

Manejo de los efectos adversos del tratamiento

R.J. Andrade

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga. España.

El tratamiento antiviral estándar de la hepatitis crónica C se basa actualmente en la combinación de interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV). Con dicha combinación la respuesta virológica sostenida (RVS) global alcanza al 54%-60% de los pacientes. Estos resultados han supuesto un avance sustantivo con respecto a la eficacia obtenida con el interferón alfa IFN- α estándar en monoterapia (16% de RVS), y también, aunque en menor grado, si se comparan con los resultados de este último combinado con RBV¹⁻⁴ (42% de RVS).

Los progresos en la eficacia del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C no han tenido, sin embargo, un correlato en la mejoría del perfil de seguridad, ya que si bien la pegilación del IFN- α –al margen de lograr un efecto más sostenido sobre la cinética viral, probable razón de su mayor eficacia– ha posibilitado una posología más cómoda para el paciente, con el consiguiente impacto positivo en el cumplimiento terapéutico, no ha modificado, por el contrario, sustancialmente la frecuencia e intensidad de los efectos adversos que induce respecto del IFN- α estándar. De hecho, los efectos adversos del tratamiento antiviral –unos propios del IFN- α y otros de la RBV (tabla 1)– son muy frecuentes, afectando a más de 2/3 de los pacientes en los ensayos clínicos, realizados con criterios estrictos de selección de pacientes¹, por lo que su incidencia en condiciones de práctica clínica habitual es previsiblemente mayor^{5,6}.

Merece destacarse el hecho de que los esfuerzos recientes dedicados a la investigación terapéutica en la hepatitis crónica C en estudios fase IV (utilizando la combinación estándar disponible) han sido mayoritariamente enfocados a la eficacia, explorando factores de respuesta o pautas terapéuticas alternativas, con el objetivo de seleccionar mejor a los sujetos beneficiarios del tratamiento y optimizar su duración, pero el apartado de efectos adversos ha recibido comparativamente una atención mucho menor. Esto es paradójico, si se tiene en cuenta que una

mala tolerancia tiene un efecto negativo sobre la adherencia al tratamiento (obligando con frecuencia a reducir dosis, y ocasionalmente a interrumpirlo), y ésta se relaciona claramente con las tasas de erradicación de la infección^{3,7}, particularmente en pacientes con genotipo 1. Así, el análisis de los estudios de registro de IFN-PEG^{3,8} demostró que la tasa de RVS de los pacientes con genotipo 1 que habían alcanzado una respuesta viral precoz (disminución ≥ 2 log en la cifra de ARN del virus a la 12.^a semana de iniciado el tratamiento) era significativamente mayor entre quienes demostraron un buen cumplimiento terapéutico frente a aquéllos con menor adherencia al tratamiento³ (75% vs. 48%). En general, las modificaciones de dosis del tratamiento combinado afectan aun más a la probabilidad de RVS si ocurren antes de la semana 12.⁸ Estudios posteriores han evaluado la importancia relativa de la reducción de dosis de cada fármaco, determinando que, si bien la reducción de RBV en las primeras 12-20 semanas de tratamiento disminuye significativamente tanto la respuesta virológica precoz como la RVS, la de IFN-PEG parece no influir^{7,9}. En todo caso, si los ajustes de dosis de ambos fármacos se producen cuando el ARN viral es indetectable no afectan a la RVS. Parecen, pues, justificadas todas aquellas estrategias dirigidas a favorecer el cumplimiento terapéutico sobre todo en la fase precoz del tratamiento. En la presente revisión se abordará la incidencia y manejo terapéutico de los efectos adversos inducidos por el tratamiento antiviral empleado en la hepatitis crónica C considerando también los específicos de la coinfección por los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis C (VIH-VHC).

Es muy importante mantener la adherencia a la ribavirina durante las primeras 12 semanas de tratamiento cuando el ARN viral no es todavía indetectable, ya que en caso contrario se reduce la probabilidad de respuesta virológica sostenida. (Grado de recomendación: A; nivel de evidencia: I.)

PRINCIPIOS GENERALES

El objetivo de optimizar la adherencia al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C debe abordarse inicial-

Correspondencia: Raúl J. Andrade.
Unidad de Hepatología. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.
Boulevard Louis Pasteur, 32. 29071 Málaga. España.

