

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS PROVOCADAS POR EL
TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HVC."

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

Presenta :
HIPATIA ARROYO LÓPEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ
Médico Adscrito al Servicio de Dermatología



IMSS

México, D.F.

2005

m344275



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



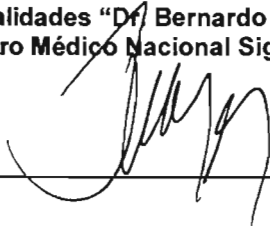
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

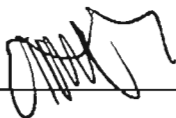
DRA. NORMA JUAREZ DÍAZ GONZÁLEZ.
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA
Jefe del Servicio de Dermatología y Micología Médica.
Profesora Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ
Médico adscrito del Servicio de Dermatología y Micología Médica.
Director de Tesis.
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"
Centro Médico Nacional Siglo XXI.



DELEGACION 3 SURGENTE D.I.
C.M.N. SIGLO XXI
IMSS HOSP. DE ESPECIALIDADES
RECIBIDO
03 MAY 2005
DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

CONTENIDO

RUBRICAS.2
INDICE.4
LISTA DE CUADROS Y FIGURAS.5
ABREVIATURAS.6
AGRADECIMIENTOS.7
RECONOCIMIENTOS.8
RESUMEN.9
REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HVC.11
BIBLIOGRAFÍA.66
ANEXOS.75

ÍNDICE

1 Antecedentes	11
1.1 Hepatitis crónica por virus de la hepatitis C.....	12
1.1.1 Patogenia.....	12
1.1.2 Epidemiología.....	14
1.1.3 Clínica.....	15
1.1.4 Manifestaciones cutáneas de la HVC.....	17
1.1.5 Diagnóstico.....	20
1.1.6 Tratamiento.....	21
1.2 Reacciones cutáneas adversas del tratamiento anti-VHC.....	24
2. Reacciones cutáneas adversas provocadas por el tratamiento antiviral en pacientes con HVC	28
2.1 Justificación.....	29
2.2 Planteamiento del problema.....	29
2.3 Objetivos.....	30
2.4 Material y métodos.....	30
2.5 Resultados.....	36
3. Discusión: análisis y conclusiones	58

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Manifestaciones cutáneas asociadas a HVC (Cuadro 1).....	16
Distribución de casos por sexo (Figura 1).....	35
Distribución de casos por edad y sexo (Cuadro 2).....	36
Tipos de reacción cutánea adversa (Figura 2).....	36
Casos de eccema inducido por tratamiento anti-VHC (Cuadro 3).....	38
Casos de psoriasis inducida por tratamiento anti-VHC (Cuadro 4).....	40
Casos de prurito inducido por tratamiento anti-VHC (Cuadro 5).....	42
Casos de reacción local inducida por tratamiento anti-VHC (Cuadro 6).....	43
Interrupción de tratamiento anti-VHC por RCAM (Figura 3).....	46
Eccema diseminado (Figura 4).....	48
Eccema flexural (Figura 5).....	49
Eccema con patrón craquelé (Figura 6).....	49
Eccema discoide (Figura 7).....	50
Eccema diseminado con patrón fotosensible (Figura 8).....	50
Psoriasis exacerbada (Figura 9).....	51
Inducción de psoriasis (Figura 10).....	52
Dermatitis psoriasiforme (Figura 11).....	53
Reacción local (Figura 12).....	54
Dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis (Figura 13).....	54
Sarcoidosis. Tipo Darier-Roussy (Figura 14).....	55
Livedo reticularis (Figura 15).....	55
Vasculitis (Figura 16).....	56
Reacciones cutáneas por tratamiento anti-VHC (Cuadro 7).....	60

ABREVIATURAS

HVC: Hepatitis crónica por virus C

IFN: Interferón

IFN-peg: Interferón pegilado

LP: Líquen plano

PCT: Porfiria cutánea tarda

RCAM: Reacción cutánea adversa a medicamentos.

UVB: Radiación ultravioleta B

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

AGRADECIMIENTOS.

A todos y cada uno de mis maestros en dermatología y micología del Hospital de Especialidades de CMN "Siglo XXI" por su contribución en mi formación como dermatóloga.

De manera especial al Dr. Alfredo Arévalo quien como maestro de pregrado provocó que mi gusto por la dermatología tomará fuerza, más tarde me otorgaría un voto de confianza para convertirme en médico residente del Servicio de Dermatología del CMN "Siglo XXI"; y en el epílogo de esta historia me invitaría a participar en el presente estudio que ha culminado en este trabajo de tesis.

RECONOCIMIENTOS.

Al Dr. Alberto Juárez médico adscrito al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del CMN "Siglo XXI" por su colaboración en el envío de pacientes para evaluación dermatológica.

A mis compañeras residentes por su apoyo indispensable en el desarrollo de este trabajo.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La hepatitis crónica por virus C (HVC) es reconocida como un problema de salud pública. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con interferón alfa y ribavirina ya sea por 24 ó 48 semanas tiene índices de eficacia mayores del 50%. Recientemente se dispone de una nueva presentación de interferón llamada interferón pegilado (IFN-peg) que posee una vida media más prolongada. Las reacciones cutáneas provocadas por interferón son relativamente frecuentes incluyen reacciones en el sitio de aplicación (eritema, necrosis cutánea) y de manera especial la aparición o el empeoramiento de ciertas dermatosis inflamatorias como psoriasis eccema y el liquen plano así como la inducción de diversas enfermedades cutáneas como vitiligo, alopecia areata, lupus entematoso, aftas, livedo reticularis y sarcoidosis. El tratamiento antiviral con esquema doble (IFN-peg+ribavirina) es actualmente el tratamiento de primera elección en pacientes con hepatitis crónica por VHC, de cuyo perfil de seguridad depende su duración completa. En algunos casos se utilizan como opciones de tratamiento, la monoterapia con IFN-peg ó un esquema triple (IFN-peg + ribavirina + amantadina).

OBJETIVO. Describir la frecuencia y tipo de reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento antiviral (doble ó triple esquemas; monoterapia), en pacientes con hepatitis crónica por VHC.

DISEÑO: Estudio prospectivo, descriptivo, y longitudinal.

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes con diagnóstico de hepatitis crónica por VHC en tratamiento antiviral, atendidos en el Servicio de Gastroenterología de nuestro hospital.

RESULTADOS: En un periodo de 16 meses comprendido del 20 de octubre del 2003 al 25 de febrero del 2005, se presentaron 47 casos con un total de 51 reacciones cutáneas adversas al tratamiento antiviral (4 pacientes presentaron más de una reacción cutánea). De los cuales, 25 (53.2%) son mujeres y 22 (46.8%) hombres, con edades entre 20 y 66 años con una media de 46.4 años. Las reacciones cutáneas se presentaron en un lapso de 1 a 45 semanas después de haber iniciado el tratamiento, con una media de 11.2 semanas. Sobre el tipo de

reacción cutánea predominan 3 patrones clínicos: **eccema** en 17 pacientes (32%), **psoriasis** en 9 pacientes (18%) y **prurito diseminado** en 8 pacientes (16%). El resto de los casos corresponden a **reacción local** en 6 casos (12%), **dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis** en 2 pacientes (4%), **livedo reticularis** 2 casos(4%), **urticaria** 3 casos (6%) y **otros tipos** de reacción cutánea en 4 pacientes (8%) que incluyen: vasculitis cutánea 1 caso, paniculitis 1 caso, exacerbación de dermatitis seborreica 1 caso y alopecia difusa 1 caso. Las reacciones cutáneas fueron motivo de interrupción del tratamiento anti-HVC sólo en ocho casos (17%); cinco pacientes con eccema y tres casos con psoriasis.

DISCUSIÓN. Aunque las reacciones cutáneas adversas provocadas por el tratamiento antiviral en pacientes con VHC representan un problema poco común, su presentación clínica ilustra una forma especial de reacción cutánea que parece depender del propio efecto biológico del medicamento, y por otra parte, su severidad puede ser motivo de interrupción de un tratamiento antiviral altamente efectivo. *Resumen*

1. ANTECEDENTES

1.1 HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C.

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descubierto en 1989, cuando su genoma pudo ser secuenciado y clonado a partir del hígado y plasma de un chimpancé infectado experimentalmente.⁽¹⁾ El desarrollo de pruebas diagnósticas, incluyendo ensayos de primera y segunda generación de anticuerpos para virus de la hepatitis C (anti-VHC) ha permitido identificar al VHC como la causa de la mayoría de casos de hepatitis adquirida en la comunidad antiguamente clasificados como "no-A no-B".⁽²⁾ La hepatitis crónica por virus C (HVC) representa un problema de salud pública, por la magnitud del número de casos. La importancia de esta infección radica en que más de la mitad de los pacientes desarrollan hepatitis crónica y posteriormente cirrosis.

1.1.1 PATOGENIA.

El virus de la hepatitis C es un virus RNA lineal, monocatenario, de polaridad positiva que pertenece a los *hepacavirus*, el tercer género de de la familia Flaviviridae. La partícula viral es pequeña, mide de 55 a 65 nm de diámetro, y el RNA viral esta contenido en una proteína central (*core*) cubierta de una envoltura lipídica en la cual dos proteínas (E1y E2) están unidas en forma de dímeros.⁽³⁾

Las células blanco del VHC son los hepatocitos y probablemente los linfocitos B.⁽⁴⁻⁵⁾ Dentro de estas células la replicación viral es extremadamente alta, y se calcula una producción diaria de más de 10 trillones de viriones, aún en la fase crónica de la infección.⁽⁶⁾ La replicación ocurre a través de una RNA polimerasa que pierde la función de lectura y corrección originando una rápida evolución de diversas especies relacionadas en un mismo paciente.

El extremo 5' del genoma esta constituido por una región no codificante adyacente a los genes que codifican las proteínas estructurales (*core* de la nucleocápside y envoltura viral). El análisis de la región 5' no codificante mediante ELISA o PCR permite la distinción de 6 genotipos enumerados del 1-6, de estos los tipos principales son el 1,2 y 3. Así mismo el análisis filogenético de la región NS5 ha

permitido clasificar estos 6 principales tipos genéticos en un amplio número de subtipos.⁽⁷⁾

Los genotipos del VHC muestran una distribución geográfica particular. Los genotipos 1a y 1b, seguidos de los tipos 2 y 3, son más comunes en Estados Unidos y Europa mientras que los genotipos 4,5 y 6 han sido detectados en Egipto, África meridional y en el sureste de Asia, respectivamente. La identificación de estos genotipos es importante porque tiene un valor predictivo en términos de respuesta al tratamiento antiviral,⁽⁸⁻⁹⁾ de esta manera, los pacientes con los genotipos 2 y 3 muestran una mejor respuesta que los casos con genotipo 1. Ciertas cepas de VHC pueden presentar una virulencia ampliada, sin embargo no se conocen los determinantes moleculares específicos que confieren esa capacidad.⁽¹⁰⁻¹¹⁾

En la mayoría de las personas infectadas por VHC, la viremia persiste, acompañándose por grados variables de inflamación y fibrosis. Los estudios iniciales de la infección por VHC sugerían que solo un pequeño número de hepatocitos se infectaban, pero la información más reciente sugiere que hasta un 50% de la masa de hepatocitos albergan al virus.⁽¹²⁾

La presencia de linfocitos dentro del parénquima hepático afectado ha sido interpretada como la evidencia de daño mediado por un mecanismo inmunológico. Estudios recientes de la infección por VHC en chimpancés y humanos sugieren que puede ser posible un control inmune de la infección. La disminución de la carga viral está asociada con el desarrollo de una respuesta citotóxica de linfocitos T virus específica adecuada y sostenida ⁽¹³⁻¹⁴⁾ con la mediación de células T cooperadoras.⁽¹⁵⁾ La respuesta de células T cooperadoras parece ser crítica, ya que la inhibición de estas células se ha asociado con la reaparición de viremia.⁽¹⁶⁾ La respuesta relativamente débil de linfocitos T citotóxicos en personas con infección crónica por VHC parece ser insuficiente para contener la viremia pero suficiente para causar daño colateral a través de la síntesis de citocinas inflamatorias en el hígado.⁽¹⁷⁾ El desarrollo de superinfección con otros genotipos se ha considerado como un indicador de respuesta inmune deficiente en pacientes con infección crónica por VHC.⁽¹⁸⁾

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C es reconocida como un problema de salud pública. Según cálculos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos 3% de la población mundial (170 millones de personas) está infectada por el VHC.⁽¹⁹⁻²⁰⁾

Además de su magnitud elevada, más de la mitad de los pacientes desarrollan hepatitis crónica, de los cuales 15-20% evoluciona hasta la cirrosis. Como ejemplo de este perfil de morbilidad, en Estados Unidos la infección por VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica y la indicación más frecuente de trasplante de hígado.

