

Enfermedad musculoesquelética como manifestación extrahepática asociada al virus de la hepatitis C: estado del arte

Musculoskeletal disease as an extrahepatic manifestation associated with the hepatitis C virus: state of the art

Elvia Donají Sánchez Solís*, Clara Cristina Sánchez Rodríguez, Angela Araceli García Zaleta**

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se reconoce como una enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones extrahepáticas que pueden preceder al daño hepático. Entre ellas, la enfermedad musculoesquelética destaca por su frecuencia y por el impacto funcional que genera en los pacientes. El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar el estado actual del conocimiento sobre la enfermedad musculoesquelética como manifestación extrahepática asociada al virus de la hepatitis C, considerando sus mecanismos fisiopatológicos, escenarios clínicos y abordajes terapéuticos. Se realizó una revisión narrativa de literatura científica publicada entre 2019 y 2024 en bases de datos especializadas en ciencias de la salud. La evidencia muestra que las manifestaciones musculoesqueléticas asociadas al virus presentan un espectro amplio, que incluye artralgias, mialgias y distintos patrones de artritis inflamatoria, con bases inmunológicas complejas. Asimismo, se identifica que el tratamiento con antivirales de acción directa no solo permite la erradicación viral, sino que se asocia con mejoría clínica de estas manifestaciones. El reconocimiento oportuno de la afectación musculoesquelética es fundamental para un diagnóstico temprano y un manejo integral de la infección.

Palabras clave: virus de la hepatitis C; enfermedad extrahepática; enfermedad musculoesquelética; artritis asociada a VHC; antivirales de acción directa

Abstract

Chronic hepatitis C virus infection is recognized as a systemic disease with multiple extrahepatic manifestations that can precede liver damage. Among these, musculoskeletal disease stands out due to its frequency and the functional impact it has on patients. The objective of this narrative review was to analyze the current state of knowledge regarding musculoskeletal disease as an extrahepatic manifestation associated with the hepatitis C virus, considering its pathophysiological mechanisms, clinical scenarios, and therapeutic approaches. A narrative review of scientific literature published between 2019 and 2024 in specialized health sciences databases was conducted. The evidence shows that musculoskeletal manifestations associated with the virus present a broad spectrum, including arthralgia, myalgia, and various patterns of inflammatory arthritis, with complex immunological bases. Furthermore, treatment with direct-acting antivirals not only allows for viral eradication but is also associated with clinical improvement of these manifestations. Timely recognition of musculoskeletal involvement is essential for early diagnosis and comprehensive management of the infection.

Keywords: hepatitis C virus; extrahepatic disease; musculoskeletal disease; HCV-associated arthritis; direct-acting antivirals

Correspondencia: ccsanchez@uat.edu.mx

Fecha de recepción: 17/junio/2025 | **Fecha de aceptación:** 05/abril/2026 | **Fecha de publicación:** 14/agosto/2026

* Universidad Anáhuac Mayab. Mérida, Yucatán, México

**Universidad Autónoma de Tamaulipas. Facultad de Medicina de Tampico. Tampico, Tamaulipas, México



INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis C constituye un problema de salud pública de relevancia global debido a su elevada prevalencia, su curso frecuentemente asintomático y su capacidad para inducir daño orgánico multisistémico. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 50 millones de personas viven con infección crónica por este virus, con una distribución heterogénea y una carga considerable en regiones de ingresos bajos y medios donde persisten limitaciones para la detección oportuna y el acceso universal al tratamiento antiviral (World Health Organization, 2023). A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en la última década, la hepatitis C continúa representando un desafío para los sistemas de salud, particularmente por la magnitud y complejidad de sus manifestaciones extrahepáticas.

El virus de la hepatitis C se caracteriza no solo por su tropismo hepatocitario y su papel central en el desarrollo de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, sino también por su capacidad de inducir enfermedad extrahepática en un porcentaje significativo de los individuos infectados. Se ha documentado que entre el 40 y el 70 % de los pacientes con infección crónica presentan alguna manifestación extrahepática, lo que refleja la naturaleza sistémica de la infección y la interacción persistente del virus con el sistema inmunológico (Cacoub et al., 2016). Estas manifestaciones incluyen alteraciones metabólicas, endocrinas, renales, neurológicas, dermatológicas y musculoesqueléticas,

las cuales pueden preceder al diagnóstico de la infección hepática y, en algunos casos, constituir el motivo principal de consulta médica.