TABLA 1. Efectos adversos del tratamiento con interferón alfa y ribavirina

Interferón	Ribavirina
Síndrome pseudogripal	Anemia hemolítica
Leucopenia	Astenia
Trombocitopenia	Hiperuricemia/gota
Depresión	Prurito
Hipo/hipertiroidismo	Exantema
Irritabilidad	Sinusitis
Pérdida de concentración y memoria	Teratogenia
Alteraciones visuales	
Astenia	
Dolores musculares	
Cefaleas	
Náuseas y vómitos	
Irritación cutánea	
Febrícula	
Pérdida de peso	
Insomnio	
Hipoacusia	
Tinnitus	
Alopecia	

mente con una adecuada explicación al paciente de la naturaleza de los fármacos que han de administrarse y el potencial que tienen para causar síntomas que pueden alterar su calidad de vida. Ello tiene la ventaja de situar al paciente como agente activo en las estrategias de prevención y tratamiento de los efectos adversos. No obstante, la percepción que de los síntomas asociados al tratamiento tienen pacientes y médicos es divergente; los pacientes juzgan de mayor gravedad sus síntomas que los médicos y tienden a desarrollar unas elevadas expectativas de curación¹⁰. Al margen de un programa regular de citas en consulta orientadas a revisiones de seguridad y eficacia, una medida de soporte importante sería el mantenimiento de una línea abierta de consulta telefónica con el equipo involucrado en la atención de la hepatitis C. Asimismo, recomendaciones tales como administrarse la dosis de IFN-PEG al tiempo del descanso nocturno y al inicio del fin de semana (u otro momento que preceda al descanso semanal), una adecuada hidratación, la práctica de un ejercicio físico moderado y la utilización preventiva de antipiréticos pueden contribuir a una mejor tolerancia⁵.

La adherencia al tratamiento requiere una adecuada comunicación con el paciente y el apoyo del equipo involucrado en la atención a la hepatitis C. (Recomendación grado: C; nivel de evidencia: IV.)

MANEJO DE LOS SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Los síntomas constitucionales más frecuentes tras la instauración del tratamiento antiviral se agrupan bajo el denominado síndrome pseudogripal (*influenza-like*) que ocurre casi en la mitad de los pacientes^{2,3} y consiste en la aparición de escalofríos, fiebre o febrícula, artralgias, mialgias y cefalea y que típicamente es más intenso horas después de la inyección de la primera dosis IFN-PEG y tiende a disminuir en las dosis sucesivas. Curiosamente, un análisis multivariante en pacientes que recibían IFN- α estándar en monoterapia evidenció que el desarro-

llo de síntomas constitucionales durante el tratamiento era predicho por la presencia de tales síntomas antes de la iniciación del mismo¹¹. En el estudio de registro de IFN-PEG alfa-2a asociado a RBV³ se encontró una incidencia significativamente inferior de artralgias, mialgias y fiebre en el grupo de pacientes que recibió este tratamiento frente a los que recibieron la combinación estándar de interferón alfa-2b y RBV. Dichas diferencias no se constataron, en cambio, en el estudio de registro del IFN-PEG alfa 2b. Hasta el momento actual ningún estudio ha comparado el perfil de seguridad de ambos interferones pegilados.

El síndrome pseudogripal parece atenuarse con la ingestión de grandes cantidades de agua, zumos o bebidas isotónicas¹² y se combate específicamente con la administración de paracetamol hasta un máximo de 2 g/día (ya que existen datos de una farmacocinética alterada en la enfermedad hepática crónica cuya repercusión clínica es incierta)¹³ en dosis fraccionadas, iniciándose antes de la administración de IFN-PEG y utilizándose a continuación a demanda cada 6-8 h. Aunque distintos expertos aconsejan alternativamente ibuprofeno u otros antiinflamatorios no esteroideos, debe tenerse en cuenta el potencial que estos agentes tienen de precipitar insuficiencia renal en pacientes en estadio cirrótico¹⁴. Además, ibuprofeno ha sido relacionado con riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con hepatitis crónica C¹⁵.

