

Artículo original

Dermatosis en pacientes con infección temprana por virus de hepatitis C, antes y después de recibir tratamiento con peginterferón alfa-2b más ribavirina

Linda García Hidalgo,* María Guadalupe Matus Ruiz,* Juan Francisco Sánchez Ávila,** Lilly Esquivel Pedraza,* Carla Archer Dubón,* Rocío Orozco Topete*

RESUMEN

Objetivo: identificar las dermatosis en pacientes con infección temprana por virus de hepatitis C (VHC) y asociarlas con la edad, el género, el genotipo y la carga viral antes y después de que los pacientes fueran tratados, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con peginterferón alfa más ribavirina.

Pacientes y método: se incluyeron pacientes con infección temprana por virus de hepatitis C, que no habían recibido tratamiento y con edades entre 21 y 70 años. Se realizó una exploración dermatológica antes y después del tratamiento. Los datos se analizaron mediante las pruebas de la ji al cuadrado y exacta de Fisher y se calcularon los riesgos relativos.

Resultados: se incluyeron 125 pacientes; en ellos, el genotipo más frecuente fue el 1 (78.4%) y las vías de contagio fueron la transfusional (47.2%) y la quirúrgica (16%), en 36.8% no se identificó ningún antecedente de riesgo. Al momento de la primera exploración, de los 125 pacientes estudiados, 25 padecían prurito y 32, alguna dermatosis: 3, acné; 3, dermatitis por contacto; 3, liquen plano; 2, alopecia; 1, vitíligo; 11, melasma; 27, eritema palmar; 9, telangiectasias; 1, crioglobulinemia; 1, vasculitis, y 1, urticaria. Las dermatosis asociadas con el tratamiento fueron eccema (74%), prurito (28.8%), fotoalergia (16%) y alopecia difusa (12%).

Conclusiones: el prurito ($p < 0.002$) fue la manifestación más frecuente antes y después del tratamiento. Las reacciones adversas a los medicamentos fueron eccema ($p < 0.001$), hiperpigmentación ($p < 0.003$) y fotoalergia ($p < 0.005$); sólo hubo un caso de liquen plano y no hubo otras dermatosis clásicas asociadas con el virus de hepatitis C debido a que el diagnóstico y el tratamiento se formularon en forma temprana. Las mujeres fueron más afectadas por los efectos secundarios del tratamiento.

Palabras clave: hepatitis C, piel.

ABSTRACT

Objective: To identify skin diseases in early hepatitis C virus infection (HCV) patients before and after treatment with pegylated interferon alfa 2a and ribavirin and the possible association of the skin manifestations with age, gender, genotype and viral load.

Patients and method: We included hepatitis C patients recently diagnosed, naïve to hepatitis C treatment, ages 21 to 70. Full skin examination was performed before and after treatment. Data were analyzed by Chi square, Fisher's test and relative odds risks.

Results: 125 patients were seen in the initial visit: the most frequent genotype were 1 (78.4%), the transmission was transfusion in 47%, surgery related in 16% and no risk history in 36.8%. In this group 25 patients with itch, 32 had dermatoses: 3 acne, 3 contact dermatitis, 3 lichen planus, 2 alopecia, 1 vitiligo, 11 melasma, 27 palmar erythema, 9 telangiectasias, 1 crioglobulinemia, 1 vasculitis, 1 urticaria. Skin diseases associated to treatment in 53 patients were: eczema 74%, itch 28.8%, photo-allergy 16% and diffuse alopecia 12%.

Conclusions: Itch ($p = 0.002$) was the most frequent manifestation before and after treatment. Eczema ($p < 0.001$), hyperpigmentation ($p = 0.003$) and photo-allergy ($p = 0.005$) were the most frequent dermatitis related to treatment. Female were the most frequent affected. Only one case of lichen planus and no other dermatosis usually described associated to hepatitis C were found after treatment in this study, maybe related to early diagnosis and treatment.

Key words: hepatitis C, skin.

* Departamento de Dermatología.

** Departamento de Gastroenterología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF.

Recibido: mayo, 2010. Aceptado: junio, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Hidalgo L, Matus-Ruiz MG, Sánchez-Ávila JF, Esquivel-Pedraza L y col. Dermatosis en pacientes con infección temprana por virus de hepatitis C, antes y después de recibir tratamiento con peginterferón alfa-2b más ribavirina. Dermatol Rev Mex 2010;54(4):177-182.

www.nietoeditores.com.mx

Correspondencia: Dra. Linda García Hidalgo. Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, colonia Sección XVI, CP 14000, México, DF.