Los factores más fuertemente asociados con la transmisión de la infección por VHC son el uso de drogas por vía intravenosa y haber recibido una transfusión sanguínea antes de 1990 (que coincide con nuevas regulaciones en el manejo de productos en bancos de sangre)⁽²¹⁾, sin embargo hasta en un 30-40% de los casos no puede identificarse ningún factor de riesgo.⁽²²⁻²³⁾ En el pasado la transfusión sanguínea era la principal forma de transmisión, estudios recientes sugieren que el riesgo de infección por VHC por unidad de sangre transfundida es de 0.01%-0.001%. En forma general se considera en la actualidad que la transfusión sanguínea representa sólo el 4% de los casos de infección aguda por VHC.⁽³⁾ El uso de drogas intravenosas ha desplazado a la transfusión sanguínea como el factor de riesgo más común de transmisión de VHC, los usuarios de estas drogas tienen un 90% de riesgo mayor de infección después de 6 años de uso regular de drogas en comparación con no usuarios.⁽²⁴⁾

Otros factores asociados con un incremento del riesgo de infección por VHC, incluyen: pobreza, relaciones sexuales de alto riesgo, escolaridad menor de 12 años y la condición de divorciado o separación; aunque no todos estos factores están debidamente aclarados.⁽²¹⁾ El riesgo de transmisión vertical materno-fetal parece ser baja (<6% de recién nacidos serán VHC positivos) y cuando sucede habitualmente se asocia a coinfección materna con VIH-1.⁽²⁵⁻²⁶⁾ Aún cuando la transmisión sexual es un factor bien conocido, existen estudios epidemiológicos

que reportan índices bajos de infección por VHC en grupos con alta promiscuidad tales como prostitutas, homosexuales y en pacientes con enfermedades de transmisión sexual sugiriendo que este tipo de transmisión tiene un papel limitado.⁽²⁷⁾ Una situación especial se presenta en homosexuales seropositivos para VIH, con índices de infección por VHC del 11.7% sin otros factores de riesgo, sugiriendo que la coinfección por VIH podría facilitar la adquisición de la infección por VHC.^(25,28)

En lo que respecta a la transmisión por punciones accidentales con agujas contaminadas el riesgo estimado es de 1.8% y la prevalencia de infección por VHC en trabajadores de la salud no es mayor que en la población general.⁽²⁹⁾

1.1.3 CLÍNICA.

La infección por el virus habitualmente no es diagnosticada durante la fase aguda de la infección. Pueden presentarse manifestaciones clínicas frecuentemente a partir de las 7 a 8 semanas (con un rango de 2 a 26) posteriores a la exposición al VHC, aunque la mayoría de las personas no presentan ningún síntoma o estos suelen ser leves. Aunque se ha descrito hepatitis fulminante durante este período, esto es muy raro.⁽³⁰⁾ En los casos sintomáticos las manifestaciones consisten en ictericia, malestar general y náusea. La infección se convierte en crónica en la mayoría de los pacientes. La infección crónica se caracteriza por un período asintomático prolongado.⁽³¹⁻³²⁾

No ha sido fácil describir la historia natural de la infección por VHC, a causa de lo silente de la fase aguda así como de la pobre sintomatología durante los estadios tempranos de la infección crónica. El intervalo entre el momento de la infección y el desarrollo de cirrosis puede exceder los 30 años. La infección aguda evoluciona a una forma crónica en la mayoría de las personas y una vez que esto sucede la eliminación de la viremia es rara. En la mayoría de los casos la infección crónica entraña el desarrollo de hepatitis y de algún grado de fibrosis, lo cual puede acompañarse por síntomas relativamente inespecíficos tales como fatiga. Las complicaciones graves y la muerte habitualmente sólo se presentan en pacientes con cirrosis, la cual se desarrolla en el 15 al 20 % de las personas infectadas.^(31,33)

El tiempo de las diferentes etapas de la enfermedad hepática es muy variable, la forma grave se presenta en una tercera parte de los pacientes al cabo de 20 años de producida la infección, mientras que en otra tercera parte no se desarrolla incluso a 30 años o más. Los factores que aceleran el deterioro clínico incluyen: ingesta de alcohol, coinfección con HIV-1 o VHB, sexo masculino y edad avanzada al momento de la infección.⁽³⁴⁻³⁵⁾ Una vez que se establece la cirrosis el riesgo de carcinoma hepatocelular es aproximadamente de 1 a 4% por año.⁽³⁶⁻³⁷⁾ Aunque el carcinoma hepatocelular se puede presentar en ausencia de cirrosis esto es raro.

Como un rasgo especial la HVC puede acompañarse de manifestaciones extra-hepáticas.⁽³⁸⁾ Esas manifestaciones corresponden a síndromes de naturaleza autoinmune o linfoproliferativa y probablemente están relacionadas con la capacidad biológica del VHC para replicarse en células linfoides, o bien pueden estar mediadas por complejos inmunes.⁽⁴⁻⁵⁾ Se puede encontrar crioglobulinas en más de la mitad de los pacientes y los crioprecipitados habitualmente contienen grandes cantidades de antígenos y anticuerpos relacionados con el VHC,⁽³⁹⁾ que pueden llevar al desarrollo de crioglobulinemia esencial mixta (tipo II). Solo un pequeño porcentaje de los pacientes (10-15%) presentan síntomas de la enfermedad, frecuentemente relacionados con vasculitis, tales como debilidad, artralgias y púrpura. Los casos más graves se asocian con glomerulonefritis membranoproliferativa⁽⁴⁰⁾ y con afección de nervios periféricos y sistema nervioso central.⁽⁴¹⁾ También se ha observado una alta incidencia de linfoma no Hodgkin en infección por VHC, con o sin crioglobulinemia mixta.⁽⁴²⁻⁴³⁾ Esta correlación no ha sido observada en todas las áreas geográficas, y se desconoce si esta diferencia esta en relación a factores del virus o del huésped.

1.1.4. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA HVC.

Durante las últimas dos décadas se han descrito diversas manifestaciones cutáneas de la infección por VHC, e incluso con cierta frecuencia se presentan como el primer signo de la infección. Basados en la consistencia de la asociación de la HVC con diferentes dermatosis se ha propuesto la siguiente clasificación: asociación significativa, asociación variable y asociación esporádica (Cuadro 1).⁽⁴⁴⁾

Cuadro 1. Manifestaciones cutáneas asociadas a hepatitis por VHC.

<i>Asociación significativa</i>	<i>Asociación variable</i>	<i>Asociación esporádica</i>
Crioglobulinemia	Liquen plano	Eritema nodoso
Porfiria cutánea tarda	Síndrome de Sjögren	Eritema polimorfo
Vasculitis leucocitoclástica	Urticaria	Pioderma gangrenoso
Livedo reticularis	Prurito	Vitiligo
	Poliarteritis nodosa	Psoriasis
		Síndrome de Behcet
		Granuloma anular diseminado

Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002 ;20:449-58.

Manifestaciones cutáneas con asociación significativa.

a) Vasculitis cutánea asociada con crioglobulinemia esencial mixta.

La crioglobulinemia esencial mixta se produce por el depósito de complejos inmunes circulantes en vasos sanguíneos pequeños y medianos. Las características clínicas incluyen púrpura palpable en extremidades inferiores, artralgias y debilidad. Puede presentarse acompañando a enfermedades autoinmunes, enfermedades hepáticas e infecciones virales, especialmente

infección por VHC. Se pueden detectar crioglobulinas mixtas en 35-54% de los pacientes con HVC y vasculitis clínica combinando la presencia de crioglobulinemia, disminución de C4 en suero, factor reumatoide positivo y elevación de enzimas hepáticas. El hallazgo de anticuerpos anti-VHC y/o ARN viral en 96% de los pacientes con crioglobulinemia mixta ha sido considerada como una prueba consistente de la asociación etiopatogénica entre ambas patologías.⁽⁴⁵⁾

b) Porfiria cutánea tarda.

La porfiria cutánea tarda (PCT) se caracteriza por una anomalía en el metabolismo de las porfirinas secundaria a la disminución de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Las manifestaciones cutáneas incluyen fragilidad cutánea, formación de ampollas, hiperpigmentación e hipertriosis; y son causadas por la acción fotosensibilizante de las porfirinas acumuladas en la piel.⁽⁴⁴⁾ La infección por VHC se ha reconocido como un factor precipitante de la sintomatología de PCT. A pesar de la alta incidencia de seropositividad para VHC entre los pacientes con PCT (62-100%), el mecanismo de producción entre estas dos entidades no ha sido establecida claramente. De modo que no se ha esclarecido si la infección por VHC *per se* es suficiente como factor precipitante de PCT, o si otros factores hepatotóxicos son necesarios.⁽⁴⁵⁾

Manifestaciones cutáneas con asociación variable.

a) Liquen plano.

El liquen plano (LP) es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica que clínicamente suele presentarse en forma de pequeñas pápulas eritematovioláceas muy pruriginosas, poligonales, aplanadas y con líneas blancas reticuladas en su superficie denominadas estrías de Wickham. Las lesiones se distribuyen característicamente en pliegues flexores de antebrazos, pliegues extensores de manos y tobillos, región lumbar, espinillas y región genital. Las lesiones en

mucosas se manifiestan como placas blanquecinas con aspecto de encaje o como úlceras.⁽⁴⁴⁾

La asociación entre liquen plano e infección por VHC ha sido demostrada en diferentes estudios con una prevalencia de seropositividad desde 9.8 hasta 55%.⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾ Clínicamente las lesiones de LP asociado con VHC son similares a las descritas para LP clásico. La mayoría de los casos reportados con esta asociación presentan afección de la mucosa bucal.⁽⁴⁴⁾

b) Síndrome de Sjögren.

El síndrome de Sjögren es visto en algunos pacientes con infección por VHC. Y se presenta cuando las partículas virales son vertidas en la saliva y el subsecuente reclutamiento de linfocitos. En un estudio 10 de 28 pacientes con VHC tenían síntomas compatibles con síndrome de Sjögren 16 de 28 pacientes mostraban cambios histológicos de este.⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾

c) Urticaria.

La urticaria se presenta con una frecuencia variable en pacientes con VHC. En un estudio, 19 (24%) de 79 pacientes con urticaria resultaron VHC positivos.⁽⁵⁰⁾

d) Prurito.

Aunque el prurito asociado a hepatitis está frecuentemente relacionado con colestasis, es probable que una sustancia pruritogénica de origen no biliar asociada con una porción de la membrana celular del hepatocito podría ser la causa de prurito en pacientes con hepatitis C. También se ha sugerido que esta sustancia puede ser un agonista opioide. Por otra parte se ha planteado que los complejos inmunes circulantes persistentes en portadores de VHC pueden estar asociados con la patogenia del prurito.⁽⁵¹⁾

Para dar una idea de la frecuencia de esta manifestación en una serie de 978 pacientes en consulta dermatológica, 39% de los casos de prurigo tenían

evidencia serológica de infección por VHC contra el 5% en pacientes sin prurigo.⁽⁵²⁾

e) Poliarteritis nodosa.

La infección por VHC ha sido detectada en 12% de pacientes con poliarteritis nodosa. Como un hecho especial en estos pacientes se ha encontrado coinfección con VHB.⁽⁵³⁾

Manifestaciones cutáneas con asociación esporádica.