La cefalea persistente e intensa, refractaria a los analgésicos habituales y en algunos casos acompañada de manifestaciones de migraña, tales como náuseas, vómitos y alteraciones visuales, y que requiere la utilización de analgésicos opiáceos o agentes antimigrañosos, ha sido identificada en menos de un 10% de pacientes en los estudios de registro de IFN-PEG^{2,3}. Aproximadamente un 20% de pacientes experimenta también diarrea significativa, sobre todo en los días subsiguientes a la inyección de IFN-PEG, aunque en algunos puede prolongarse incluso durante todo el tratamiento. Responde a la administración de loperamida¹². La tos persistente no productiva se relaciona con RBV y sólo excepcionalmente obliga a suspender el tratamiento. Si es productiva o se asocia con fiebre y auscultación patológica requiere un estudio radiológico para descartar una neumonitis⁶.

El síndrome pseudogripal se trata con la ingestión de líquidos y la administración de paracetamol profilácticamente y a demanda. (Recomendación grado: C; nivel de evidencia: IV.)

MANEJO DE LA TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

Los efectos adversos hematológicos del tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C merecen una atención especial, ya que son la causa más frecuente de reducción de dosis e interrupciones del mismo. El IFN- α suprime la hematopoyesis y es responsable de neutropenia y trombopenia, pero la aparición de anemia relacionada con el IFN- α es rara¹⁶. Esta última es principalmente inducida por RBV.

El recuento de neutrófilos y de plaquetas desciende característicamente en las primeras 4-8 semanas de tratamiento con IFN-PEG, permaneciendo estable posteriormente y normalizándose al interrumpir el tratamiento^{2,3,5}. La neutropenia representó la causa más frecuente de reducción de la dosis de IFN-PEG en los estudios de registro; el 20% de los pacientes tratados con IFN-PEG alfa 2a y el 18% de los tratados con IFN-PEG alfa 2b requirieron alguna reducción de dosis^{2,3}. Los pacientes con cirrosis suelen tener recuentos más bajos de neutrófilos y están más expuestos a la neutropenia inducida por interferón¹⁷. Un recuento de neutrófilos basal inferior a 2.900 células/mm³ predijo en un estudio la aparición de severa neutropenia durante el tratamiento¹⁸. Se recomiendan ajustes de dosis (p. ej. en el caso del alfa-2a de 180 µg/semana a 135 µg/semana y en el del alfa 2b de 1,5 µg/kg/semana a 1,0 µg/kg/semana) cuando el recuento es inferior a 750 células/mm³, y suspender el tratamiento con recuentos inferiores¹² a 500 células/mm³. El factor estimulante de colonias de granulocitos humano recombinante (filgrastim, G-CSF) ha sido propuesto para su administración concomitante al tratamiento antiviral a dosis de 150-300 µg dos veces por semana. En un estudio retrospectivo de pequeño tamaño la administración de G-CSF corrigió la neutropenia y permitió mantener las tasas de RVS en estos pacientes¹⁸. Asimismo en el contexto de pacientes trasplantados en tratamiento antiviral se ha utilizado G-CSF, para mantener la adherencia¹⁹. Sin embargo, la ausencia de estudios controlados impide recomendar G-CSF en el manejo de la neutropenia asociada al tratamiento de la hepatitis C¹. En realidad, la neutropenia inducida por el tratamiento es, en general, bien tolerada y rara vez resulta en infecciones, incluso en pacientes con cirrosis compensada¹⁷, y cuando la infección aparece, no se correlaciona con la intensidad de la misma²⁰.

El tratamiento con IFN-PEG causa una reducción de 10-50% del recuento plaquetario basal⁶, pero los fenómenos hemorrágicos son excepcionales, incluso en los pacientes cirróticos y por ello, en la práctica, aunque las recomendaciones de la ficha técnica de los interferones pegilados incluyen ajustes de dosis con valores inferiores a 80.000 células/mm³, tales ajustes no suelen hacerse hasta caídas por debajo de 50.000 células/mm³ y la trombopenia no suele ser motivo de interrupción de la medicación²⁻⁴. En general, la trombopenia es más intensa con el IFN-PEG en monoterapia que en combinación³, sugiriendo que la anemia inducida por la RBV provoca trombocitosis reactiva⁶. Se ha descrito la inducción por IFN-α de trombopenia severa de origen autoinmune que es indicación de interrupción inmediata del tratamiento e instauración de corticoides¹². En la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado para la trombopenia relacionada con la hepatitis C. Un estudio piloto con IL-11 recombinante humana 50 µg/3 veces por semana (*oprelvekina*) en pacientes trombopénicos al inicio del tratamiento demostró un incremento significativo del recuento plaquetario, pero el agente provocó edemas periféricos en todos los casos²¹.