El virus de hepatitis C (VHC), que es un flavivirus de una cadena de ácido ribonucleico (ARN), se replica en los hepatocitos y en las células mononucleares de la sangre periférica.^{1,2} Se han identificado seis genotipos. En Estados Unidos y Europa predominan más los genotipos 1a y 1b que los genotipos 2 y 3. En Egipto abunda el genotipo 4; en Sudáfrica, el 5, y en Asia, el 6. El genotipo tiene implicaciones predictivas respecto a la respuesta al tratamiento.

Existen alrededor de 170 millones de personas infectadas en el mundo, lo cual representa una pandemia. La enfermedad de la mayoría de las personas infectadas progresa a enfermedad crónica, que es la principal indicación para realizar un trasplante hepático.¹

El virus se trasmite a través de la sangre o de sus productos. Los sujetos en riesgo son los usuarios de drogas intravenosas, los pacientes con hemodiálisis o trasplante, los pacientes hemofílicos y el personal médico expuesto a instrumentos punzocortantes, aunque en algunos casos no puede identificarse el factor de riesgo.² Las bajas transmisiones materno-fetal y sexual frecuentemente se asocian con coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1).

El daño hepático es ocasionado por la replicación del virus dentro del hepatocito; existe la evidencia de que hay linfocitos dentro del parénquima hepático, lo cual sugiere también un daño mediado inmunológicamente. Entre 15 y 20% de los infectados padecen cirrosis hasta 30 años después de haber contraído la infección. Una vez establecida la cirrosis, el riesgo anual de padecer carcinoma hepatocelular es de 1 a 4%.

Existen manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por virus de hepatitis C, aunque su patogénesis es incierta. Las teorías mencionan que el virus es capaz de replicarse en el sistema linfoide. También es probable que existan inmunocomplejos circulantes o locales que inicien una cascada inflamatoria cuando se depositan en los tejidos, como en la crioglobulinemia o en la formación de anticuerpos que reaccionan ante antígenos tisulares.¹⁻⁵ Las dermatosis más frecuentemente citadas en la bibliografía son —entre otras— el liquen plano, el síndrome seco, la crioglobulinemia y la porfiria cutánea tarda.⁶⁻⁸

Tratamiento de la infección crónica por virus de hepatitis C

Antes de que el virus de hepatitis C fuera identificado como el principal agente etiológico de hepatitis no A y

no B, el tratamiento con interferón alfa se asoció con la normalización de las transaminasas hepáticas de los pacientes con hepatitis. El primer tratamiento exitoso en el que se administró este agente en pacientes con virus de hepatitis C se reportó en 1989.^{1,9} Aunque las tasas iniciales de respuesta se reportaron hasta en 40%, la respuesta sostenida con monoterapia fue sólo de 20%, sobre todo en los genotipos 1a y 1b, que son los más prevalentes en Occidente. Los genotipos 2 y 3 se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento. Dos grandes estudios prospectivos demostraron que la combinación de interferón alfa con ribavirina aumentaba de 16 a 40% la tasa de respuesta sostenida.^{1,10}

Las recomendaciones internacionales sugieren que en pacientes que no han recibido tratamiento debe administrarse la terapia combinada por un lapso mínimo de 24 semanas. A la semana 12 se determina una carga viral que señala si la respuesta del sujeto es rápida o lenta. A la semana 24 se determina nuevamente la carga viral mediante una reacción en cadena de polimerasa. Si la carga viral es positiva, se considera falta de respuesta y se suspende el tratamiento. Si la carga viral es negativa y el genotipo viral es 2 o 3, el tratamiento también se suspende.

La vida media del fármaco y su actividad terapéutica se extienden cuando el polietilenglicol se une al interferón alfa (peginterferón alfa o interferón pegilado).⁹ El tratamiento combinado de peginterferón con ribavirina ha demostrado una respuesta virológica sostenida de 56 a 61%.

La prevalencia de las dermatosis relacionadas con el virus de hepatitis C es diferente en cada serie estudiada, ya que depende del área geográfica, de las circunstancias en que se formula el diagnóstico, de la cronicidad de la infección, de la actividad del virus o del tratamiento administrado.

El objetivo del presente estudio, hecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, es conocer las manifestaciones cutáneas de un grupo de pacientes que padecían infección temprana por virus de hepatitis C y que fueron incluidos en un protocolo de estudio de peginterferón alfa más ribavirina. La combinación puede tener un efecto sinérgico, el cual aumenta los efectos cutáneos que cada fármaco provoca por separado.¹¹⁻¹³ Además, nos interesa identificar qué relación existe entre la aparición de dermatosis y la edad, el género, el genotipo viral y la carga viral.