Se han reportado otras manifestaciones cutáneas asociadas con la infección por VHC, cuya frecuencia es baja y carecen de consistencia. Estas dermatosis incluyen eritema polimorfo⁽⁵⁴⁾, eritema nodoso⁽⁵⁵⁾, enfermedad de Behcet⁽⁵⁶⁾, eritema necrolítico acral⁽⁵⁷⁾, pioderma gangrenoso⁽⁵⁸⁾, urticaria⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ y vasculitis urticariana.⁽⁶¹⁾

1.1.5 DIAGNÓSTICO.

Los métodos para el diagnóstico de la infección por VHC se dividen en pruebas serológicas que permiten la detección de anticuerpos y análisis moleculares para demostrar partículas virales. La prueba serológica primaria o de tamizaje de la infección por VHC es el inmunoensayo enzimático tipo ELISA, que permite detectar anticuerpos en un lapso de 4 a 10 semanas posteriores a la infección. En poblaciones de riesgo bajo la prueba omite sólo 0.5-1% de los casos.⁽⁶²⁾

La prueba de inmunoblot recombinante ha sido utilizada para la confirmación de la prueba de ELISA. La PCR es utilizada para amplificar pequeñas cantidades de DNA. Existen dos tipos de PCR: cuantitativa y cualitativa. La PCR cualitativa es capaz de detectar una menor cantidad de partículas virales (<50mRNA/mL) en comparación con la PCR cuantitativa, la cual detecta mas de 500mRNA/mL.⁽⁶³⁾ Estas pruebas son de elección para la confirmación de viremia y para la evaluación de respuesta al tratamiento.

La carga viral ha mostrado ser relevante como parámetro de la eficacia de la terapia anti-VHC; sin embargo no es útil para determinar el avance de la enfermedad. Otras pruebas de laboratorio se emplean para determinar el genotipo viral, que es fundamental en la predicción de la respuesta al tratamiento antiviral. Están disponibles diferentes métodos basados en la amplificación con PCR y actualmente se considera que la distinción entre el genotipo 1 y los genotipos 2 y 3 es la de mayor relevancia clínica.⁽⁶⁴⁻⁶⁵⁾

La detección de enfermedad hepática y la monitorización del curso de la infección por VHC se efectúan mediante pruebas inespecíficas, tales como la medición de los niveles séricos de aminotransferasas.⁽³¹⁾ La biopsia hepática continua siendo la prueba por excelencia para determinar el grado de actividad de la enfermedad hepática relacionada con VHC, de manera que la etapa histológica es el único parámetro confiable del pronóstico y la probabilidad de avance de la enfermedad.⁽⁶⁶⁾

1.1.6 TRATAMIENTO.

La respuesta viral sostenida, definida como la ausencia de RNA-VHC sérico por análisis cualitativos 24 semanas después de concluido el tratamiento, es la medida más objetiva de una respuesta favorable a la terapia antiviral. Los pacientes que logran una respuesta viral sostenida tienen resultados clínicos e histológicos favorables.⁽⁶⁷⁾ A pesar de esto una respuesta viral sostenida no ha mostrado una correlación consistente con una mejoría definida en la supervivencia.⁽⁶⁸⁾ El tratamiento de la hepatitis crónica por virus C se recomienda en pacientes con un riesgo elevado de avance de la enfermedad: aquellos con niveles elevados de aminotransferasas, viremia y la presencia cuando menos de fibrosis portal o inflamación moderada en la biopsia de hígado.⁽⁶⁹⁾ Cabe mencionar que no todos los pacientes cubren ese perfil y el tratamiento en algunos casos es controvertido, y se ha calculado que en un porcentaje del 47-68 % de los pacientes con hepatitis C no serían considerados candidatos para recibir tratamiento. Dentro de los criterios de exclusión frecuentes, se mencionan enfermedad psiquiátrica grave,

abuso de alcohol o drogas, y enfermedades asociadas tales como enfermedad renal.⁽⁷⁰⁾

De los diferentes medicamentos que han sido ensayados, el interferón ha sido el único tratamiento que ha demostrado su efectividad. El mecanismo exacto mediante el cual el interferón ejerce su actividad antiviral se desconoce, pero se cree que inhibe la replicación viral y regula la respuesta inmune del huésped. Inicialmente fue el interferón alfa-2b el agente utilizado para el tratamiento de hepatitis no-A, no-B en 1986, tres años antes de la identificación del VHC.⁽⁷¹⁾ El interferón como monoterapia produce porcentajes de respuesta viral sostenida solo en 10% al 20% de los casos, incluso con un alto porcentaje de recaídas.⁽⁷²⁾ Más tarde en 1998, se demostró que la combinación del análogo nucleosido ribavirina con interferón incrementaba los porcentajes de respuesta viral sostenida en comparación con interferón solo.⁽⁷³⁻⁷⁴⁾ La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina, que tiene acciones *in vitro* contra múltiples virus DNA y RNA. Cuando se administra sola en pacientes con hepatitis crónica C, disminuye las concentraciones séricas de las aminotransferasas pero no tiene efecto antiviral significativo. Se ha postulado que la ribavirina inhibe a la polimerasa viral dependiente de RNA y la inosina monofosfato deshidrogenasa. A la ribavirina se le reconocen acciones inmunomoduladoras que pueden contribuir a los efectos benéficos del medicamento; sin embargo no se conoce el mecanismo exacto del efecto antiviral favorable de la ribavirina, cuando se combina con interferón.

Un importante avance en el tratamiento de la hepatitis crónica C ha sido la utilización de interferón pegilado (IFN-peg). Este tipo de interferón se obtiene con la adición de una molécula de polietilenglicol al interferón, con lo cual se logra incrementar su actividad biológica y se prolonga su vida media.⁽⁷⁵⁾ Este tipo de interferón es administrado vía subcutánea una vez por semana y provee niveles del medicamento más constantes y duraderos en comparación con el interferón "convencional". Se han desarrollado dos tipos de IFN-peg: alfa-2a y alfa-2b los cuales difieren en sus propiedades farmacológicas y químicas.

Mientras que con un esquema de 48 semanas con interferón "convencional" y ribavirina se logran porcentajes de respuesta viral sostenida de 43%,⁽⁷⁴⁾ un

esquema de la misma duración con IFN-peg más ribavirina mejora el porcentaje de respuesta sostenida a 54-56%, como se ha demostrado en dos estudios multicéntricos aleatorizados y controlados, uno utilizando IFN-peg alfa 2b y el otro utilizando IFN-peg alfa 2a.⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾

De esta manera, es un hecho reconocido que el tratamiento efectivo de la HVC se basa en un esquema combinado, sin embargo no se ha comprobado si un triple (IFN-peg + ribavirina + amantadina) es superior a un esquema doble (IFN-peg + ribavirina). Por otra parte, aunque el esquema combinado, IFN-peg + ribavirina, actualmente es el tratamiento de elección en pacientes con infección crónica por VHC, la consideración de que sólo es efectivo en cerca de la mitad de los pacientes y dada su frecuencia de efectos colaterales, sigue vigente la necesidad de nuevos tratamientos con un mejor perfil de eficacia-seguridad. Están en desarrollo cuatro clases de agentes terapéuticos: interferones modificados, inmunomoduladores, modificadores del ciclo vital del virus y agentes antifibróticos.⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾

1.2. REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS DEL TRATAMIENTO ANTI-HVC.

Hasta el momento no se ha determinado con exactitud la incidencia de reacciones cutáneas adversas durante el curso del tratamiento interferón-ribavirina, aunque se sabe que cada uno de los medicamentos de esta combinación es responsable de una variedad de lesiones cutáneas incluyendo reacciones locales en los sitios de aplicación del interferón, así como del desarrollo o empeoramiento de diferentes dermatosis inflamatorias, o por ejemplo el desarrollo de fotosensibilidad inducida por ribavirina; es posible que la combinación de ambos (interferón y ribavirina) provoque un incremento en la incidencia de reacciones cutáneas adversas en comparación con interferón solo.⁽⁸¹⁾

La mayoría de los efectos adversos asociados con el IFN son causados por fenómenos inmunológicos relacionados con un incremento en la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipos I y II, los cuales generan la formación de autoanticuerpos. Los principales efectos adversos del tratamiento con interferón incluyen fiebre (en 81% de los pacientes), escalofríos, fatiga (96%), mialgias y artralgias (75%), síntomas neuropsiquiátricos: depresión en arriba del 30% de los pacientes,⁽⁷⁶⁾ cefalea (62%), influenza-like, hipotensión e hipertensión arteriales, taquicardia, alteraciones gastrointestinales, anormalidades hematológicas y reacciones cutáneas adversas (que serán mencionadas con mayor detalle más adelante). También se sabe que los interferones pueden exacerbar enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis y artritis reumatoide. En estudios fase 3, los efectos adversos al tratamiento provocaron reducción de la dosis en 32% - 42% de pacientes e interrupción del tratamiento en 10-14%.^(76,77)

La combinación terapéutica de los diferentes tipos de IFN con ribavirina puede ser responsable de una gran variedad de manifestaciones cutáneas, que se pueden clasificar en:

- a) Reacciones locales (en los sitios de inyección) o a distancia.
- b) Inducción de enfermedades cutáneas.
- c) Empeoramiento de dermatosis preexistentes.

a) Reacciones locales.

Las reacciones cutáneas locales al interferón son frecuentes y representan del 5-12% de los efectos adversos al IFN de manera general. Las reacciones cutáneas locales pueden ser divididas en dos tipos dependiendo de la gravedad y el manejo: reacciones menores que incluyen eritema más edema transitorio, eccema y alopecia que tienen pocas implicaciones clínicas o terapéuticas; y reacciones de mayor gravedad como vasculitis, úlceras y necrosis cutánea, que pueden ser causa de la interrupción definitiva del tratamiento.⁽⁸²⁻⁸⁶⁾

b) Inducción o empeoramiento de enfermedades cutáneas.

Se ha descrito la aparición o el empeoramiento de ciertas dermatosis inflamatorias y de origen autoinmune tales como la psoriasis, liquen plano, vitiligo, alopecia areata, lupus eritematoso, aftas, livedo y recientemente eccema disseminado y sarcoidosis.⁽⁸⁷⁾

A continuación se describen los tipos de reacciones cutáneas más comunes o que tienen un carácter especial.

Psoriasis

Los primeros casos que describen el efecto desfavorable del INF sobre la psoriasis, aparecieron hace dos décadas (Quesada y Gutterman, 1986) en pacientes con psoriasis exacerbada por interferón alfa utilizado en el tratamiento de neoplasias malignas.⁽⁸⁸⁾ A este primer reporte le han seguido otros, describiendo tanto el empeoramiento como la presentación de psoriasis *de novo*, a partir del uso de diferentes tipos de IFN y por diversas indicaciones. En el caso de los pacientes con hepatitis crónica por VHC, los reportes de psoriasis ya sea inducida o su exacerbación, se han publicado desde 1993⁽⁸⁹⁾ y están asociados con todos los tipos de IFN (alfa 2-a, 2b convencional y pegilado).⁽⁹⁰⁾

En estos casos la exacerbación de la psoriasis habitualmente se presenta entre la primera y sexta semanas después de haber iniciado el tratamiento con IFN, pero puede suceder hasta 6 meses después. El aspecto clínico de este tipo de psoriasis es similar a la psoriasis de presentación habitual. El deterioro de la

psoriasis durante el tratamiento, puede alcanzar tal grado de severidad que justifica su interrupción y esta medida suele ser suficiente para lograr la mejoría de las lesiones de psoriasis. El mecanismo de producción de esta reacción es desconocido, sin embargo podría involucrar la participación del propio IFN y otras citoquinas.⁽⁹⁰⁾

Eccema

El eccema en sus diferentes formas clínicas, p. ej. discoide, numular, etc. representa la dermatosis inflamatoria que se reporta con mayor frecuencia como reacción cutánea provocada por el tratamiento anti-HVC. Manjon-Haces y cols. (2001) describen una serie de 26 pacientes con diferentes tipos de reacción cutánea, de los cuales 16 de ellos (61%) presentaban eccema, en su mayoría con lesiones localizadas, como complicación del tratamiento combinado con IFN alfa-2b y ribavirina.⁽⁹¹⁾ Otras series ilustran el papel del tratamiento combinado frente a la monoterapia con IFN, como causa de reacciones cutáneas adversas; Sookoian y cols. (1999) reportan este problema en 11 de 33 pacientes (33%) que recibían interferon alfa más ribavirina comparado con sólo 2 casos de 35 pacientes (6%) que sólo recibían IFN y el eccema aparece como una de las reacciones más comunes.⁽⁹²⁾ La serie publicada por Berger y cols. señala que la atopia puede ser un factor predisponente, en un reporte de 4 casos de eccema en pacientes atópicos que recibían interferón alfa-2a o alfa-2b, tres de los cuales también tomaban ribavirina. El empeoramiento de eccema atópico ha sido reportado en pacientes tratados con IFN alfa solo.⁽⁹³⁾

El mecanismo de producción del eccema inducido por el tratamiento anti-HVC no se conoce. Los efectos inmunomoduladores del interferón por si solos pueden ser responsables de un comportamiento aberrante de los linfocitos T, con una estimulación inapropiada dando lugar a reacciones anormales a estímulos comunes tales como exposición solar, traumatismos leves o irritación cutánea.

