

TRASTORNOS AUTOINMUNES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON IFN Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).

P. De La Torre - Rubio, M.A. López - Garrido, V. Martos - Ruiz, F.J. De Teresa - Galván

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) puede causar hepatitis aguda y crónica. El proceso agudo es autolimitado, por lo que rara vez causa insuficiencia hepática, y por lo general conduce a infección crónica. La infección crónica por el VHC a menudo sigue un curso progresivo durante muchos años y en última instancia puede resultar en cirrosis, carcinoma hepatocelular, y la necesidad de un trasplante hepático. De ahí la importancia del tratamiento del VHC, cuyo objetivo es la erradicación del ARN del VHC, lo que se logra mediante una respuesta virológica sostenida.

Entre los agentes terapéuticos disponibles, está el interferón, uno de los primeros fármacos empleados con eficacia terapéutica demostrada y efectos secundarios mínimos.

Los interferones, son por tanto, un grupo de proteínas que presentan diversos efectos, entre los que destacan una actividad antiviral exitosa, y una amplia variedad de efectos inmunomoduladores, pudiendo modificar o inducir la

autoinmunidad, e incluso conducir al desarrollo de fenómenos autoinmunes durante ciclos prolongados de tratamiento¹.

Los principales órganos implicados en estos trastornos autoinmunes son la glándula tiroides y el hígado. A nivel del tiroides, la anomalía más frecuentes es el desarrollo de anticuerpos antitiroideos sin enfermedad clínica (5-40%), y sólo un 5-10% de los pacientes desarrollarán una enfermedad tiroidea clínicamente evidente². Asimismo, se ha descrito, con una frecuencia menor al 1%, que el tratamiento con interferón en la hepatitis viral crónica puede exacerbar o inducir una amplia variedad de enfermedades neuromusculares mediadas inmunológicamente (neuropatías axonales, enfermedades nerviosas desmielinizantes, neuritis múltiples y miastenia gravis).

Palabras clave: Interferón. Mielitis. Hipotiroidismo. Autoinmunidad.

Summary

The hepatitis C virus (HCV) can cause acute and chronic hepatitis. The acute process is self-limited, so it rarely causes liver failure, however it usually leads to chronic infection. Chronic HCV infection often follows a progressive course during several years

CORRESPONDENCIA

Paloma De La Torre
Calle Pampaneira, Nº 15, 2º F. Cp: 18002. Granada.
Teléfono móvil: 652642190.

paloma_ptr@hotmail.com

and can ultimately lead to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation. Hence the importance of HCV treatment, aimed at the eradication of HCV RNA, which is achieved through a sustained virologic response.

Among the available therapeutic agents, interferon is one of the first drugs used with proven therapeutic efficacy and minimal side effects.

Interferons are groups of proteins that have various effects, the most important being their successful antiviral activity and a variety of immunomodulatory effects able to modify or induce autoimmunity, and even to lead to the development of autoimmune phenomena during long treatment cycles¹.

The main organs involved in these autoimmune disorders are the thyroid gland and the liver. At thyroid level, the most common disorder is the development of antithyroid autoantibodies without clinical manifestations (5-40%), and only 5-10% of patients will develop a clinically overt thyroid disease². Likewise, it has been described that, with a frequency lower than 1%, treatment with interferon in chronic viral hepatitis can exacerbate or induce a wide variety of immunologically mediated neuromuscular diseases (axonal neuropathies, demyelinating nerve diseases, multiple neuritis and myasthenia gravis).

Keywords: Gluten, Celiac Disease, Oslo Criteria.

Caso

Mujer de 31 años de edad sin antecedentes personales de interés. En seguimiento en consultas externas de Hepatología y Trasplante hepático por hepatitis crónica activa (G2, E2) secundaria a VHC genotipo 1, adquirido por transfusión sanguínea en el primer parto.

La paciente estuvo en tratamiento con interferón (IFN) alfa estándar y ribavirina durante un año, con respuesta completa (bioquímica y virológica) al finalizarlo, pero con recidiva posterior, tras la supresión del mismo.

Como efecto adverso al IFN, durante el tratamiento con el mismo, desarrolló un hipotiroidismo subclínico, que se trató con levotiroxina sin necesidad de suspender el tratamiento ni de modificar las dosis³. Se amplió el estudio con el fin de descartar patología autoinmune asociada, detectándose anticuerpos antitiroglobulina y antiTPO positivos; los autoanticuerpos ANA, AMA, SMA y LKM1 fueron negativos; el valor de la TSH fue de 13.2.