PACIENTES Y MÉTODO

Se incluyeron pacientes con infección crónica por virus de hepatitis C, que no habían recibido tratamiento, con edades entre 21 y 70 años y reclutados para un protocolo de estudio de peginterferón alfa más ribavirina, en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La mayoría de los pacientes fueron referidos del banco de sangre y el diagnóstico que se les formuló fue un hallazgo de laboratorio.

La infección por virus de hepatitis C se corroboró mediante anticuerpos antiviral de hepatitis C (prueba de ELISA), y el ácido ribonucleico del virus de hepatitis C, mediante una reacción en cadena de polimerasa. Se tipificaron los genotipos virales y se realizaron pruebas de funcionamiento hepático, que incluyeron aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), gamma-glutamiltanspeptidasa (gamma-GT), albúmina, fosfatasa alcalina y bilirrubinas. También se hicieron pruebas de química sanguínea, citología hemática, alfa-fetoproteína, anticuerpos antinucleares, serología para infección por virus de la inmunodeficiencia humana y antígeno de superficie de hepatitis B. A todos los pacientes se les realizó una biopsia de hígado para evaluar el grado de fibrosis y la actividad inflamatoria o necrótica.

Todos los pacientes fueron evaluados por el Departamento de Dermatología. En la primera consulta se les aplicó un cuestionario, que incluía datos demográficos, vías de contagio probables y antecedentes de dermatosis. También se les hizo una cuidadosa exploración dermatológica completa con el fin de descubrir dermatosis.

Después de que terminó el tratamiento, a los pacientes se les aplicó un nuevo cuestionario en relación con la aparición o el empeoramiento de alguna dermatosis y se les realizó otra exploración dermatológica para descubrir efectos adversos que estuvieran relacionados con el tratamiento de peginterferón más ribavirina.

Los datos recolectados se analizaron con el programa SPSS y con estadística descriptiva para frecuencias, medias e intervalos. Las variables se dividieron en dos partes con el fin de facilitar su análisis. Se aplicaron las pruebas de la ji al cuadrado y exacta de Fisher de acuerdo con lo requerido y se calcularon los riesgos relativos en el caso de las variables con significancia estadística. Asimismo, se empleó la prueba no paramétrica de los signos de Wil-

coxon para comparar las diferencias entre dos muestras relacionadas y se utilizó un valor de significancia estadística de ≤ 0.05 .

RESULTADOS

Se revisaron 125 pacientes, cuya proporción de hombres y mujeres fue similar, infectados por virus de hepatitis C antes de aplicarles el tratamiento con peginterferón-ribavirina. El promedio de edad fue de 49 años y el genotipo 1 (78.4%) fue más observado que los genotipos 2 (16%) y 3 (4.8%); el genotipo 5 sólo se vio en un caso. En la biopsia hepática sólo 8 (6.4%) pacientes, de los 125, resultaron con cirrosis documentada. Las vías probables de contagio fueron la vía transfusional (47.2%) y la vía quirúrgica (16%), en 46 pacientes (36.8%) no pudo identificarse ningún antecedente de riesgo.

Después de que los 125 pacientes estudiados fueron explorados por primera vez, 32 tenían alguna dermatosis: 3, acné; 3, dermatitis por contacto; 3, liquen plano; 2, alopecia; 1, vitíligo; 11, melasma; 27, eritema palmar; 9, telangiectasias; 1, crioglobulinemia; 1, vasculitis; 1, urticaria; 25 pacientes cursaban con prurito.

Se evaluó dermatológicamente a 53 pacientes al término del tratamiento y en 37 (74%, $p < 0.001$) de ellos la manifestación más asociada con el tratamiento combinado fue el eccema, que se limitaba al sitio de la inyección en cinco pacientes y que estaba diseminado en 32 de ellos. También se encontraron fotoalergias en 8 pacientes (16%, $p 0.005$) y alopecia difusa en 6 (12%).

El tipo de prurito que predominó antes del tratamiento fue leve a moderado (EVA promedio de 4.6), universal y nocturno. El prurito aumentó en frecuencia y gravedad (EVA promedio de 7) al final del tratamiento. El riesgo relativo de cursar con prurito durante el tratamiento fue de 5.4 (IC de 95%, 1.3-21.6).

La dermatosis que más se manifestó después del prurito fue la discromía (hiperpigmentación difusa color marrón grisáceo), cuyo riesgo relativo fue de 16.4 (IC de 95%: 1.25-21.5).