Alrededor de un 40% de los pacientes con hepatitis crónica C en tratamiento antiviral desarrollan anemia (descen-

diendo la hemoglobina 2 g o más en un 75% de pacientes) que es el resultado de hemólisis inducida por RBV y supresión de la hematopoyesis por interferón, siendo determinante esto último para que no se produzca reticulocitosis. La anemia típicamente ocurre en las primeras 4-8 semanas y es más frecuente y pronunciada en las mujeres. El mecanismo por el que la RBV produce anemia no es del todo conocido, pero parece relacionarse con la inducción de estrés oxidativo de la membrana del hematíe y con la acumulación intraeritrocitaria de los metabolitos trifosfato del fármaco que favorecen el desarrollo de hemólisis extravascular^{22,23}. La ficha técnica de RBV recomienda disminuir la dosis a 600 mg/día cuando la hemoglobina desciende por debajo de 10 g/l, pero algunos pacientes son sintomáticos con caídas por debajo de 12 g/l. Debe suspenderse el tratamiento cuando la hemoglobina desciende por debajo de 8,5 g/l. La hemólisis inducida por ribavirina RBV es dependiente de la dosis y los niveles plasmáticos del fármaco se correlacionan con el grado de anemia²⁴. Debido a que el agente se elimina por vía renal sin metabolizar, los niveles plasmáticos se elevan notablemente en pacientes con insuficiencia renal con el riesgo de precipitar severa hemólisis²². Se ha ensayado la administración concomitante de eritropoyetina recombinante humana (EPOrh) 40.000 UI semanales por vía subcutánea, en algunos estudios aleatorizados²⁵⁻²⁷, evidenciándose una corrección de la anemia, el mantenimiento de las dosis de RBV y una mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, ninguno de estos estudios fue diseñado para evaluar el efecto de la EPOrh y de la corrección de la anemia sobre la RVS²⁵⁻²⁷. En realidad, la EPOrh se administró cuando los pacientes la requerían²⁷ (de media a la semana 12 de tratamiento, cuando el ARN era ya indetectable en más de la mitad de los pacientes). No obstante, en un estudio retrospectivo la RVS del grupo de pacientes que requirió EPOrh no fue menor que la del grupo control¹⁸. En los pacientes coinfectados por VIH que reciben simultáneamente tratamiento con zidovudina el riesgo de desarrollar anemia hemolítica se incrementa significativamente, circunstancia que aconseja evitar la administración conjunta de este último fármaco con RBV²⁸. Como con los demás factores de crecimiento, no existe información suficiente aún para recomendar el uso rutinario de EPOrh en la prevención y manejo de la anemia asociada al tratamiento antiviral de la hepatitis crónica C. Finalmente, viramidina, un profármaco de la RBV aún en fase III de desarrollo clínico, se convierte en RBV mediante la acción de la adenosindeaminasa hepatocitaria, tiene menos afinidad por los hematíes (acumulándose en el hígado) y, en consecuencia, induce un menor grado de anemia. Aún no se sabe si este agente será una alternativa válida a RBV.

La neutropenia y trombopenia que no suelen crear problemas clínicos relevantes se manejan eficazmente con ajustes de dosis de interferón y la anemia con ajustes de dosis de ribavirina. La utilización de factores de crecimiento no ha demostrado ejercer influencia sobre las tasas de respuesta virológica sostenida y no se recomienda su uso regular. (Recomendación grado: C; nivel de evidencia: III.)