Aunque en la mayoría de las reacciones cutáneas de tipo inflamatorio, como el eccema, se ha considerado que el IFN es la causa principal, no debe olvidarse que los casos reportados corresponden a pacientes que habitualmente reciben un

tratamiento combinado, en este sentido, la ribavirina por si sola puede causar fotosensibilidad, especialmente mediada por UVB.⁽⁸¹⁾ Con esta consideración se ha planteado la posibilidad de un efecto sinérgico de ambos medicamentos, en donde la reacción cutánea inflamatoria podría ser inducida por el IFN y el papel de la ribavirina consistiría en determinar una distribución de las lesiones cutáneas en áreas fotoexpuestas.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida. Se han reportado más de 20 casos de sarcoidosis inducida por interferón en pacientes con HVC.⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾ Dado que la sarcoidosis puede estar mediada por una respuesta exagerada de las células T a un antígeno habitualmente desconocido, y que opera mediante linfocitos Th-1, existe la probabilidad que el IFN actúe promoviendo precisamente ese tipo de respuesta linfocitaria.⁽⁹⁶⁾

Finalmente, aunque se desconoce la incidencia de reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento combinado, ya sea en esquema doble (INF + ribavirina) o triple (IFN + ribavirina + amantadina), en pacientes con hepatitis crónica por virus C, es indudable que se trata de un problema frecuente, y cuya trascendencia estriba en la variedad y gravedad de las reacciones cutáneas que pueden presentarse, y en la posibilidad de convertirse en un motivo de interrupción del tratamiento.

2. REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS PROVOCADAS POR EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN PACIENTES CON HVC.

2.1 JUSTIFICACIÓN

El tratamiento antiviral con esquema doble (IFN-peg + ribavirina) es actualmente el tratamiento de primera elección en pacientes con hepatitis crónica por VHC, de cuyo perfil de seguridad depende su duración completa. En algunos casos se utilizan como opciones de tratamiento, la monoterapia con IFN-peg, ó un esquema triple (IFN-peg + ribavirina + amantadina).

Las reacciones cutáneas adversas por ese tratamiento antiviral representan un problema relativamente común cuya severidad puede afectar la calidad de vida del paciente e incluso causar la interrupción del tratamiento, de ahí la importancia de conocer en nuestro medio la frecuencia y el tipo de reacciones cutáneas que pueden ser provocadas por ese tratamiento, con la finalidad de obtener información sobre el perfil de seguridad y generar las medidas de atención especializada que permitan una detección y tratamiento oportunos orientados a llevar a término el tratamiento de los pacientes con hepatitis por virus C.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la frecuencia de reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento antiviral (esquemas doble ó triple; monoterapia) en pacientes con hepatitis por virus C?

¿Cuál es el perfil clínico de las reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis por virus C?

2.3 OBJETIVOS

1. General

Conocer las reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento anti-HVC.

2. Particulares

2.1 Describir la frecuencia de reacciones cutáneas adversas provocadas por el tratamiento antiviral (esquemas doble ó triple; monoterapia), en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

2.2 Describir el perfil clínico y la evolución de las reacciones cutáneas inducidas o exacerbadas por el tratamiento antiviral (doble ó triple esquemas; monoterapia) en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

2.4 MATERIAL Y METODOS

a) Diseño del estudio:

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, y longitudinal

b) Universo de trabajo:

Pacientes adultos atendidos en la consulta externa de Gastroenterología del Hospital de Especialidades CMN. "Siglo XXI", IMSS con diagnóstico de hepatitis crónica por virus C en tratamiento antiviral con IFN-peg ya sea en esquema doble (IFN-peg + ribavirina) o triple (IFN-peg + ribavirina + amantadina) o en monoterapia, que fueron enviados al Servicio de Dermatología de este hospital para su evaluación clínica.

c) Descripción de las variables.

Variable independiente. Tratamiento antiviral (cualquier esquema con INF)

Variable dependiente. Reacciones cutáneas secundarias al tratamiento antiviral.

d) Descripción operativa.

Interferón pegilado (IFN-peg): es un interferón alfa 2a ó 2b de larga duración que ha sido modificado por polietileno glicol (peg), que estimula al sistema inmune en contra de procesos infecciosos y tumorales. Se administra en forma de inyección subcutánea una vez por semana a dosis de 1.5 µg/kg de peso con dosis máximas de 180 µg.

Ribavirina: La ribavirina es un análogo nucleosido, efectiva contra múltiples tipos de virus, especialmente virus "RNA" tales como el VHC. La dosis varía de 800-1200 mg/día vía oral.

Amantadina: Es un antiviral hidrosoluble. Su mecanismo de acción probablemente es mediante el bloqueo de la transcripción primaria del ARN viral, o bloqueando la proteína madre de la membrana viral necesaria para la internalización del virus por endocitosis. La dosis promedio es de 200 mg diarios vía oral.

Reacción cutánea adversa. Una reacción cutánea adversa causada por un medicamento es cualquier cambio indeseable en la estructura o función de la piel, anexos y mucosas. Las reacciones adversas pueden resultar de sobredosis, acumulación, efecto colateral farmacológico, interacción medicamentosa, idiosincrasia, hipersensibilidad, reacción autoinmune, efecto teratogénico, reacción

de Jarisch-Herxheimer, interacción del medicamento con radiación lumínica y otros mecanismos desconocidos.

Causalidad de una reacción adversa por medicamentos: los criterios para determinar la causalidad de una reacción adversa por un medicamento según la OMS, son los siguientes:

Definitiva o de certeza

- Confirmada mediante reexposición; y /o
- Confirmada por pruebas de laboratorio; y/o
- La presentación de la reacción es inmediata a la administración del fármaco (en un lapso de 5 minutos si el método de administración fue inyección); y/o
- Correlación topográfica precisa con la administración (p. ej. el sitio exacto de un parche o de una inyección)

Probable

- Correlación temporal o topográfica espacial con la administración; y/o
- Mejoría o desaparición de la reacción al suspender el fármaco siempre y cuando no se suspenda algún otro medicamento o se administre tratamiento; y/o
- Un fenómeno clínico raro asociado con la administración del fármaco en ausencia de otros factores.

Posible

- Existe otra explicación; y/o
- Hay más de un fármaco sospechoso; y/o
- Los datos son incompletos; y/o

- La mejoría o desaparición de la reacción se debe a la interrupción de más de un fármaco; y/o
- La relación temporal no es clara; y/o
- La evolución de la reacción no fue registrada; y/o
- La mejoría o desaparición de la reacción se produjo por la interrupción del fármaco y a un tratamiento suministrado.

Selección de la muestra:

La investigación incluye a todos los pacientes con hepatitis crónica por virus C en tratamiento antiviral (cualquier esquema con IFN-peg) que reciben atención en el Servicio De Gastroenterología.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres.
- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de hepatitis crónica por virus C (realizado por elevación de niveles de aminotransferasas, la presencia de ARN – VHC detectable en suero mediante PCR y/o evidencia histológica de infección por VHC en biopsia de hígado).
- En tratamiento antiviral (cualquier esquema con IFN-peg).
- Asistencia a evaluación dermatológica (con o sin reacción cutánea).

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que no autoricen su participación mediante hoja de consentimiento informado.

Crterios de exclusión:

- Pacientes con reacción cutánea con una causa diferente al tratamiento antiviral.

Procedimiento:

A cada paciente se le realizó historia clínica orientada (Anexo 1) que incluyó una ficha de identificación, datos relacionados con el diagnóstico de la hepatitis, así como antecedentes de interés dermatológico como atopia, historia de reacciones adversas por medicamentos y dermatosis preexistentes. De manera especial se registraron los hallazgos obtenidos por exploración física dermatológica, en los pacientes que negaban la presencia de una reacción cutánea ya fuera antes del inicio del tratamiento o durante este; o bien la descripción de la reacción cutánea cuando esta era reportada por el paciente, previa autorización mediante carta de consentimiento informado. En los pacientes con reacción cutánea asociada al tratamiento, se tomó iconografía de las lesiones y de ser necesario, de acuerdo al tipo de reacción cuando esta ameritaba una correlación clínico-patológica, se tomó una biopsia de las lesiones mediante una de dos técnicas, con sacabocado de 4 mm ó efectuando un huso.

Los pacientes sin enfermedad cutánea antes del inicio del tratamiento se revisaron una vez más en la semana 8 del tratamiento, o en cualquier otro momento en caso de presentar alguna reacción cutánea.

ANALISIS ESTADISTICO.

Estadística descriptiva

CONSIDERACIONES ETICAS.

Por tratarse de un estudio descriptivo, el presente protocolo no tiene implicaciones éticas derivadas de intervenciones terapéuticas. Se explicará detalladamente y en un lenguaje claro los objetivos del presente estudio. Se solicitará consentimiento

por escrito a los pacientes que participen en el protocolo de estudio, para la realización de una exploración dermatológica completa, toma de iconografía clínica y en su caso toma de biopsia cutánea, explicando ampliamente el procedimiento y las posibles complicaciones que podrían derivarse.

De acuerdo a lo dictado por la Ley General de Salud vigente en nuestro país y por la declaración de Helsinki a nivel internacional, este proyecto de investigación fue aprobado por del Comité Local de Investigación y por el Subcomité de Ética de este hospital.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

1. Humanos.

1.1 Médico adscrito al Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

1.2 Médico residente de 5º año de Dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

1.3 Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI

2. Materiales.

Papelería.

Computadora personal.

Cámara fotográfica digital Nikon E775 ó Canon A80

Equipo para biopsia cutánea (sacabocado 2.5, pinzas Addson con dientes, tijeras iris, mango de bisturí, hoja de bisturí, sutura de nylon 3-0)

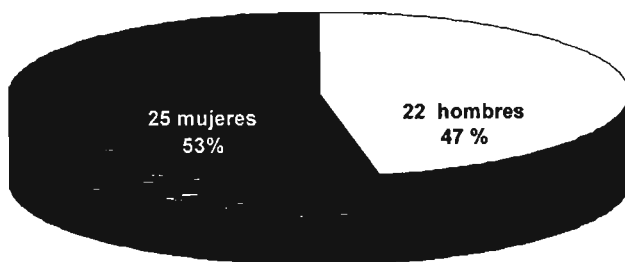
Material de curación (gasas, agua inyectable, isodine espuma, Micropore ®)

Contenedores de plástico para biopsias cutáneas

2.5 RESULTADOS

En un periodo de 16 meses comprendido del 20 de octubre del 2003 al 25 de febrero del 2005, se presentaron 47 casos con un total de 51 reacciones cutáneas adversas al tratamiento antiviral (4 pacientes presentaron más de una reacción cutánea). De los cuales, 25 (53.2%) son mujeres y 22 (46.8%) hombres (Fig. 1), con edades entre 20 y 66 años con una media de 46.4 años (Cuadro 2). Las reacciones se presentaron en un lapso de 1 a 45 semanas de haber iniciado el tratamiento, con una media de 11.2 semanas.

Figura 1. Distribución de casos por sexo.