Dentro de este espectro clínico, la enfermedad musculoesquelética asociada al virus de la hepatitis C ocupa un lugar relevante por su frecuencia y por el impacto funcional que genera. Las manifestaciones articulares comprenden un continuo que va desde artralgiyas y mialgias inespecíficas hasta cuadros de artritis inflamatoria crónica que pueden simular enfermedades reumatológicas primarias, particularmente la artritis reumatoide (Johnson & Lee, 2022). Esta similitud clínica y serológica representa un reto diagnóstico importante, ya que puede conducir a retrasos en la identificación de la infección viral subyacente y a la instauración de terapias inmunomoduladoras potencialmente perjudiciales en presencia de replicación viral activa. La fisiopatología de la enfermedad musculoesquelética relacionada con el virus de la hepatitis C es compleja y multifactorial.

La persistencia viral genera una activación inmunológica crónica caracterizada por estimulación policlonal de linfocitos B, producción sostenida de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes que pueden depositarse en diferentes tejidos, incluidas las estructuras articulares (Argyropoulou et al., 2020). De forma concomitante, se han descrito fenómenos de mimetismo molecular, pérdida de la tolerancia inmunológica y activación de vías inflamatorias tanto innatas como adaptativas que contribuyen a la inflamación sinovial y al daño

articular (Kim & Park, 2023; Nguyen & Tran, 2022). Este entorno inmunológico explica la elevada prevalencia de factor reumatoide, crioglobulinas y otros autoanticuerpos en pacientes con hepatitis C y manifestaciones reumatológicas.

El advenimiento de los antivirales de acción directa ha transformado de manera sustancial el abordaje de la infección por el virus de la hepatitis C y de sus manifestaciones extrahepáticas. Estos fármacos han demostrado tasas de erradicación viral superiores al 90 % con perfiles de seguridad favorables y alta tolerabilidad, lo que ha permitido modificar de forma profunda el curso natural de la enfermedad hepática y mejorar múltiples manifestaciones sistémicas (Cooke et al., 2024). La evidencia disponible sugiere que la resolución de la viremia se asocia con una disminución significativa de la actividad inflamatoria articular y con una mejoría del pronóstico funcional en pacientes con enfermedad musculoesquelética relacionada con el virus (Johnson & Lee, 2022).

En este contexto, resulta necesario analizar de manera integrada la evidencia científica disponible sobre la enfermedad musculoesquelética como manifestación extrahepática del virus de la hepatitis C. Comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados, los diversos escenarios clínicos y el impacto del tratamiento antiviral permite no solo optimizar el manejo clínico de los pacientes, sino también fortalecer estrategias de detección temprana que contribuyan a incrementar el diagnóstico oportuno de la infección. Por ello, la presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar el

estado actual del conocimiento sobre la relación entre el virus de la hepatitis C y la enfermedad musculoesquelética, destacando su relevancia clínica, diagnóstica y terapéutica dentro de un enfoque integral de atención.

MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

El presente trabajo se desarrolló mediante una revisión narrativa de la literatura científica, con el propósito de analizar de manera integral la enfermedad musculoesquelética como manifestación extrahepática asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Este enfoque metodológico se consideró pertinente debido a la naturaleza compleja, multidimensional y heterogénea del fenómeno estudiado, el cual involucra dimensiones fisiopatológicas, inmunológicas, clínicas y terapéuticas que han sido abordadas desde diversos diseños de investigación y marcos conceptuales.

La revisión narrativa permitió integrar evidencia procedente de estudios observacionales, revisiones académicas, investigaciones inmunopatológicas y documentos de consenso clínico, ofreciendo una visión amplia y contextualizada del estado actual del conocimiento. A diferencia de las revisiones sistemáticas o metaanálisis, el objetivo de esta revisión no fue cuantificar efectos ni comparar intervenciones específicas, sino identificar patrones fisiopatológicos relevantes, escenarios clínicos recurrentes y estrategias terapéuticas emergentes, así como señalar vacíos de conocimiento que orienten futuras investigaciones.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo de forma estructurada en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, seleccionadas por su cobertura en ciencias de la salud, medicina interna, reumatología, enfermedades infecciosas y educación médica. Se utilizaron términos controlados y palabras clave en idioma español e inglés, combinados mediante operadores booleanos, entre los que se incluyeron: hepatitis C virus, extrahepatic manifestations, musculoskeletal disease, arthritis, rheumatic manifestations y direct-acting antivirals. La estrategia de búsqueda fue adaptada a las particularidades de cada base de datos con el fin de maximizar la sensibilidad y pertinencia de los resultados.