MANEJO DE LA TOXICIDAD NEUROPSIQUIÁTRICA

Los efectos adversos neuropsiquiátricos inducidos por el tratamiento con IFN- α en la hepatitis C pueden aparecer *de novo* o ser el resultado del recrudescimiento de una enfermedad psiquiátrica de base. Incluyen un cuadro confusional agudo, estados de manía con extrema irritabilidad y agitación y, principalmente, depresión que se desarrolla lentamente durante semanas o meses y ocurre entre 21-58% de los pacientes tratados con IFN- α ²⁹. Los síntomas depresivos fueron identificados hasta en un 31% de pacientes en los ensayos de registro de IFN-PEG^{2,3}. En realidad, la pegilación no parece haber disminuido la capacidad de producir depresión del IFN- α estándar³⁰. Una enfermedad psiquiátrica controlada con tratamiento médico no es una contraindicación absoluta para el tratamiento antiviral, pero los pacientes deben ser supervisados estrechamente por el psiquiatra¹². La depresión es el efecto adverso del tratamiento con mayor impacto en la calidad de vida en pacientes con hepatitis crónica C³¹, obligando con frecuencia a la suspensión del tratamiento. Debido a la potencial gravedad de este efecto adverso todos los pacientes con hepatitis C (quienes en muchos casos tienen antecedentes de drogadicción y/o consumo de alcohol) deben ser interrogados sobre una eventual enfermedad psiquiátrica preexistente y por la presencia de síntomas de ansiedad o depresión^{32,33}.

Se cree que el IFN- α produce depresión por el aumento de producción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF alfa) en el sistema nervioso central, y una inhibición en la síntesis de serotonina³⁴. De hecho, en un estudio aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo en pacientes que recibían IFN- α a dosis elevadas para el tratamiento del melanoma, el uso concomitante del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) paroxetina consiguió una disminución significativa de la incidencia de depresión³⁵. En un estudio reciente la administración de citalopram, a la dosis de 20 mg/día desde dos semanas antes del inicio del tratamiento con PEG-IFN, redujo la incidencia de depresión mayor en comparación con la observada en un grupo control que no recibió tratamiento antidepressivo profiláctico³⁶ (14% vs. 64%). Sin embargo, el tratamiento profiláctico de la depresión inducida por IFN- α no está indicado en todos los pacientes, debiendo reservarse para aquellos que ya están recibiendo medicación antidepressiva o que tienen síntomas de ansiedad o depresión antes del inicio del tratamiento; en los demás casos el tratamiento antidepressivo se iniciaría a demanda²⁹.

La profilaxis de la depresión inducida por el tratamiento antiviral se efectúa con inhibidores de la recaptación de serotonina y se reserva para pacientes con síntomas de base de ansiedad o depresión o que estén recibiendo previamente tratamiento antidepressivo. No se ha demostrado que el tratamiento farmacológico concomitante de la depresión influya en las tasas de respuesta virológica sostenida. (Recomendación grado: B; nivel de evidencia: II.)

MANEJO DE LOS TRASTORNOS TIROIDEOS

Aproximadamente un 3-4% de los pacientes tratados con IFN- α puede desarrollar hipo o hipertiroidismo^{2,3}. Títulos detectables de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales y antitiroglobulina) –que pueden estar presentes hasta en un 30% de los pacientes (mayoritariamente mujeres) con hepatitis crónica C³⁷– predicen en muchos casos el riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmune y su detección junto a la de la hormona tirotrópica (TSH) debe formar parte de la evaluación rutinaria de los pacientes antes de comenzar el tratamiento con IFN-PEG y RBV. Una vez iniciado éste, se deben solicitar niveles de TSH cada 3-4 meses hasta su finalización y con mayor frecuencia si se detectan alteraciones basales. Si se desarrolla hipotiroidismo se indicará tratamiento sustitutivo, pero no es necesario interrumpir el tratamiento. Existen aún escasos datos sobre la evolución de la función tiroidea, una vez interrumpido el tratamiento³⁸. El desarrollo de hipertiroidismo es menos frecuente, en ocasiones precede al hipotiroidismo durante la evolución de una tiroiditis autoinmune, y es más difícil de manejar, requiriendo a menudo la suspensión del tratamiento antiviral¹².

Debe determinarse en todos los pacientes antes del tratamiento la función tiroidea. La aparición de hipotiroidismo durante el tratamiento antiviral puede manejarse con tratamiento sustitutivo y no obliga a suspender el tratamiento. (Recomendación grado: C; nivel de evidencia: III.)

OTROS EFECTOS ADVERSOS

La sequedad de piel, el prurito y el eritema en el punto de la inyección son frecuentes cuando se utiliza tratamiento antiviral combinado en la hepatitis crónica C^{2,4}. El prurito es inducido por RBV, que en situaciones de exposición intensa a la luz solar puede desencadenar también un exantema muy pruriginoso que habitualmente responde a tratamiento tópico y no requiere ajustes de dosis ni la suspensión del tratamiento¹².