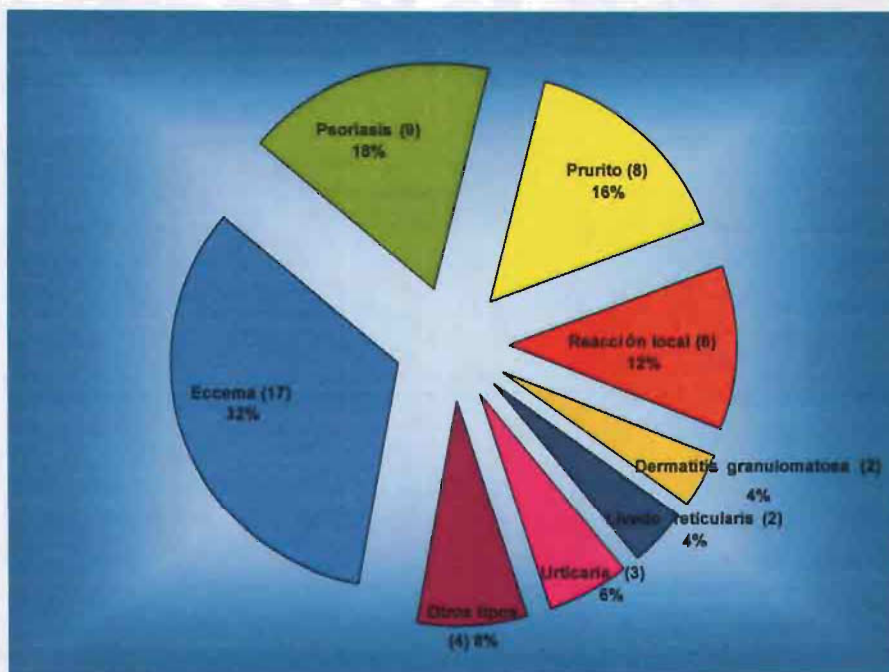
Cuadro 2. Distribución de casos por edad y sexo

Sexo	20-29	30-39	40-49 (años)	50-59	>60	Total
Mujeres	1	1	10	12	1	25
Hombres	5	4	6	6	1	22

La Figura 2 muestra los diferentes patrones de reacción cutánea, predominando tres patrones clínicos: **eccema** en 17 pacientes (32%), **psoriasis** en 9 pacientes (18%) y **prurito diseminado** en 8 pacientes (16%). El resto de los casos corresponden a **reacción local** en 6 casos (12%), **dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis** en 2 pacientes (4 %), **livedo reticularis** 2 casos(4%), **urticaria** 3 casos (6%) y **otros tipos** de reacción cutánea en 4 pacientes (8%) que incluyen: vasculitis cutánea 1 caso, paniculitis 1 caso, exacerbación de dermatitis seborreica 1 caso y alopecia difusa 1 caso.

Con respecto al grado de causalidad de las reacciones cutáneas adversas y de acuerdo con los criterios de la OMS, se clasificaron como probables 45 reacciones (88%) y las seis restantes como posibles.

Figura 2. Tipos de reacción cutánea adversa a tratamiento anti-VHC



A continuación se hace una descripción detallada de los principales patrones clínicos de reacción cutánea observados.

Reacciones Cutáneas Comunes

Eccema

El eccema representó la forma más frecuente de reacción cutánea (32%), y los datos relevantes de estos casos se resumen en el Cuadro 3. En este grupo se observaron cuatro formas clínicas (Figs. 4-8): eccema diseminado sin un patrón definido (7 pacientes; 41.7%), eccema diseminado con patrón discoide (6 pacientes; 35.2%), eccema flexural (3 pacientes; 17.4%), y eccema localizado con patrón craquelé (un paciente; 5.8%). El periodo de latencia en promedio fue de 13.4 semanas con un amplio rango de 1 – 45 semanas. Nueve pacientes recibían tratamiento triple y 8 doble. De este grupo, siete pacientes interrumpieron el tratamiento antiviral, 6 de ellos específicamente por la severidad de la dermatosis y en una paciente por un motivo diferente (odontectomía complicada).

En todos estos casos la presentación clínica es indistinguible de un eccema endógeno propiamente dicho y la evolución de la dermatosis postratamiento antiviral, ya sea por interrupción o por su conclusión fue favorable y con mejoría completa, excepto en una paciente (caso No. 9). Esta paciente tuvo que interrumpir el tratamiento antiviral en la semana 36 debido a un eccema severo que incluso ameritó tratamiento sistémico con prednisona, no obstante su dermatosis ha mostrado una evolución crónica y recidivante, incluso nueve meses después de haber interrumpido el tratamiento y aunque el patrón predominante continua siendo el eccema, ha presentado dos rasgos especiales: tendencia a la distribución en áreas expuestas que sugiere un componente de fotosensibilidad, (Fig. 8) así como el hecho de que algunas lesiones muestran una delimitación más precisa e incluso adoptando un aspecto psoriasiforme. Esto último ha llevado a considerar la posibilidad de un diagnóstico diferencial como el de psoriasis eccematosa, y a reserva de establecer un diagnóstico definitivo a través del

seguimiento, este caso representa un ejemplo de una dermatosis inflamatoria (endógena) desencadenada por el tratamiento anti-HVC en una paciente susceptible.

Cuadro 3. Casos de eccema inducido por tratamiento anti-VHC

Número Casos	Esquema de Tx	Edad / sexo	Latencia semanas	Tipo de eccema	Evolución PosTx	Interrupción Tx anti-HVC
17	Doble (8)	50/ F (4) 35/ M (4)	20.1	Discoide (4) Flexural (2) Diseminado (2)	Remisión (5) Persistencia (3)	5/8
	Triple (9)	54/ F (4) 44/ M (5)	7.5	Discoide (2) Flexural (1) Craquelé (1) Diseminado (5)	Remisión (7) *	1/8

* Un paciente abandonó el estudio y uno continúa en tratamiento.

() Número de casos

| Promedio

Psoriasis

Entre los nueve casos con psoriasis se presentaron 3 fenómenos:

- Exacerbación de la enfermedad con afección generalizada, en un caso, luego de un curso estable durante 4 años. (Fig. 9)
- Inducción de psoriasis en placas en 4 casos, con desarrollo de lesiones características, inicialmente en piel cabelluda, cara y posteriormente en otros sitios pero con una extensión limitada (Fig. 10).
- Y finalmente, 4 casos clasificados como dermatitis psoriasiforme, considerando que las lesiones cutáneas no eran lo suficientemente características para establecer un diagnóstico definitivo, pero con un aspecto clínico semejante a la

psoriasis. En esos casos la dermatosis consistía en placas eritematoescamosas de bordes más o menos definidos, distribuidas en pliegues retroauriculares, cuello y tronco, y mostraron una evolución autolimitada (Fig. 11).

Del total de nueve pacientes, 3 recibían un esquema doble y 6 esquema triple, y el periodo de latencia varió de 3 a 16 semanas con una media de 9.7. La interrupción del tratamiento antiviral debido a la dermatosis fue necesaria en 3 casos (Cuadro 4). Un rasgo especial en este tipo de reacción cutánea tiene que ver con la evolución postratamiento, por conclusión o interrupción, mostrando un curso variable. En cinco pacientes la dermatosis tuvo una desaparición completa; en cambio la dermatosis ha sido persistente, como se esperaría en el caso de la psoriasis, en 2 pacientes quienes continúan mostrando lesiones características en piel cabelluda y regiones retroauriculares a 8 y 12 meses, respectivamente, de postratamiento. En el caso de psoriasis en placas exacerbada por el tratamiento antiviral, se observó mejoría significativa al suspender el tratamiento antiviral regresando prácticamente al grado de afección que presentaba al momento de iniciar dicho tratamiento.

Cuadro 4. Casos de psoriasis inducida por tratamiento anti-VHC

Número Casos	Esquema de Tx	Edad / sexo	Latencia semanas	Tipo de Psoriasis	Evolución PosTx	Interrupción Tx anti-HVC
9	Doble (3)	59/ F (1)	9	Dermatitis psoriasiforme (2)	Remisión (1)	1/3
		37/ M (2)		Psoriasis inducida (1)	Persistencia (2)	
9	Triple (6)	46/ F (2)	10.1	Dermatitis psoriasiforme (3)	Remisión (4)	2/6
		39/ M (4)		Psoriasis inducida (2)	Persistencia (1) *	
				Psoriasis exacerbada (1)		

* Un paciente continúa en tratamiento.
 () Número de casos
 | Promedio

Prurito diseminado

La presentación de prurito de intensidad moderada a severa, diseminado al tronco y las extremidades, sin lesiones cutáneas primarias o sólo con huellas de rascado, se presentó en 8 casos; de los cuales cuatro recibían tratamiento antiviral en esquema doble, 2 con esquema triple y en otros dos monoterapia.

Esta reacción se presentó con un periodo de latencia promedio de 13.2 semanas con un rango de 1–45 semanas. Aún cuando el prurito es una manifestación común de la hepatitis crónica por virus C, la presentación de este problema se pudo clasificar como causado por el tratamiento por lo menos en seis casos. De esta manera aunque algunos pacientes tenían el antecedente de prurito leve antes de iniciar el tratamiento antiviral, los casos registrados habían mostrado un empeoramiento evidente durante el curso de ese tratamiento. En 2 pacientes existió un factor etiológico adicional, y por demás relevante, relacionado con insuficiencia renal crónica preexistente (IRC), y a pesar de la exacerbación del prurito durante el tratamiento con interferón, en estos casos la causalidad atribuible a ese tratamiento fue menos probable.

La interrupción del tratamiento sólo fue necesaria en un caso (uno de los pacientes con IRC), no sólo debido a la severidad del prurito sino también a otros efectos colaterales (malestar general, mialgias, etc.). En la mayoría de los casos el prurito ha tenido una evolución favorable, ya sea permitiendo la continuidad del tratamiento antiviral o bien, presentando mejoría significativa después de la conclusión del mismo (Cuadro 5).

Cuadro 5. Casos de prurito inducido por tratamiento anti-VHC

Número Casos	Esquema de Tx	Edad I/sexo	Latencia semanas	Presentación de prurito	Evolución PostTx	Interrupción Tto anti-HVC
8	Doble	(4) 59/ F (3) 54/ M (1)	12	Prurito exacerbado (2) Prurito de novo (2)	Mejoría 2**	0/4
	Triple	(2) 47/ F (1) 54/ M (1)	23	Prurito de novo (2)	Mejoría 2	0/2
	Monoterapia	(2) 57/ M (2)	6	Prurito exacerbado (2)	Persistencia 1 Mejoría 1	1/2

*Pacientes nefropatas en hemodialis. () Número de casos

**Dos pacientes continúan en tratamiento. | Promedio

Reacción local

La reacción cutánea producida en el sitio de aplicación del interferón se presentó en 6 casos, manifestada por un área más o menos delimitada con eritema y edema, que en algunos casos presentaba además descamación e incluso podía mostrar un aspecto eczematoso (Fig. 12). En tres de ellos se presentó como una segunda dermatosis coexistiendo con eccema diseminado en dos casos y en un paciente con urticaria.

Este tipo de reacción cutánea no ha sido motivo de interrupción de la terapia antiviral, en virtud de su carácter leve y no obstante que su evolución puede ser persistente a lo largo del tratamiento con IFN-peg, habitualmente desaparece una vez concluido (Cuadro 6).

Cuadro 6. Casos de reacción local inducida por tratamiento anti-VHC

Número Casos	Esquema de Tx	Edad / sexo	Latencia semanas	Evolución PosTx	Interrupción Tx anti-HVC
6	Doble (2)	58/ F (1) 24/ M (1)	3	Remisión (1) *	ninguno
	Triple (4)	51/ F (3) 27/ M (1)	2	Remisión (3) *	ninguno

* Un paciente con esquema doble y uno con triple continúan en tratamiento.
() Número de casos
! Promedio

Reacciones Cutáneas Raras

Dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis

Dos pacientes presentaron una dermatitis granulomatosa cuyo aspecto clínico e histopatológico es semejante a la sarcoidosis. En el primer caso, una mujer de 45 años de edad en la semana 3 del tratamiento antiviral con esquema triple, presentó una dermatosis con placas infiltradas en antebrazos y pápulas translúcidas e induradas en un sitio de venopunción antigua en un pliegue antecubital, y acompañadas del mismo tipo de lesiones en el sitio contralateral; la biopsia de estas lesiones mostró una dermatitis crónica granulomatosa (Fig 13) con granulomas "desnudos" característicos de sarcoidosis, aunque sin poder observar otras estructuras como los cuerpos de inclusión dentro de los macrófagos. El estudio integral no reveló afección sistémica y esta fue una de las razones para considerar que se trataba de una reacción cutánea granulomatosa semejante a la sarcoidosis. Debido a la persistencia de las lesiones cutáneas después de haber concluido el tratamiento antiviral, se indicó tratamiento con

talidomida, y en ese momento se perdió el seguimiento del caso. El segundo caso corresponde a una mujer de 59 años de edad en tratamiento antiviral con esquema doble, que desarrolló lesiones cutáneas en la semana 12 del tratamiento, diseminadas en antebrazos y piernas que correspondían a nódulos bilaterales indoloros, de consistencia dura, cuya piel suprayacente mostraba en algunos un aspecto normal y otros con eritema o hiperpigmentación (Fig. 14) Con la sospecha de sarcoidosis en su variedad con lesiones subcutáneas (Darier-Roussy) se tomó una biopsia que mostraba granulomas. Aunque la dermatosis nunca puso en riesgo la continuidad del tratamiento antiviral, este fue suspendido en la semana 27 debido a falla terapéutica; con lo cual la dermatosis desapareció al cabo de 10 semanas de interrumpido el tratamiento.