Tres años después de finalizar el primer tratamiento, la paciente mostraba en la ecografía abdominal datos de hepatopatía crónica, y analíticamente la función tiroidea ya era normal, las transaminasas estaban elevadas, y la carga viral del VHC positiva (ARN VHC 6.14 log/ UI), por lo que se decidió iniciar nuevamente tratamiento antiviral, prescribiéndole IFN pegilado alfa 2a (180 mcg 1 vial subcutáneo 1 vez en semana) y ribavirina (400 mg vía oral cada 12 horas)⁴.

La paciente presentó respuesta virológica precoz a la 12 semana de tratamiento, con una disminución de más de 2 log la carga viral⁵, por lo que continuó con la misma pauta de tratamiento anterior. Pero a los 3 meses, es decir, al sexto mes de tratamiento, fue ingresada en Neurología por presentar cuadro de mieloneuritis óptica C5-T1 tras un episodio de mielitis aguda extensa. Se trató con metilprednisolona en bolo y posteriormente pauta descendente de prednisona. Se solicitó valoración a Medicina Interna, que descartó una enfermedad autoinmune como causa de la mielitis.

Tras la administración de corticoides mejoró significativamente, presentando al alta, fuerza normal en ambos miembros inferiores (MMII), deambulación autónoma y, como secuelas, trastornos sensitivos hasta cintura pelviana, arreflexia de MMII, y trastornos esfinterianos que precisaron de sondaje vesical intermitente. En tratamiento ambulatorio con pregabalina por dolor neuropático, micofenolato mofetilo y rehabilitación, la paciente ha ido mejorando, encontrándose en el momento actual con una alteración intermitente de la sensibilidad, sin déficit motor asociado, y una vejiga neurógena secundaria a mielitis (con urgencia miccional pero sin incontinencia)⁶. La resonancia magnética cervical y dorsal ha normalizado la señal medular, y los potenciales evocados visuales son normales de forma bilateral⁸.

Desde el punto de vista digestivo se decidió suspender el tratamiento antiviral por toxicidad neurológica secundaria. Tras la suspensión, la paciente presentó nueva recidiva del VHC con positividad de carga viral, quedando contraindicado el retratamiento por la patología neurológica existente⁵. En el momento actual se encuentra clínicamente estable y en revisiones periódicas de su hepatopatía.

Discusión

El IFN forma parte del tratamiento estándar frente al VHC tanto en la terapia clásica como en la triple terapia, con una eficacia demostrada y un perfil de seguridad aceptable.

No obstante, hay que tener en cuenta, que aunque raro, la terapia con IFN puede agravar una autoinmunidad preexistente, desenmascarar procesos autoinmunes silentes, o incluso inducir el desarrollo de nuevas enfermedades autoinmunes, problema que se complica aún más en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, que se acompañan de una alta incidencia espontánea de características autoinmunes. Es por todo ello prioritario que los pacientes que reciben terapia a largo plazo con IFN sean cuidadosamente monitorizados para detectar el posible desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes, de manera que TSH y autoanticuerpos se debieran reevaluar cada tres meses durante el tratamiento o antes si presentan síntomas.

A pesar de esto, la mayoría de estos trastornos, se van a recuperar tras completar la terapia antiviral, y rara vez va a ser necesario suspender el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferón beta – 1a in patients with a first clinical desmyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:33.
2. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon – induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1017.
3. Muratori L, Bogdanos DP, Muratori P, et al. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 595.
4. Flori N, Funakoshi N, Dony Y, et al. Pegylated interferón alfa 2 a and ribavirin versus pegylated interferón alfa 2 b in chronic Hepatitis C: Meta – Analysis. *Drugs* 2013; 73: 263.
5. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa – 2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferón alfa / ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618.
6. Gaiofatto A, Monaco S, Fiorini M, et al. Assessment of outcome predictors in first – episode acute mielitis: a retrospective study of 53 cases. *Arch Neurol* 2010; 67: 724.
7. Naismith RT, Tutlan NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46.
8. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long – Term effect of early treatment with interferón beta – 1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5 – year active treatment extension of the phase 3 BENEFICT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:987.