



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



CARTAS CIENTÍFICA

Efectos adversos poco frecuentes tras interferón en pacientes con hepatitis C

Uncommon adverse effects after interferon therapy in patients with hepatitis C

Más de 170 millones de personas en el mundo, con una prevalencia del 3%, presentan una infección por el virus C¹. El efecto secundario más común con interferón es un cuadro pseudogripal. Sin embargo, existen otros que en ocasiones obligan a la suspensión del tratamiento. Estos, menos frecuentes y conocidos, parecen tener relación con el carácter inmunomodulador del fármaco induciendo o exacerbando fenómenos autoinmunes².

Presentamos a continuación 3 casos de hepatitis crónica C en tratamiento con interferón y ribavirina que desarrollaron este tipo de efecto secundario.

Caso 1

Varón de 53 años con infección crónica por el virus C que tras 5 meses con interferón y ribavirina consulta por tos no productiva, dolor pleurítico y disnea.

En la radiografía de tórax se visualiza un patrón intersticial retículo-micronodular bilateral con adenopatías hiliares y mediastínicas. La citología del aspirado bronquial fue negativa para malignidad y la citometría de flujo del lavado broncoalveolar mostraba linfocitopenia con disminución de los linfocitos T CD4 y el cociente CD4/CD8.

La broncoscopia con biopsia transbronquial demostró granulomas no necrosantes con patrón sarcoideo. Se procedió a tñirla con PAS, Giemsa, Ziehl-Neelsen y tricrómico de Masson para organismos específicos siendo todas ellas negativas salvo la última, que mostraba ligero componente de fibrosis alrededor de los granulomas.

Tras diagnóstico de reacción sarcoidea secundaria a interferón se suspendió la biterapia y comenzó con corticoides orales. Tras 6 meses de terapia esteroidea, su función pulmonar está conservada sin presentar ninguna otra afectación.

Caso 2

Varón de 35 años con infección crónica por el virus C secundaria a las transfusiones que recibió en la infancia por anemia.

Dado que cumplía los criterios de tratamiento comenzó con interferón pegilado y ribavirina.

A los 12 meses de la terapia presenta en el labio inferior una lesión ulcerada de aproximadamente 2 cm con fondo fibrinonecrotico y halo eritematoso. Se realizó una biopsia por parte del servicio de dermatología. Histológicamente presentaba un infiltrado de neutrófilos con tejido de granulación y colonización bacteriana compatible con pioderma gangrenoso. El cultivo de la muestra resultó positivo para *Staphylococcus aureus*.

Tras suspensión del interferón y la ribavirina comenzó con prednisona en pauta descendente, amoxicilina durante 15 días y mupirocina tópica con resolución ad integrum un mes y medio después de la lesión.

Caso 3

Varón de 56 años con hepatitis crónica C que a los 5 meses de biterapia comenzó con disnea, tos y fiebre.

En la radiografía de tórax se visualizaba un infiltrado intersticial bilateral etiquetándolo al alta de neumonía. Al mes presenta un cuadro similar con el mismo diagnóstico tras lavado broncoalveolar negativo para bacterias ácido alcohol resistentes, *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus y malignidad.

A los 2 meses ingresa nuevamente, visualizando en la placa de tórax un patrón alveolo-intersticial en bases y en la TC áreas en vidrio deslustrado indicativas de alveolitis.

Debido a que no quedaba aclarado el posible diagnóstico se realizó una biopsia pulmonar abierta que indicaba neumonitis intersticial aguda.

Con este diagnóstico, se suspendió el tratamiento antiviral e inició corticoides con buena respuesta clínica.

Discusión

El uso de interferón y ribavirina no está exento de efectos adversos. En 2 de cada 10 pacientes pueden aparecer lesiones cutáneas y hasta un 0,1-0,2% desarrollar sarcoidosis. Este último valor está infraestimado debido a la clínica inespecífica que produce.

Los efectos secundarios del interferón pueden ser de diversos tipos. Los más frecuentes son los sistémicos, con aparición de un síndrome pseudogripal (fiebre, mialgias, artralgias), astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea y febrícula. Los hematológicos son relativamente frecuentes

e incluyen leucocitopenia, neutropenia y trombocitopenia, y en menor número anemia. Los endocrinológicos pueden ser en forma de hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes mellitus e hiperlipidemia. Las manifestaciones psiquiátricas incluyen irritabilidad, insomnio, falta de concentración, ansiedad, labilidad emocional y depresión, en ocasiones graves, incluso ideas de suicidio. También se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones, favorecidas sobre todo por la presencia de neutropenia. Es frecuente la aparición de autoanticuerpos de diversos tipos, y el desarrollo (o exacerbación) de enfermedades autoinmunes. Pueden producirse trastornos digestivos como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Se han descrito también lesiones oftalmológicas, auditivas y neurológicas. Entre los efectos secundarios de la ribavirina cabe destacar la anemia hemolítica (reversible, generalmente leve, que suele producirse en las primeras 4-8 semanas de tratamiento, permaneciendo posteriormente estable) y el potencial efecto teratogénico. También puede producir alteraciones gastrointestinales leves, vértigo, acúfenos, tos irritativa seca, prurito y exantema cutáneo, entre otros².