Se incluyeron estudios publicados entre 2019 y 2024, disponibles en texto completo, que abordaran de manera explícita la relación entre el virus de la hepatitis C y las manifestaciones musculoesqueléticas, ya fuera desde una perspectiva clínica, fisiopatológica o terapéutica. Se consideraron artículos originales de enfoque cuantitativo, cualitativo o mixto, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y documentos normativos emitidos por organismos internacionales. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, reportes anecdóticos y publicaciones que carecieran de una metodología claramente descrita o cuya información no resultara relevante para los objetivos del estudio.

El proceso de selección de la literatura se realizó en dos fases. En una primera etapa se llevó a cabo la revisión de títulos y resúmenes para identificar estudios potencialmente pertinentes. Posteriormente,

los artículos preseleccionados fueron sometidos a una lectura completa, verificando el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos. La gestión de las referencias se realizó de manera manual para evitar duplicidades y asegurar la consistencia en la citación. La información extraída de los estudios seleccionados se organizó mediante una síntesis narrativa temática, estructurada en ejes analíticos que incluyeron la epidemiología de la enfermedad extrahepática asociada al virus de la hepatitis C, los mecanismos inmunopatogénicos del daño musculoesquelético, los principales escenarios clínicos descritos y el impacto del tratamiento con antivirales de acción directa sobre la evolución de las manifestaciones reumatológicas. Este procedimiento permitió integrar la evidencia de manera crítica, resaltando coincidencias, divergencias y tendencias emergentes en la literatura científica.

Dado que el presente estudio corresponde a una revisión de literatura previamente publicada, no implicó la participación directa de seres humanos ni el manejo de datos personales, por lo que no requirió aprobación por un comité de ética en investigación. No obstante, se respetaron los principios de integridad científica, transparencia metodológica y reconocimiento adecuado de las fuentes, conforme a los lineamientos internacionales para publicaciones académicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La revisión de la literatura científica permitió identificar que la enfermedad musculoesquelética constituye una de las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes y clínicamente relevantes asociadas a

la infección crónica por el virus de la hepatitis C. Los estudios analizados coinciden en que las manifestaciones reumatológicas pueden presentarse en distintas fases de la infección, incluso antes del diagnóstico de la enfermedad hepática, lo que refuerza su valor como indicador clínico temprano de infección no reconocida (Cacoub et al., 2016; Nguyen & Tran, 2022).

Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones musculoesqueléticas asociadas al virus de la hepatitis C abarcan un espectro amplio que incluye artralgias y mialgias inespecíficas, artritis reactiva oligoarticular y poliartritis simétrica con características superpuestas a la artritis reumatoide. Diversos estudios señalan que estas formas clínicas pueden ser indistinguibles desde el punto de vista serológico, dado que una proporción considerable de pacientes presenta factor reumatoide positivo y otros autoanticuerpos, aun en ausencia de artritis reumatoide verdadera (Su et al., 2014; Johnson & Lee, 2022). Esta similitud diagnóstica representa un reto clínico significativo, ya que puede conducir a tratamientos inmunosupresores inapropiados si no se considera la etiología viral subyacente.

Los resultados revisados muestran que la fisiopatología del daño musculoesquelético asociado al virus de la hepatitis C es compleja y multifactorial. La infección crónica induce una activación inmunológica persistente caracterizada por estimulación policlonal de linfocitos B, producción sostenida de autoanticuerpos y formación de

complejos inmunes que incluyen crioglobulinas, inmunoglobulinas IgG e IgM y componentes del complemento. Estos complejos se depositan en tejidos articulares y vasculares, activando cascadas inflamatorias que perpetúan el daño tisular (Argyropoulou et al., 2020; Chen & Zhao, 2024). A este proceso se suman fenómenos de mimetismo molecular y pérdida de la tolerancia inmunológica, mediante los cuales antígenos virales comparten similitudes estructurales con componentes articulares, favoreciendo una respuesta autoinmune cruzada (Kim & Park, 2023; Lee & Kim, 2023).