El tratamiento con INF-PEG puede inducir alteraciones oftalmológicas, incluyendo hemorragia subconjuntival, retinopatía y neuritis óptica entre otros³⁹. La incidencia de retinopatía severa inducida por el tratamiento fue de un 15% en un estudio prospectivo reciente, aunque el impacto en la agudeza visual fue escaso³⁹. El mecanismo es desconocido actualmente, pero en este mismo estudio los niveles séricos de factor endotelial de crecimiento vascular y el grado de fibrosis hepática predijeron en un análisis multivariante el desarrollo de alteraciones oculares de naturaleza vascular, sugiriendo que una angiogénesis activada de base, probablemente potenciada por el INF-PEG, sería un estado de predisposición⁴⁰. El manejo de las alteraciones oftalmológicas inducidas por el tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C no está bien definido. Dado que la diabetes ha sido identificada como un factor de riesgo³⁹, dichos pacientes sobre todo si tienen fibrosis hepática avanzada deberían ser sometidos a un examen oftalmológico basal y cada 3 meses durante el tratamiento⁴⁰. La identificación de lesiones retinianas severas podría ser

TABLA 2. Efectos adversos menos comunes del tratamiento con interferón y ribavirina

Cardiovasculares
Arritmias
Insuficiencia cardíaca congestiva
Infarto agudo de miocardio
Angina
Isquemia transitoria
Síncope
Pulmonares
Neumonitis intersticial
Bronquiolitis obliterante
Sarcoidosis
Autoinmunes
Diabetes tipo 1
Enfermedad de Addison
Enfermedad celíaca
Trombocitopenia idiopática
Miastenia <i>gravis</i>
Hepatitis autoinmune
Otros
Insuficiencia renal aguda
Exacerbación de la hepatitis
Formación de abscesos locales

una contraindicación para el tratamiento antiviral, y su desarrollo durante el mismo motivo para su interrupción, particularmente si no ha habido evidencia de respuesta. Se han comunicado otros efectos adversos mucho menos frecuentes relacionados con el uso de IFN y RBV, la mayoría de ellos anecdóticos. En la tabla 2 se relacionan los más importantes.

EFFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS EN LA COINFECCIÓN POR LOS VIH-VHC

La RBV tiene el potencial de antagonizar el efecto de los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa (ART) como la zidovudina (AZT), estavudina (d4T), zalcitabina (ddC) y lamivudina (3TC), a través de la inhibición de la timidín-kinasa, disminuyendo así su fosforilación⁴¹. Sin embargo, no se ha observado en la práctica una disminución de la eficacia del tratamiento antirretroviral ni elevaciones de la carga viral cuando estos fármacos se administran conjuntamente con RBV²⁸. Debe evitarse en la medida de lo posible, no obstante y como se mencionó anteriormente, la asociación AZT + RBV por el riesgo aumentado de desarrollar anemia hemolítica, y en todo vigilar estrechamente los valores de hemoglobina en estos pacientes. La RBV, de otra parte, incrementa la fosforilación de la didanosina (ddI) potenciando su actividad, pero también su umbral de toxicidad⁴². Ello puede incrementar el riesgo de desarrollar pancreatitis²⁸. En realidad, los análogos de nucleósido ejercen un efecto inhibitorio sobre las polimerasas del ADN mitocondrial. Su administración conjunta con otro análogo como la RBV puede desencadenar un síndrome de depleción del ADN mitocondrial con la interrupción de la cadena respiratoria mitocondrial y el desarrollo de acidosis láctica que, aunque rara, puede ser grave e incluso fatal⁴³. Los análogos de nucleósido más frecuentemente implicados en el desarrollo de toxicidad mitocondrial son el ddI y en menor medida el d4T. Por esta razón, se