Livedo reticularis

Esta reacción se presentó en 2 casos, ambos bajo tratamiento antiviral con esquema triple. La evolución fue persistente a lo largo del tratamiento y desapareció al término de este (Fig. 15).

Urticaria

En tres casos se presentó urticaria, dos de ellos en esquema doble y uno en esquema triple. El primer caso es un hombre de 24 años de edad, sin historia de urticaria o atopia, con aparición de ronchas en el tronco a partir de la quinta semana de haber iniciado el tratamiento antiviral, cuyo rasgo especial consistió en una presentación semanal que coincidía con la noche previa a la aplicación del IFN-peg. El segundo caso corresponde a una mujer de 21 años de edad con historia de urticaria física al frío, quien presenta reactivación de su dermatosis a la sexta semana de tratamiento antiviral, aunque sin asociarse con exposición al frío como factor causal. Ambos pacientes continúan recibiendo tratamiento antiviral, y aunque la urticaria se ha mantenido con el mismo patrón de presentación su severidad ha podido ser manejada con el uso de antihistamínicos. Un tercer caso corresponde a una probable **estomatitis urticaroides**, en una mujer de 34 años de edad en tratamiento antiviral en esquema triple, que en la semana 20 presentó

cambios en la mucosa bucal constituidos por hiperemia en encías y paladar, acentuación de pliegues palatinos, así como palidez reticular en encías y mucosa yugal, acompañados de prurito. Como un antecedente de interés, la paciente tiene historia de este tipo de reacción con la ingesta de sardina. Se desconoce la evolución por abandono del seguimiento.

Otras reacciones cutáneas

Se observaron otros tipos de reacciones cutáneas aún menos frecuentes que se describen a continuación (4 casos):

Paniculitis tipo eritema nodoso, en una paciente del de 51 años de edad en tratamiento con esquema triple, que presentó en la semana 22 del tratamiento a nivel de piernas nódulos indurados con superficie eritematoviolácea, dolorosos a la palpación en 2 episodios con duración de 2 – 3 semanas cada uno. La dermatosis no se ha repetido desde la conclusión del tratamiento antiviral.

Efluvio telógeno, en mujer de 57 años de edad, que se presentó en la semana 20 del tratamiento antiviral (esquema doble), manifestado por alopecia difusa, reversible, con repoblación gradual y completa; al concluir el tratamiento antiviral.

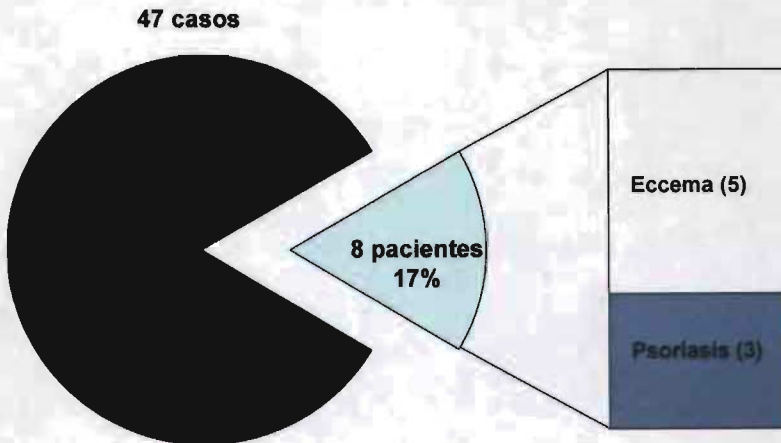
Vasculitis, en un hombre de 37 años de edad en tratamiento con esquema doble, que presenta púrpura palpable en tronco y extremidades con evolución autolimitada, en la séptima semana del tratamiento antiviral (Fig. 16).

Dermatitis seborreica (exacerbación de), en un hombre de 35 años de edad (esquema doble), con historia de dermatitis seborreica en piel cabelluda y cara, que en la sexta semana de tratamiento presenta empeoramiento de la afección cutánea, con placas eritematoescamosas de bordes bien delimitados en línea de implantación del pelo principalmente en áreas temporales.

Interrupción del Tratamiento Antiviral.

En forma global, las reacciones cutáneas fueron motivo de interrupción del tratamiento anti-HVC sólo en ocho casos (17%); y en todos ellos se debió a la severidad de la dermatosis, o bien a la dificultad para controlarla con un tratamiento conservador o con uno que no interfiriera con la continuidad de la terapia antiviral. Estos casos correspondieron a cinco pacientes con eccema y tres casos con psoriasis (Fig. 3).

Figura 3. Interrupción de tratamiento anti-HVC por reacciones cutáneas adversas



Tratamiento de las Reacciones Cutáneas

La mayoría de los pacientes con reacciones locales y con dermatosis inflamatorias de severidad leve a moderada, recibieron un plan básico de tratamiento consistente en antihistamínicos por vía oral (hidroxicina, clorfeniramina), corticoesteroides tópicos (hidrocortisona) y medidas de higiene cutánea.



Fig. 4 Eccema disseminado



Fig. 5 Eccema flexural



Fig. 6 Eccema con patrón craquelé



Fig. 7 Eccema discoide



Fig. 8 Eccema disseminado con patrón fotosensible



Fig. 9 Psoriasis exacerbada

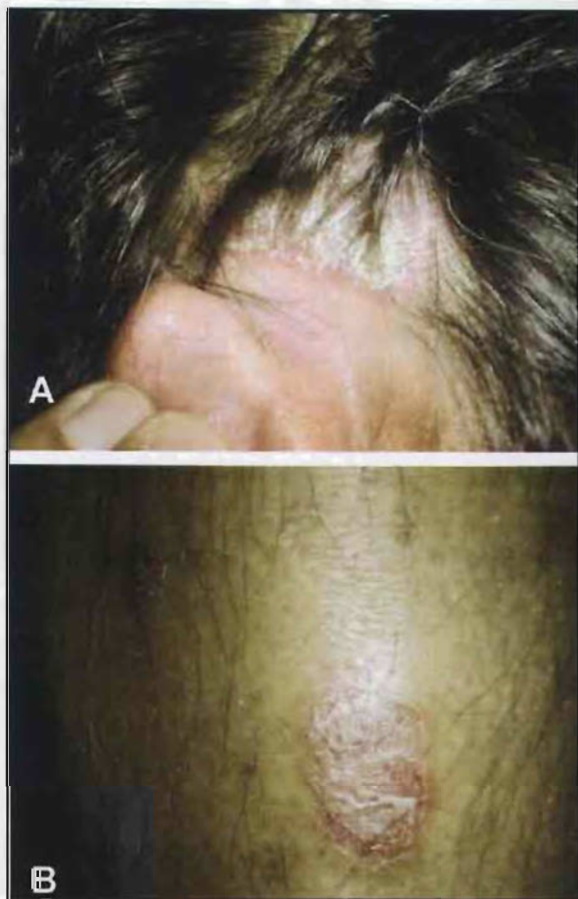


Fig. 10 A y B Inducción de psoriasis

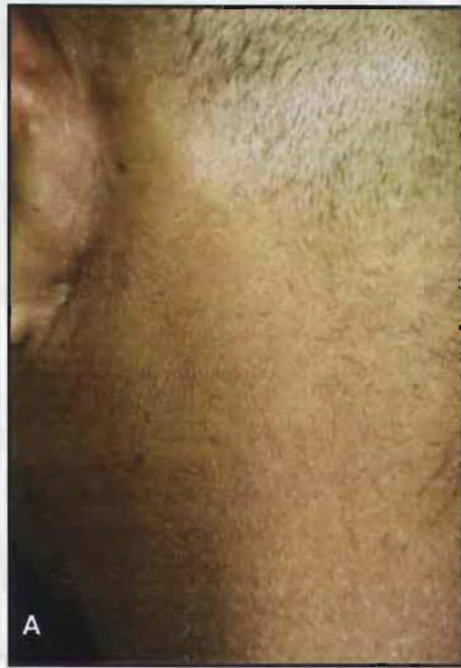


Fig 11 A y B Dermatitis psoriasiforme



Fig. 12 Reacción local

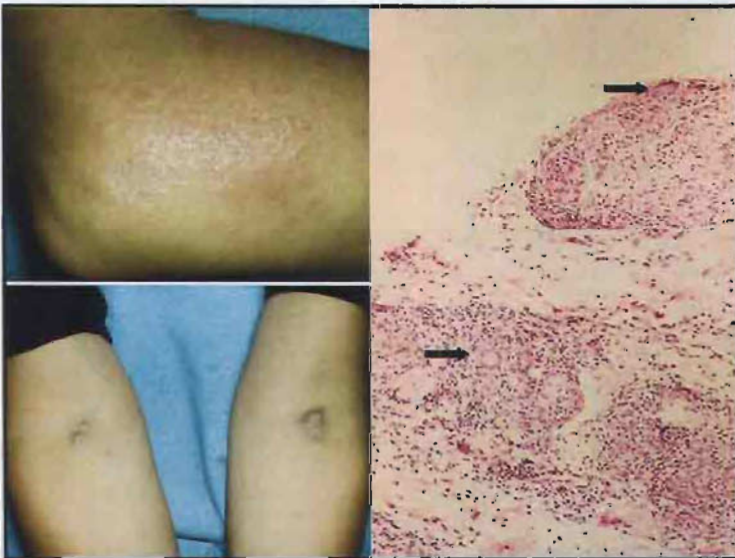


Fig. 13 Dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis



Fig. 14 Sarcoidosis (tipo Darier-Roussy)



Fig. 15 Livedo reticularis



Fig. 16 Vasculitis

3. DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas provocadas por el tratamiento antiviral en pacientes con hepatitis crónica por virus C (HVC) han representado un problema conocido desde la época de la monoterapia con interferón, pero es indudable que su frecuencia y variedad se han incrementado con el advenimiento de la terapia combinada, ya sea en forma de esquema doble o triple. Las reacciones cutáneas adversas han sido reportadas en el curso del tratamiento para HVC, tanto con IFN- α solo como combinado con ribavirina. Cuando ha sido posible comparar dos esquemas de tratamiento antiviral, se ha podido observar que la incidencia de reacciones cutáneas adversas es mayor en los pacientes que reciben tratamiento combinado, en contraste con aquellos que reciben monoterapia. En la serie de Sookoian y cols.⁽⁹²⁾ se reporta una incidencia de reacciones cutáneas en 33% de los pacientes tratados con IFN α + ribavirina vs. un 5% observado en los pacientes que sólo recibían IFN.

Con relación a los esquemas combinados, la frecuencia de reacciones cutáneas adversas provocadas por IFN-peg, o "convencional", más ribavirina es similar, con índices de 21% para pacientes tratados con IFN-peg α -2a + ribavirina vs. 18% con IFN α -2b + ribavirina.⁽⁹⁷⁾ La adición de amantadina a un esquema de IFN+ribavirina puede incrementar la frecuencia de reacciones cutáneas adversas, tal como lo demuestra el estudio de Cottoni y cols., que reporta la presentación de eccema en nueve pacientes con tratamiento anti-HVC, siete de los cuales recibían un esquema triple (IFN+ribavirina+amantadina).⁽⁹⁷⁾ En nuestro estudio, de los 47 casos, dos pacientes recibían IFN-peg en monoterapia; 23 esquema doble (IFN-peg+ribavirina) y 22 un esquema triple (IFN-peg+ribavirina+amantadina); esta distribución muestra una frecuencia relativa similar para los dos grupos con esquemas de tratamiento combinado (23/147 con esquema doble; 22/100 con esquema triple), y aunque la diferencia más clara se observa en los pacientes que reciben monoterapia (2/16), estos índices no permiten establecer diferencias significativas.

Hasta el mes de febrero de 2005 un total de 263 pacientes recibían atención en la Clínica de Hepatitis del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI de los cuales, 82 pacientes han sido valorados

en el Servicio de Dermatología, siguiendo una de dos indicaciones: ya sea por presentar propiamente una reacción cutánea adversa al tratamiento antiviral (47 casos), o bien para evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento (35 pacientes).

