with viral hepatitis: a case control study. *J Psychosom Res* 2012; 73: 218-24.
35. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 236148.
36. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 2012; 142: 634-643.
37. Paulino AD, Ubhi K, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Letendre S, et al. Neurotoxic effects of the HCV core protein are mediated by sustained activation of ERK via TLR2 signaling. *J Neurovirol* 2011; 17: 327-40.