Hubo tricomegalia en las cejas y pestañas, así como hipertrichosis en dos mujeres y un hombre; dos pacientes refirieron alaciamiento del pelo.

No hubo ningún caso nuevo de porfiria cutánea tarda, vasculitis, psoriasis o vitíligo. En el Cuadro 1 se muestran –antes y después de administrar el tratamiento– las

Cuadro 1. Frecuencia de dermatosis en pacientes infectados por virus de hepatitis C

| Dermatosis | Antes de administrar el tratamiento (n = 125) n (%) | Después de administrar el tratamiento (n = 53) n (%) | p* |
|------------------|---|--|---------|
| Eritema palmar | 27 (21.6) | 0 | ** |
| Prurito | 25 (20.5) | 15 (28.8) | 0.002 |
| Discromías | 12 (9.8) | 3 (6) | 0.003 |
| Telangiectasias | 9 (7.2) | 0 | ** |
| Liquen plano | 3 (2.4) | 1 (2) | 0.16 |
| Acné | 3 (2.4) | 0 | ** |
| Alopecia | 2 (1.6) | 6 (12) | 0.05 |
| Crioglobulinemia | 1 (0.8) | 0 (0) | ** |
| Vasculitis | 1 (0.8) | 0 (0) | ** |
| Urticaria | 1 (0.8) | 2 (3.9) | 0.32 |
| Eccema | 0 (0) | 37 (74) | < 0.001 |
| Fotoalergia | 0 (0) | 8 (16) | 0.005 |

* Significancia estadística de prueba no paramétrica.

** No realizada.

frecuencias de las dermatosis, en los valores de prurito, discromías, liquen plano y alopecia hubo diferencias estadísticamente significativas.

Después de analizar las dermatosis, antes y después del tratamiento, en relación con el genotipo, la carga viral, la edad y el género, se encontró que por género éstas se incrementaban más en las mujeres (26 de 70, 37.1%) que en los hombres (9 de 55, 16.4%, p 0.015).

El genotipo que más se asoció con las dermatosis fue el tipo 1; sin embargo, no tuvo significancia estadística. Al inicio del tratamiento la carga viral y la edad tampoco tuvieron significancia estadística, aunque 33.8% de los pacientes mayores de 50 años vs 21.7%, con una p de 0.164 mostraron una franca tendencia a contraer dermatosis, principalmente prurito, al igual que los pacientes con carga viral alta a la semana 12 (> 2 log).

Respecto a las dermatosis asociadas directamente con el tratamiento, no hubo diferencia estadística entre éstas y la edad, el género, la carga viral o el genotipo.

DISCUSIÓN

La asociación de la infección por virus de hepatitis C con diversas enfermedades de la piel ya se ha descrito. Sin embargo, existen pocos estudios de prevalencia de

dermatosis que analicen en conjunto las dermatosis de los sujetos infectados por virus de hepatitis C y los efectos del tratamiento combinado de peginterferón-ribavirina. Este análisis es un estudio analítico, prospectivo y de cohorte que describe la frecuencia de las dermatosis relacionadas con la infección por virus de hepatitis C, con el tratamiento combinado de peginterferón-ribavirina y con otras variables —como la edad, el género, la carga y el genotipo viral.

La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio fueron propuestos por el banco de sangre, el diagnóstico que se les formuló fue un hallazgo temprano de laboratorio. Ninguno tuvo síntomas de enfermedad hepática, los resultados de sus pruebas de funcionamiento hepático fueron normales y la biopsia de hígado sólo reveló cirrosis leve en ocho pacientes. Esto puede explicar la baja frecuencia de las dermatosis clásicas asociadas con el virus de hepatitis C (el liquen plano, la crioglobulinemia, la vasculitis) y la ausencia de porfiria cutánea tarda, que requieren que el daño hepático sea mayor.

Al inicio del tratamiento y durante el mismo la dermatosis más frecuente fue el prurito, éste fue de mayor intensidad durante la administración de los medicamentos y, muy probablemente, estuvo relacionado con la aparición de otra dermatosis: el eccema predominante y generalizado (Figuras 1 y 2). En la bibliografía los estudios hacen mención de reacciones en el sitio de la aplicación (Figura 3), pero pocos se refieren a efectos diseminados. La razón puede ser que en esos estudios se administraba interferón convencional y actualmente se utiliza un fármaco con características distintas que le confieren a éste una mayor vida media, lo que causa nuevos efectos adversos.

No es de asombrarse que la edad mayor de 50 años esté relacionada con una mayor frecuencia de dermatosis, pues



Figura 1. Placas de eccema.