Considerando la población total de 263 pacientes que hasta la fecha de corte se encontraba recibiendo algún esquema de tratamiento antiviral, los 47 casos con reacciones cutáneas adversas inducidas por ese tratamiento conforman una frecuencia relativa de 19.3%. En la literatura médica los reportes sobre la frecuencia de reacciones cutáneas adversas al tratamiento con IFN-peg, en pacientes con HVC, varían del 12–29% ^(91,98), de modo que el índice observado en nuestra serie se encuentra dentro de los márgenes reportados.

Con respecto al perfil demográfico observado en el presente estudio, la distribución por género no muestra diferencias significativas, 25 mujeres y 22 hombres, y acaso en ciertas formas clínicas de reacción cutánea, p. ej. psoriasis pudo observarse una mayor tendencia en varones; mientras que el promedio de edad fue de 46.4 años, que corresponde a la edad de presentación habitual de la HVC.

Con relación a los patrones clínicos observados en múltiples series, aunque diversos, las dermatosis inflamatorias han representado las reacciones más frecuentes y de las cuales indudablemente el eccema aparece como la reacción cutánea más común (Cuadro 7). En nuestra serie ese fue el patrón predominante, con una frecuencia del 32%, seguido por los casos de psoriasis (18%) en sus diferentes formas de presentación. Más allá de la frecuencia, un aspecto significativo de este tipo de reacciones cutáneas estriba en la naturaleza de ellas. Ambas corresponden a verdaderas enfermedades cutáneas, y si bien el eccema puede ser considerado como un síndrome y en el cual se ha descrito una forma inducida por medicamentos, en la mayor parte de los casos se comporta como una entidad nosológica. De igual modo sucede con la psoriasis, en este caso no como un síndrome, pero reconociendo que ciertos medicamentos pueden actuar como factores capaces de desencadenar o exacerbar el padecimiento, un hecho relativamente raro en la práctica diaria. Cabe destacar como un dato singular de

nuestra serie una frecuencia relativamente alta, en diferentes formas de presentación clínica, de los casos de psoriasis considerando que los reportes previos dan cuenta de este tipo de reacción sólo como casos aislados ⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

Cuadro 7: Reacciones Cutáneas por Tx. anti-HVC

Serie	No. Casos	Tratamiento	Dermatosis	Interrupción
N. Dereure	20/90 (22%) 11 H; 9 M	IFN + Riba (9) IFN-peg + Riba (2)	Eccema	10/20 (50%)
S. Sookoian	11/33 (33.3%) 9H; 2 M	IFN + Riba	Eccema (3) E. Liquenoide (3) Liquen plano (1) Otras	1/11 (<1%)
J.A. Manjón	27/210 (12.8%) 24H; 3 M	IFN + Riba	Eccema (16) Prúrigo (4) E. Liquenoide (2)	No
K. Kerf	12/52 (23%)	IFN + Riba	Eccema	No
F. Cottoni	7/24 (29.1%) 2/13 (15.3%)	IFN-peg + Riba + Ama IFN-peg + Riba	Eccema	(2) 4/7 (57%) 1/2 (50%)

Riba = ribavirina; ama = amantadina

El prurito diseminado fue el tercero en frecuencia en nuestra lista de reacciones cutáneas adversas, con un total de ocho casos. Considerando que esta manifestación clínica puede estar asociada propiamente con la HVC, lo cual plantea una dificultad para establecer su presentación como reacción adversa al tratamiento antiviral, recurrimos a ciertas características como el momento de aparición o un incremento evidente en su intensidad y causas alternativas, para determinar el grado de causalidad. De esta manera en seis pacientes se consideró

como probable, y posible en dos, quienes además de la HVC presentaban insuficiencia renal crónica.

La reacción local en el sitio de aplicación del IFN-peg aunque sólo fue observada en seis casos (12% del total), es indudable que representa una reacción habitual⁽⁸⁶⁾ con expresión clínica y severidad variables, y es probable que solamente los casos con una reacción más intensa o con un patrón especial son enviados a valoración dermatológica.

Una de las reacciones cutáneas más especiales en este grupo de pacientes, corresponde a la sarcoidosis, que en su forma idiopática es una enfermedad granulomatosa multisistémica incluyendo diferentes manifestaciones cutáneas y en la cual los medicamentos no tienen un papel etiopatogénico. Se han publicado más de 20 casos de sarcoidosis (algunos de ellos con afección puramente cutánea y visceral en otros) inducida por interferón.⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾ Se ha demostrado que una respuesta exagerada de las células T a un antígeno desconocido tiene un papel importante en la patogenia de esta enfermedad; y es probable que los fenómenos inmunológicos generados tanto por el IFN como por la ribavirina, a través de un incremento de la respuesta Th1⁽⁹⁴⁾, tengan un papel crítico en el desarrollo de una reacción cutánea con características similares a la sarcoidosis. En nuestra serie, los dos casos de dermatitis granulomatosa tipo sarcoidosis, no presentaban afección extracutánea y ambos recibían tratamiento combinado, doble y triple, respectivamente.

La presentación de livedo reticularis es otro ejemplo de una reacción especial, debido a que muestra un aspecto característico e indistinguible de su forma habitual, y aunque puede ser inducido por IFN, la asociación con amantadina parece más consistente. Esta reacción es conocida en pacientes con Enfermedad de Parkinson tratados con amantadina, en quienes se ha reportado con una frecuencia que varía del 2–90%⁽⁹⁹⁾, y probablemente está relacionada con la depleción de catecolaminas en las terminaciones nerviosas periféricas.⁽¹⁰⁰⁾ En nuestra serie, los dos casos observados recibían un esquema triple (IFN-peg + ribavirina + amantadina).

De los patrones habituales de reacciones cutáneas adversas provocadas por medicamentos en general, pocos han sido descritos en pacientes que reciben tratamiento con interferón. Uno de estos es la urticaria, que ha sido reportada en pacientes con esclerosis múltiple tratados con IFN- β . En cambio esta reacción no ha sido reportada en pacientes con HVC o con el uso de IFN- α , de modo que los dos casos observados en nuestra serie ilustran la presentación rara de una reacción por demás frecuente en un ámbito general.

El mecanismo de producción de estas reacciones cutáneas es desconocido hasta ahora, sin embargo se han considerado diferentes fenómenos y uno de los más consistentes podría estar relacionado con el propio efecto inmunomodulador del interferón. El IFN- α actúa a diferentes niveles estimulando la respuesta de linfocitos Th1: incrementando la producción de IFN-gamma, reduciendo la activación de linfocitos Th2 y aumentando la expresión de RNAm que codifica para IL-12. Como es sabido la psoriasis es una dermatosis inflamatoria dependiente de citocinas Th1 con niveles incrementados de IFN gamma, que inducen una respuesta exagerada de los queratinocitos; lo que podría explicar el papel de IFN-alfa en la patogenia de esta reacción adversa ya sea promoviendo influjo de linfocitos desencadenantes de psoriasis estimulados a partir de antígenos en la epidermis relacionados con la psoriasis o de mecanismos inmunomoduladores más generales.⁽¹⁰¹⁾ El mecanismo por el cual la inmunoterapia con IFN- α causa eccema no se conoce con certeza, pero se ha planteado que los efectos inmunomoduladores del interferón por si mismos pueden ser los responsables de una expresión alterada de linfocitos T.

Considerando que la ribavirina posee efectos similares esto ha llevado a suponer la posibilidad de sinergismo entre ambos medicamentos, como un mecanismo involucrado en la producción de las reacciones cutáneas. Por otra parte la evidencia sobre la participación de un mecanismo alérgico ha sido aislada, y probablemente está relacionada con la molécula de polietilenglicol adicionada al IFN-peg.⁽⁹⁸⁾

El periodo de latencia (lapso transcurrido entre el inicio del tratamiento antiviral y la aparición de una RCAM), en general mostró un intervalo muy amplio, de 1 a 45

semanas. Al considerar los diferentes tipos de reacción cutánea observamos lo siguiente. En los casos de eccema se observó un periodo más corto en aquellos de pacientes que recibían esquema triple, 7.5 semanas en promedio, vs. 20.1 semanas en los pacientes con esquema doble, lo que nos habla de la relevancia que puede tener la adición de amantadina en la presentación de ese tipo de reacción. En los casos de psoriasis el periodo de latencia varió de 9–10.1 semanas y no se observó una diferencia significativa entre los pacientes con esquema doble o triple.

Precisamente entre los pacientes con eccema (5/17) y psoriasis (3/9) aparecieron los casos con interrupción del tratamiento en ocho pacientes (17% del total). En otras series, las RCAM como causa de interrupción del tratamiento muestran índices variables pero constantes que pueden ser tan altos como el 50% (Cuadro 7). (87, 92, 98)

CONCLUSIONES.

Aunque las reacciones cutáneas adversas provocadas por el tratamiento combinado IFN–peg y ribavirina en pacientes con hepatitis por virus C representan un problema poco común, su presentación clínica ilustra una forma especial de reacciones cutáneas que parecen depender del propio efecto biológico del medicamento, a diferencia de lo que sucede con los patrones habituales de las reacciones cutáneas adversas, y por otra parte, su severidad puede motivar la interrupción de un tratamiento antiviral altamente efectivo. Nuestra intervención como dermatólogos en este problema permite la identificación del tipo de reacción cutánea y sobre todo la posibilidad de ofrecer opciones terapéuticas que permitan llevar a término el tratamiento de la hepatitis.

BIBLIOGRAFIA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62.
2. Hosoda K, Omata M, Yolosuka O, et al. Non-A, non-B chronic hepatitis C. A sensitive assay for detection of hepatitis C virus RNA in the liver. *Hepatology* 1992; 15(5):777-81.
3. Steedman SA, Younossi ZM. Hepatitis C. An update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(2):125-43.
4. Okuda M, Hino K, Korenaga M, et al. Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. *Hepatology* 1999;29:217-22.
5. Zignego AL, De Carli M, Monti M, et al. Hepatitis C virus infection of mononuclear cells from peripheral blood and liver infiltrates in chronically infected patients. *J Med Virol* 1995;47:58-64.
6. Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* 1998;282:103-7.
7. Booth CL, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49 (Suppl I):i1-i21.
8. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
9. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
10. Farci P, Muñoz SJ, Shimoda A, et al. Experimental transmission of hepatitis C virus-associated fulminant hepatitis to a chimpanzee. *J Infect Dis.* 1999;179:1007-11.

11. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutation in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996;334:77-81.
12. Agnello V, Abel G, Knight GB, Muchmore E. Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:573-84.
13. Cooper S, Erickson AL, Adams EJ, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999;10:439-49.
14. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;6:578-82.
15. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499-512.
16. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999;117:933-41.
17. Koziel MJ, Dudley D, Afdhal N, et al. HLA class I-restricted cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus: identification of multiple epitopes and characterization of patterns of cytokine release. *J Clin Invest* 1995;96:2311-21.
18. Kao JH, Chen PJ, Wang JT, et al. Superinfection by homotypic virus in hepatitis C virus carriers: studies on patients with post-transfusion hepatitis. *J Med Virol* 1996;50:303-8.
19. Alter MJ. Epidemiology of the hepatitis C. *Hepatology* 1997;26: Suppl1:62S-65S.
20. Steedman SA, Younossi ZM. Hepatitis C. An update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000;30(2):125-43.
21. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.

22. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992;327:1899-905.
23. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997;26:485-90.
24. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis virus in dermatology. A review. *Arch Dermatol* 1995;131(10):1185-93.
25. Thomas DL, Villano SA, Riestler KA, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers: Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998;177:1480-8.
26. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994;330:744-50.
27. Melbyc M, Biggar R, Wantzin P, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study (1981-9) among European homosexual men. *BMJ* 1990;301:310-12.
28. Wright T, Hollander H, Pu X, et al. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: Prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology* 1994;20:1152-5.
29. Zuckerman J, Clewley G, Griffiths P, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in clinical health-care workers. *Lancet* 1994;343:1618-19.
30. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996; 335:631-4.
31. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26:Suppl 1:2S-10S.
32. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;334:1691-6.
33. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Paris, 26-28, February 1999, consensus statement. *J Hepatol* 1999;30:956-61

34. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
35. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
36. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993;18:47-53.
37. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
38. Zignego AL, Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31:369-76.
39. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-5.
40. Horcajada JP, Garcia-Bengochea M, Cilla G, Etxaniz P, et al. Mixed cryoglobulinaemia in patients with chronic hepatitis C infection: prevalence, significance and relationship with different viral genotypes. *Ann Med* 1999;31:352-8.
41. Heckmann JG, Kayser C, Heuss D, et al. Neurological manifestations of chronic hepatitis C. *J Neurol* 1999;246:486-91.
42. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996;87:4296-301.
43. Zuckerman E, Zuckerman T, Levine AM, et al. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1997;127:423-8.
44. Jackson JM. Hepatitis C and the skin. *Dermatol Clin* 2002;20:449-58.
45. Poljacki M, Gajinov Z, Ivkov M, et al. Skin diseases and hepatitis virus C infection. *Med Pregl* 2000;53:141-5.
46. Chuang TY, Stittle L, Brashear R, et al. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5Pt1):787-9.
47. Sánchez P J, Moreno O, Borque MJ, et al. Lichen planus and hepatitis C virus infection: a clinical and virologic study. *Act Derm Venereol* 1998;78:305-6.

48. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-2.
49. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-3.
50. Kanazawa K, Taoita H, Tsuda F, et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:195-8.
51. Schwaber Mitchell J, Zlotogorski Abraham. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection. *Int J Dermatol* 1997; 36:251-254.
52. Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995;131: 852-853.
53. Cacoub P, Lunel-Fabiani F, DN LTH. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:605.
54. Antinori S, Esorito R, Aliprandi CA, et al. Erythema multiforme and hepatitis C. *Lancet* 1991;337:428.
55. Domingo P, Ris J, Martinez E, et al. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:1377.
56. Ilter N, Senol E, Gurer MA, et al. Behcet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol* 2000;39:396-7.
57. Khanna VJ, Shieh S, Benjamin J, et al. Necrolytic acral erythema associated with hepatitis C: effective treatment with interferon alfa and zinc. *Arch Dermatol* 2000;136:755-7.
58. Keane FM, MacFarlane CS, Munn SE, et al. Pyoderma gangrenosum and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1998;139:924-5.
59. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336:822-823.

60. Doutre MS, Beylot-Marry M, Beylot C. Urticaria and hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1998;138:194-5.
61. Hamid S, Cruz Jr, Lee WM. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(2Pt1):278-80.
62. Vrieling H, Reesink HW, van den Burg PJ, et al. Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. *Transfusion* 1997;37:845-9.
63. Beld M, Habibuw MR, Rebers SP, et al. Evaluation of automated RNA-extraction technology and a qualitative HCV assay for sensitivity and detection of HCV RNA in pool-screening systems. *Transfusion* 2000;40:575-9.
64. Lauer Georg M, Walker Bruce D. Medical Progress:Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2001;345: 41-52.
65. Lau JY, Mizokami M, Kolberg JA, et al. Application of six hepatitis C virus genotyping systems to sera from chronic hepatitis C patients in the United States. *J Infect Dis* 1995;171:281-9.
66. Yano M, Kumada H, Kage M, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334-40.
67. Lau D.T., Kleiner D.E., Ghany M. G. Ten year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1121-1127.
68. Linday K.L. Introduction to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S114-S120.
69. Fontaine H., Nalpas B., Poulet B. Hepatitis activity is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-909.
70. Muir A.J., Provenzale D., A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:268-271.

71. Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon A preliminary report. *N Engl J Med* 1986;315:1575-1578.
72. Carithers R.L., Emerson S.S. Therapy of hepatitis C meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology* 1997;26:83S-88S.
73. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-1492.
74. Poynard T., Marcellin P., Lee S.S. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998; 352:1426-1432.
75. Shiffman M.L., Pegylated interferons what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C?. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3:30-37.
76. Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
77. Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy R. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.
78. Pockros P.J. Developments in treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1-14.
79. Davis G, Balan V, Sulkowski MS, et al. A phase I study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and tolerability of escalating doses of a novel recombinant human albumin-interferon alpha fusion protein (Albuferon™) in subjects with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;(4 suppl 2):285A.
80. Hepatitis C treatments in current clinical development. Disponible en: <http://www.hcvadvocate.org/hcvdrugs.htm>.

81. Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C et al. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1686-8.
82. Sheremata WA, Taylor JR, Elgart GW. Severe necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with interferon beta-1b. *N Engl J Med* 1995;332:1584.
83. Heinzerling L; Dummer R; Wildberger H; et al. Cutaneous ulceration after injection of polyethyleneglycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology* 2000;201:154-7.
84. Bessis D; Charron A; Rouzier-Panis R; et al. Necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with pegylated-interferon alfa in a HIV-infected patient. *Eur J Dermatol* 2002;12:99-102.
85. Gallina K; Brodell RT; Naffah F. Local Blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drugs Dermatol* 2003;2:63-7.
86. Charron A, Bessis D, Dereure O. et al. Local cutaneous side effects of interferons. *Presse Med* 2001;30(31 Pt 1):1555-60.
87. Dereure O et al. Diffuse inflammatory lesion in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a serie of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002;147:1142-46.
88. Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alpha interferon. *Lancet* 1986;i:1466-1469
89. García-Lora E; Tercedor J. Interferon induced psoriasis in a patient with chronic hepatitis C. *Dermatology* 1993;187:280.
90. Taylor C; Burns D; Wiselka M. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgraduate Med J.* 2000;76:365-367.
91. Manjon-Haces JA, Vazquez-López F. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa2-b plus ribavirin therapy en patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 2001;81:223.

92. Sookoian S, Neglia V, Castano G. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999;135:1000-1001.
93. Kropp JD, Algermisen B, Buck S. A pilot study on the effects of interferon alpha in atopic eczema. *Hautarzt* 1994;45:225-7.
94. Cogrel O, Doutre M, Marliere V, et al. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002;146:320-324.
95. Köning E; Hein R; Abeck D; et al. Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 1999;140:370-372.
96. Grossin M; Marcellin P; Le Bozec P. Sarcoidosis during Combined Interferon alfa and ribavirin Therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002;138:546-547.
97. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;S237-S244.
98. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A. Skin reaction in Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C: A role for Polyethylene Glycol Interferon?. *Acta Derm Venereol* 2004; 84:120-123.
99. Löffler H, Habermann B, Effendy I. Amantadine-induced livedo reticularis. *Hautarzt* 1998;49:224-7.
100. Sladden M J, Nicolaou N, Johnston G, et al. Livedo reticularis induced by amantadine. *Br J Dermatol* 2003; 149:656-58.
101. Fits L, Wel LI, Laman JD, et al. Psoriatic lesional skin exhibits an aberrant expression pattern of interferon regulatory factor-2 (IRF 2). *J Pathol* 2003;199:10-14.

ANEXO 1.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

Av. Cuauhtémoc# 330 col. Doctores. México D.F.
Tel. 56 27 69 00 ext. 21 539

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INVESTIGADORES:

Dr. Alfredo Arévalo López

Dra. Hipatia Arroyo López

Dr. Alberto Juárez

Nombre del paciente _____

No. de afiliación _____

Como voluntario adulto se le ha pedido participar en un estudio de investigación que pretende describir la frecuencia y tipo de reacciones de la piel en pacientes que se encuentran en tratamiento con interferón pegilado y ribavirina de este hospital. Los médicos implicados en este proyecto son Alfredo Arévalo López, Hipatia Arroyo López y Alberto Juárez, con número telefónico 56 27 69 00 ext. 21 539.

Este documento proporcionará información sobre los beneficios esperados, procedimientos a realizar y posibles complicaciones. Finalmente, se describen sus derechos como voluntario.

Por favor, lea completamente esta forma y pregunte cualquier duda que tenga antes de firmar esta forma de consentimiento.

Diseño del estudio

El propósito de este estudio de investigación es identificar la frecuencia y tipo de lesiones en la piel que pueden desarrollar los pacientes que reciben tratamiento con interferón pegilado ribavirina y amantadina. Durante el periodo de estudio el paciente deberá tener una historia clínica completa, someterse a una revisión inicial de toda su piel y otras subsecuentes en los sitios en que aparezcan lesiones, con la toma de las respectivas fotografías. De ser necesario se tomará una biopsia de piel la cual será analizada en un microscopio para llegar al diagnóstico preciso de las lesiones.

Riesgos potenciales

La biopsia de piel es un procedimiento sencillo, que toma aproximadamente 15 minutos, el cual se realiza con anestesia local, la aplicación del anestésico provoca dolor de leve a moderada intensidad comparado con el piquete de una avispa y que dura pocos segundos. La finalidad es obtener una pequeña muestra de piel (de aproximadamente 4 mm de diámetro).

Las complicaciones de este procedimiento son raras pudiendo llegar a presentarse infección de la herida o cicatrización defectuosa de esta.

En caso de que el paciente experimente algún síntoma que crea relacionado con el procedimiento, deberá reportarse con los doctores: Alfredo Arévalo López y o Hipatia Arroyo López al teléfono 56 27 69 00 ext. 21 539.

Confidencialidad

Su identidad permanecerá confidencial de cualquier publicación que resulte de este estudio, los expedientes se mantendrán confidenciales durante y después del estudio.

Derechos de retiro

El voluntario puede retirarse de esta investigación en cualquier momento, lo cual no tendrá ninguna repercusión o coacción en su tratamiento y atención médica.

Consentimiento

He leído este documento y he decidido participar voluntariamente en este estudio de investigación y he preguntado y recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. He recibido una copia de esta forma y estoy al tanto de que una copia permanecerá en los archivos de este centro hospitalario.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

1. Entiendo que el estudio en que estoy participando no pone en riesgo mi salud, ni mi vida.
2. Sé que los riesgos que puedo obtener son razonables con relación a los beneficios.
3. Entiendo que el estudio en que voy a participar durará por lo menos el tiempo que dure mi tratamiento con interferón y ribavirina y en caso de desarrollar lesiones en la piel el tiempo se extenderá hasta la mejoría y/o desaparición de las lesiones; durante este tiempo acudiré a las citas programadas, para que el dermatólogo vigile mi piel.
4. Toda información que concierne a mi persona durante este estudio es absolutamente confidencial.
5. Estoy consciente de que mi participación en este estudio es absolutamente voluntaria y que estoy en libertad de suspenderlo en cualquier momento.
6. Después de haber leído lo anterior declaro:
 - a) He sido informado de la naturaleza de este proyecto de estudio y su propósito; en conformidad con la Declaración de Helsinki (1964) y las Enmiendas en Tokio(1975), Venecia (1983), y Hong Kong (1989), Ley General de Salud y su reglamento para la investigación en humanos.
 - b) Sé que los requerimientos éticos locales han sido satisfechos.

c) Sé que este estudio será conducido en conformidad con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios locales.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del médico

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Para cualquier duda puede comunicarse con:

Dr Alfredo Arévalo López o Dra. Hipatia Arroyo López al teléfono 56 27 69 00 ext. 21 539 de lunes a viernes de 8 a 14 hrs.

RCAM - Tx. Anti-VHC (1)

Fecha: _____

1. Identificación

Nombre: _____ Filiación: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Ocupación: _____

2. VHC

Fecha Dx: _____

Pre-Tx: () Tx. Actual () Fecha de inicio: _____

MonoTx. () Doble () Triple ()

Duración: _____

3. Antecedentes

Generales -Enf. Asociadas:

Ninguna () D.M. () Nefropatía () Otras () _____

Tx. simultáneo

No () Sí () _____ (fármaco) _____ (duración)

_____ (fármaco) _____ (duración)

Particulares - **Dermatosis preexistente:** No () Sí () _____ Activa (-) (+)**Historia de RCAM:** No () Sí () _____ (Dx/fecha)

Fármaco _____

Atopia: No () Sí () D.A. () R.A. () AB ()

4. Piel

Pre-Tx - Hallazgos: No () Sí () _____**Dermatosis -** No () Sí () Inicio: _____ Topografía: _____

Morfología: _____

Biopsia: (-) (+) Iconografía ()

Tx: Conservador () Esteroides tópicos () Hidroxicina () Otro _____

5. RCAM

Dx: _____ **Grado de probabilidad:** Dudoso () Posible () Probable ()**Latencia:** _____

Elaboró: _____

RCAM - Tx. Anti-VHC (2)

Fecha: _____

Nombre: _____ Filiación: _____

Visita # () "Trans-Tx"

3. Evolución: Mejoría () Estacionaria () Empeoramiento ()

2. Interrupción del Tx: No () Sí ()

3. Rectificación Dx: No () Sí ()

Visita # () PostTx

1. Evolución Mejoría () Estacionaria () Empeoramiento ()

2. Rectificación Dx: No () Sí ()

Elaboró: _____