debe evitar el uso concomitante de ddI y/o d4T con RBV. Además, se han comunicado episodios de descompensación hepática, en ocasiones mortales, en pacientes cirróticos tratados conjuntamente con esos fármacos^{44,45}. Los pacientes coinfectados deben ser estrechamente monitorizados para la aparición de efectos adversos del tratamiento antiviral. La ribavirina debe administrarse con precaución en pacientes coinfectados que reciban zidovudina y la didanosina sustituirse por otro antirretroviral antes de iniciar el tratamiento con ribavirina. (Recomendación grado: C; nivel de evidencia: IV.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guideline: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
2. Manns M, McHutchison J, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
3. Fried M, Shiffman M, Reddy R, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
4. Hadziyannis S, Cheinquer H, Morgan T, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:246-55.
5. Fried M. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36:S237-44.
6. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:917-29.
7. Davis G, Wong J, McHutchison J, et al. Early virological response to treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:645-52.
8. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:1061-9.
9. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
10. Cotler SJ, Patil R, McNutt RA, et al. Patients' values for health states associated with hepatitis C and physicians' estimates of those values. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2730-6.
11. Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL Jr. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2000;7:211-7.
12. Shiffman ML. Side effects of medical therapy for chronic hepatitis C. *Ann Hepatol*. 2004;3:5-10.
13. Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF, et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1-8.
14. Clariá J, Kent JD, López-Parra M, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2005;41:579-87.
15. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, García-Ruiz E, Fernández-Bonilla E, Vázquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen and liver damage. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1854-5.
16. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, et al. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon alfa. *Gastroenterology*. 2002;123:2082-99.
17. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cookesly WG, et al. Peginterferon alfa 2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1673-80.

18. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard, et al. The impact of haematopoietic growth on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther.* 2005; 10:769-76.
19. Shergill A, Khalili M, Straley S, et al. Applicability, tolerability, and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5:118-24.
20. Soza A, Everhart JE, Grammy MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36:1273-9.
21. Rutsig VK, Lee P, Finnegan S, et al. Safety and efficacy of recombinant human IL-11 (Oprelvekin) in combination with interferon/ribavirin in hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatology.* 2002;36:361A.
22. Van Vlierbergh H, Delanghe J, De Vos M, et al. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol.* 2001;34:911-6.
23. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology.* 2000;31:997-1004.
24. Lindah K, Schvarcz R, Bruchfeld A, Stahle L. Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin induced anemia. *J Viral Hepat.* 2004; 11:84-7.
25. Dietrich DT, Wasserman R, Brau N, et al. Once weekly epoetin alfa improves anemia and facilitates maintenance of ribavirin dosing in hepatitis C virus infected patients receiving ribavirin plus interferon alfa. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2491-9.
26. Pockros P, Siffman M, Schiff E, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology.* 2004;40:1450-8.
27. Afdhal N, Dieterich D, Pockros P, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective double-blind randomized, controlled study. *Gastroenterology.* 2004;126: 1302-11.
28. García-Samaniego J, Soriano V, Miró J, et al. Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: Spanish Consensus Conference. *HIV Clin Trials.* 2002;3:99-114.
29. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α . *CNS Drugs.* 2005;19: 105-23.
30. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1169-74.
31. Dan AA, Martin LM, Crone C, et al. Depression, anemia and health related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2006;44:491-8.
32. Dieperink E, Willenbrüg M, Ho S. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry.* 2000;157:867-76.
33. Zdirar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31:1207-11.
34. Cai W, Khaoustov V, Xie Q, et al. Interferon-alfa induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol.* 2005;42:880-7.
35. Musselman DL, Lawson DH, Gummick JF, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high dose interferon alfa. *N Engl J Med.* 2001;344:961-6.
36. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch A, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:793-8.
37. Huang M, Tsai S, Huang B, et al. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50:503-9.
38. Deutsch M, Dourakis S, Manesis E, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology.* 1997;26:206-10.
39. Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S. Interferon associated retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:323-5.
40. Andrade RJ, González J, Vázquez L, et al. Vascular ophthalmologic side effects associated with pegylated interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: its relationship with circulating vascular endothelial growth factor levels. *Antivir Ther.* 2006;11:491-8.
41. Sim S, Hoggard P, Sales S, et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998;14:1661-7.
42. Japour A, Lertora J, Meehan P, et al. A phase I study on the safety, pharmacokinetics and antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV disease (ACTG 231 protocol). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1996;13:235-46.
43. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet.* 2001;357:280.
44. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon therapy. *AIDS.* 2004;18:F21-5.
45. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1806-9.