Figura 2. Placas de eccema.



Figura 3. Eccema en el sitio de aplicación del interferón.

los cambios fisiológicos del envejecimiento cutáneo son un factor predisponente para xerosis, eccema y prurito.¹⁴ La fotoalergia, que nuestro grupo padeció con una frecuencia importante, se asoció más con la administración de ribavirina.¹⁵ La hiperpigmentación difusa color grisáceo (Figura 4), que se observó después del tratamiento, no tuvo una relación estadísticamente significativa respecto al género. Los estudios mencionan que estas dermatosis son secundarias al aumento de la hormona estimulante del melanocito.¹⁶⁻¹⁷

Es interesante que el género fue la única variable con significancia estadística respecto a la frecuencia de las dermatosis asociadas con el virus de hepatitis C. Ésta sólo se ha reportado en el caso de liquen plano.¹⁸ Probablemente esto sea secundario a la autoinmunidad desencadenada por el virus, la cual —es bien sabido— es más frecuente en el género femenino.

En la bibliografía se describió tricomegalia en las cejas y pestañas de dos pacientes que estaban recibiendo interferón-ribavirina, sin embargo, ambos pacientes cursaban con porfiria cutánea tarda.^{19,20} En nuestra serie hubo



Figura 4. Hiperpigmentación difusa con liquenificación.

tres pacientes con tricomegalia y dos con alaciamiento del pelo sin asociación con porfiria.

CONCLUSIONES

En múltiples ocasiones se ha dicho que el prurito es una manifestación frecuente en pacientes con infección por virus de hepatitis C y en nuestro estudio eso que se ha dicho ha quedado confirmado. Es interesante ver la relación entre el aumento de intensidad del prurito y la existencia de dermatitis eccematosa en pacientes tratados

con peginterferón-ribavirina. El hecho de que el prurito sea un hallazgo temprano en pacientes con infección por virus de hepatitis C nos obliga a buscar una infección por virus de hepatitis C en el protocolo de estudio de los pacientes con prurito crónico y con algún antecedente de riesgo transfusional o quirúrgico; con esto, el diagnóstico y el tratamiento serán tempranos. Es importante que al inicio del tratamiento antiviral se indique humectación y cuidados de la piel para prevenir que haya exacerbación del prurito secundaria a xerosis y eccema.

En nuestro estudio otro hallazgo importante fue la relación encontrada entre las dermatosis y el género femenino. Sin embargo, hay que hacer otros estudios para corroborar esta asociación y establecer la causa.

REFERENCIAS

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
2. Harvey A. Viral hepatitis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1):S230-S234.
3. Sterling RK, Bralow S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(1):53-59.
4. Rogers RB, Smith JG, Chalker DK. Hepatitis and the skin. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(4):552-554.
5. Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinaemia, and vasculitis: immune complex relations. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):227-236.
6. Dervis E, Serez K. The prevalence of dermatologic manifestations related to chronic hepatitis C virus infection in a study from a single center in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2005;14(3):93-98.
7. Ramos CM, De Vita S, Loustaud RV, Zeher M, et al. Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine* 2005;84(2):81-89.
8. Parodi A, Cozzani E, Sorbara S, Rebora A. Hepatitis C virus-related cutaneous vasculitis in the absence of specific antibodies. *Clin Exp Dermatol* 2005;30(2):188.
9. Baker DE. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Rev Gastroenterol Disord* 2003 Spring;3(2):93-109.
10. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(2):275-279.
11. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S237-S244.
12. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garrucciu G, et al. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm Venereol* 2004;84:120-123.
13. Ruiz de Casas A, García BB, Camacho MF. Generalized eczema secondary to combined treatment with peginterferon alfa-2a and ribavirin in a patient with chronic hepatitis from the hepatitis C virus. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(2):122-123.
14. Novelli G, Rossi M, Poli L, Predagostini R, et al. Intractable pruritus in patients with hepatitis C virus. *Transplant Proc* 2006;38(4):1089-1091.
15. Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Röder C, Wolter M, et al. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1686-1688.
16. Gurguta C, Kauer C, Bergholz U, Formann E, et al. Tongue and skin hyperpigmentation during PEG-interferon-alpha-ribavirin therapy in dark-skinned non-Caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):197-198.
17. Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, et al. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2003;149(2):390-394.
18. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, et al. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 2005;15(2):237-241.
19. Bessis D, Luong MS, Blanc P, Chapoutot C, et al. Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 2002;147:392-393.
20. Howaizi M. Pegylated interferon-induced eyelid and eyebrow trichomegaly during chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(12):1945-1946.