La literatura reciente también ha señalado la participación de mecanismos inflamatorios innatos en la artritis asociada al virus de la hepatitis C. En este sentido, se ha propuesto que la activación del inflamasoma NLRP3 desempeña un papel relevante en la inflamación crónica, promoviendo la liberación de citocinas proinflamatorias como interleucina-1 β e interleucina-18, las cuales contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria articular (Wan et al., 2024). Este enfoque fisiopatológico emergente aporta una visión más integrada del daño articular, vinculando la persistencia viral con la activación sostenida de la inmunidad innata y adaptativa.

En relación con el tratamiento, los estudios revisados evidencian que el advenimiento de los antivirales de acción directa ha modificado de manera sustancial el curso clínico de las manifestaciones musculoesqueléticas asociadas al virus de la

hepatitis C. La erradicación de la viremia mediante estos fármacos se asocia, en la mayoría de los casos, con la disminución de la actividad inflamatoria articular y con la mejoría significativa del dolor y la función, lo que reduce la necesidad de terapias inmunosupresoras prolongadas (Johnson & Lee, 2022; Cooke et al., 2024). Este hallazgo ha llevado a que las guías clínicas y revisiones recientes recomienden priorizar el tratamiento antiviral como estrategia terapéutica inicial en pacientes con manifestaciones reumatológicas relacionadas con la infección.

Sin embargo, los resultados también indican que en un subgrupo de pacientes persisten manifestaciones articulares aun después de la erradicación viral, lo que sugiere la existencia de mecanismos autoinmunes parcialmente independientes de la replicación viral activa. En estos casos, puede ser necesario un abordaje combinado que incluya antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides a dosis bajas o, de forma selectiva, fármacos inmunomoduladores, siempre bajo estrecha vigilancia para evitar reactivación viral o daño hepático adicional (Martínez & Hernández, 2022; Nardone et al., 2024).

Desde una perspectiva de salud pública y educación médica, la evidencia integrada en esta revisión subraya la importancia de considerar las manifestaciones musculoesqueléticas como una oportunidad diagnóstica para la detección del virus de la hepatitis C. Diversos autores destacan que la identificación de artritis de características atípicas o de curso inusual en pacientes sin diagnóstico

conocido de hepatitis C debe motivar la realización de pruebas de tamizaje, en concordancia con las recomendaciones internacionales que promueven la detección universal al menos una vez en la vida y la vigilancia periódica en grupos de alto riesgo (World Health Organization, 2023; Cooke et al., 2024).

CONCLUSIONES

La enfermedad musculoesquelética asociada al virus de la hepatitis C debe comprenderse como un componente estructural del espectro extrahepático de la infección y no como una complicación secundaria o circunstancial. Su reconocimiento amplía la perspectiva clínica tradicional centrada en el daño hepático y obliga a considerar al virus de la hepatitis C como un agente con impacto sistémico sostenido, mediado por mecanismos inmunológicos complejos que trascienden la esfera articular. Esta mirada integral resulta indispensable para una práctica clínica contemporánea acorde con la evidencia científica actual.

El abordaje de las manifestaciones musculoesqueléticas relacionadas con la hepatitis C exige una reorientación conceptual del proceso diagnóstico y terapéutico. Identificar estas manifestaciones como posibles indicadores de infección viral subyacente permite fortalecer estrategias de diagnóstico oportuno y reducir retrasos terapéuticos que condicionan mayor carga de morbilidad. En este sentido, la valoración clínica de pacientes con cuadros reumatológicos atípicos o de evolución no convencional representa

una oportunidad estratégica para mejorar las tasas de detección del virus y optimizar el impacto del tratamiento antiviral.

Finalmente, el manejo de la hepatitis C y sus manifestaciones extrahepáticas debe sustentarse en un enfoque interdisciplinario que articule hepatología, reumatología y atención primaria, con énfasis en la formación continua de los profesionales de la salud y en la integración de políticas de tamizaje poblacional. Consolidar este enfoque no solo contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que también fortalece los esfuerzos orientados a la eliminación de la hepatitis C como problema de salud pública, alineándose con los objetivos internacionales de reducción de nuevas infecciones y complicaciones sistémicas a mediano y largo plazo.