La primera asociación entre interferón α y sarcoidosis en virus C la establecieron en 1993 Blum et al. La sarcoidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por granulomas no caseificantes. Aunque su etiología no está aclarada, parece que tras una respuesta inmunitaria de las células T helper (Th1) exagerada ante antígenos puede aparecer, siendo el propio virus un cofactor. La aparición de granulomas se produce como consecuencia de la inactivación de los linfocitos Th2 y la activación de las Th1³. Esta respuesta es aún más exagerada con el empleo de interferón pegilado y ribavirina que también potencia la respuesta Th1^{4,5}.

Suele aparecer tras meses de tratamiento sin diferencias de sexo. En nuestro caso apareció un par de meses más tarde porque recordaba un cuadro pseudogripal. En el 50% se manifiesta con lesiones cutáneas (hecho que no tuvo lugar en el paciente) en forma de nódulos subcutáneos, siendo el pulmón el segundo órgano en afectarse. Hasta en un 30-60% de los casos están asintomáticos. La clínica es tos no productiva con dolor pleurítico y disnea, similar a nuestro primer caso⁶. La biopsia transbronquial es el procedimiento recomendado para su diagnóstico y fue la técnica utilizada para ello⁷.

Dos tercios presentan resolución espontánea tras la retirada del tratamiento. Sin embargo, algunos precisan corticoides favoreciendo la replicación viral como en los casos 1 y 3⁴.

Otras manifestaciones son las dermatológicas (12-33%), habiéndose demostrado que la frecuencia de lesiones cutáneas con la terapia combinada es mayor que si se utilizan ambos fármacos por separado. Los efectos adversos cutáneos se producen con mayor frecuencia entre 2 y 4 meses después de la terapia, manifestándose en forma de alopecia, exantema, prurito, sequedad y eritema en el punto de punción, entre otros⁸.

Según la etiología se clasifican en: primarias por la acción directa del virus en la piel; secundarias a la alteración de la respuesta inmunitaria, como consecuencia de la acción del virus en otros órganos con afectación cutánea (por ejemplo, tiroiditis autoinmune) o debido a la activación del sistema inmunitario por parte del interferón⁸.

El pioderma gangrenoso es un ejemplo de estas. Es idiopático en un 25-50%. Es poco usual que sea secundario a

fármacos⁸⁻¹⁰. Su patogenia es desconocida y pertenece al espectro de las dermatosis neutrofílicas. Es una lesión destructiva, caracterizada por un nódulo o pústula dolorosa que se rompe y forma una úlcera semejante al caso 2. Existen 4 variantes: ulceroso, pustuloso, ampolloso y vegetante. El diagnóstico es clínico, y la biopsia ayuda a descartar otros procesos. Los tratamientos son los corticoides orales y tópicos⁸.

En conclusión, con la mayor utilización de estos fármacos debemos tener especial vigilancia para detectar efectos secundarios menos frecuentes como los descritos anteriormente de forma precoz.

Bibliografía

1. Brjalín V, Salupere R, Tefanova V, Prikk K, Lapidus N, Jõeeste E. Sarcoidosis and chronic hepatitis C: A case report. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5816-20.
2. Arnaud P. The interferons: Pharmacology, mechanism of action, tolerance and side effects. *Rev Med Interne*. 2002;23:449-58.
3. Ruiz A, García-Bravo B, Camacho F. Eczema generalizado secundario a tratamiento combinado con interferón alfa-2a pegilado y ribavirina en un paciente con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:122-3.
4. Rodríguez R, Almagro M, Barja JM, Piñeyro F, Pérez-Varela L, del Pozo, et al. Subcutaneous Sarcoidosis during pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:230.417.
5. Ubiña E, Fernández R, Rivera JM, Navarro G, García A, Pérez F, et al. Sarcoidosis pulmonar asociada a interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:450-2.
6. Rembrandt A, Plaisance P, Bergmann JF, Mouly S. Development of sarcoidosis following completion of treatment for hepatitis C with pegylated interferon-2a and ribavirin: A case report and literature review. *Clin Med Res*. 2010;8:163-7.
7. Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Arch Dermatol*. 2005;141:865-8.
8. Jadali Z. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection and the effect of interferon therapy: A literature review. *Arch Iran Med*. 2012;15:43-8.
9. Mir-Bonafe JM, Blanco-Barrios S, Romo-Melgar A, Santos-Briz A, Fernandez-Lopez E. Localized pyoderma gangrenosum after interferon-alpha2b. *J Dermatol Case Rep*. 2012;3:98-9.
10. Yurci A, Guven K, Torun E, Gursay S, Baskol M, Akgun H, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:811-5.

Cristina Pisabarro Blanco^{a,*}, Begoña Álvarez Cuenllas^a, Cecilia Gutiérrez Torices^b, Pedro Linares Torres^a y Santiago Vivas Alegre^a

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de León, León, España

^b Servicio de Ginecología, Hospital de León, León, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crispisa@gmail.com (C. Pisabarro Blanco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2013.06.009>