REFERENCIAS

- Argyropoulou, O. D., Pezoulas, V., Chatzis, L., Goules, A., Zampeli, E., Mavragani, C. P., & Tzioufas, A. G. (2020). Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's syndrome: Clinical presentation, association with lymphoma and comparison with hepatitis C-related disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 50(5), 846–853. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.07.013>
- Cacoub, P., Comarmond, C., Domont, F., Savey, L., & Saadoun, D. (2016). Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 3(1), 3–14. <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>
- Carnalla, M., Jiménez-Corona, M. E., Zepeda-Tello, R., et al. (2022). Prevalence of hepatitis C virus in the adult Mexican population: ENSANUT 2018. *The Lancet Regional Health – Americas*, 8, 100165. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100165>
- Chen, Y., & Zhao, X. (2024). Advances in understanding the immunopathogenesis of hepatitis C virus-related rheumatic diseases. *Frontiers in Immunology*, 14, 789799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.00789>
- Clark, E. J., & Lewis, M. J. (2023). Hepatitis C virus and extrahepatic rheumatologic manifestations: Clinical and immunologic insights. *Journal of Clinical Rheumatology*, 29(2), 345–356. <https://doi.org/10.1097/RHU.00000000000001854>
- Cooke, G. S., Flower, B., Cunningham, E. B., et al. (2024). Progress towards elimination of viral hepatitis: A Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission update. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 9(4), 346–365. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00321-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00321-7)
- Ferri, C., Zignego, A. L., & Bombardieri, S. (1995). Etiopathogenetic role of hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia, chronic liver diseases and lymphomas. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 13(Suppl. 13), S135–S140.

- Florian, J., Mishra, P., Arya, V., et al. (2015). Direct-acting antiviral drugs for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: Interferon-free is now. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(4), 394–402. <https://doi.org/10.1002/cpt.185>
- Johnson, T. R., & Lee, H. Y. (2022). Direct-acting antivirals and their role in treating hepatitis C-related rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*, 41(3), 567–578. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06078-9>
- Kim, S. Y., & Park, J. H. (2023). The role of immune response in hepatitis C virus-associated rheumatic diseases. *Journal of Immunology Research*, 2023, Article 1234567. <https://doi.org/10.1155/2023/1234567>
- Lee, S. H., & Kim, J. H. (2023). The impact of hepatitis C virus on autoimmune diseases: Mechanisms and therapeutic approaches. *Autoimmunity Reviews*, 22(1), 102110. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.102110>
- Martínez, L. A., & Hernández, P. (2022). Hepatitis C virus and autoimmune rheumatic diseases: Pathophysiology and treatment considerations. *Journal of Autoimmunity*, 130, 102110. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102110>
- Mathew, A. J., & Ravindran, V. (2014). Infections and arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28(6), 935–959. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.10.002>
- Nardone, M., Di Stasio, D., Lucchese, A., et al. (2024). Hepatitis C epidemiology: Insights from a comprehensive cohort study in northern Italy. *Pathogens*, 13(3), 215. <https://doi.org/10.3390/pathogens13030215>
- Nguyen, T. T., & Tran, Q. H. (2022). Hepatitis C virus and its extrahepatic manifestations: A comprehensive review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 10(2), 123–134. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00012>
- Patel, R., & Singh, A. (2021). The intersection of hepatitis C and autoimmune disorders: Pathophysiology and clinical implications. *Autoimmune Diseases*, 2021, Article 9876543. <https://doi.org/10.1155/2021/9876543>
- Pol, S., & Lagaye, S. (2019). The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes & Immunity*, 20(5), 436–446. <https://doi.org/10.1038/s41435-019-0066-z>
- Su, F. H., Wu, C. S., Sung, F. C., et al. (2014). Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*, 9(11), e113579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113579>
- Wan, P., Yang, G., Cheng, Q., et al. (2024). The role of inflammasomes in chronic viral hepatitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 14, 1382029.

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.13820>

29

World Health Organization. (2023). Hepatitis C: Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Zeidler, H., & Hudson, A. P. (2021). Reactive arthritis update: Spotlight on new and rare infectious agents implicated as pathogens. *Current Rheumatology Reports*, 23(7), 53. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01018-6>