

XXI CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Manejo de los efectos adversos del tratamiento antiviral en la hepatitis C crónica

J. García-Samaniego

Unidad de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos III. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública de extraordinaria magnitud y la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo occidental¹. En la actualidad se estima que la infección por VHC afecta al 1-2% de la población de los países desarrollados y es la primera indicación de trasplante hepático en Europa y Estados Unidos².

La respuesta al tratamiento de la hepatitis C ha evolucionado satisfactoriamente en los últimos años. La terapia actual de combinación con interferón pegilado y ribavirina permite alcanzar unas tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) del 55-60%, de acuerdo con los datos de 3 grandes estudios controlados que incluyeron a cerca de 4.000 pacientes con hepatitis C crónica³⁻⁵. Los resultados alcanzados con estas pautas han abierto nuevas expectativas para muchos pacientes y promovido actitudes terapéuticas más intervencionistas que contrastan con el «abstencionismo relativo» de hace apenas una década, motivado por los pobres porcentajes de respuesta alcanzados con el interferón convencional en monoterapia.

Aunque los interferones pegilados (peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2b) son significativamente más eficaces que sus respectivos homólogos convencionales y permiten una posología más sencilla y cómoda para el paciente, su perfil de efectos secundarios ha permanecido, con algunas excepciones que comentaremos más adelante, invariable, y en no pocas ocasiones su administración proboca una disminución de la calidad de vida del paciente. Por otro lado, los datos de los estudios clínicos aludidos anteriormente han demostrado que el cumplimiento del tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina se correlaciona muy estrecha-

mente con la tasa de curación^{3,6}. En uno de estos estudios, la tasa de RVS de los pacientes que habían alcanzado una respuesta viral precoz (disminución $\geq 2 \log$ en la cifra de ARN del VHC 3 meses después de iniciado el tratamiento) fue significativamente mayor entre quienes demostraron un buen cumplimiento terapéutico que en aquellos con menor adherencia al tratamiento (el 75 frente al 48%)³. Estas observaciones subrayan la importancia de diseñar estrategias para alentar el correcto cumplimiento de la medicación e incidir en el papel de los clínicos para que puedan llevarse a la práctica y evitar el abandono prematuro del tratamiento.

La hepatitis C es muy frecuente entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y de modo muy especial en países como España, donde la mayoría de los sujetos seropositivos tiene antecedentes de drogadicción intravenosa. Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad, la enfermedad hepática por VHC ha pasado a ser una de las principales causas de morbilidad en estos pacientes. Por esta razón, en los últimos años se ha generalizado la indicación de tratamiento de la hepatitis C en la población coinfecada por VIH. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH reciben sistemáticamente tratamiento antirretroviral, a menudo con 3 o 4 fármacos, y esta circunstancia puede influir negativamente en la tolerancia a la medicación contra el VHC. En esta revisión se repasarán el manejo de los principales efectos adversos del tratamiento combinado de la hepatitis C considerando también los específicos de la coinfección por VIH y VHC.

EFFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Como ya se ha mencionado, el IFN en monoterapia ha sido durante muchos años la terapia estándar para la hepatitis C. Aunque el tratamiento con IFN es en general bastante bien tolerado por los pacientes con infección por VHC, se ha descrito una amplia variedad de efectos adversos relacionados con su aplicación (tabla I). Como

Correspondencia: Dr. J. García-Samaniego Rey.
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: javiersamaniego@eresmas.net

TABLA I. Efectos secundarios del tratamiento con interferón alfa y ribavirina

Interferón	Ribavirina
Síndrome seudogripal	Anemia hemolítica
Astenia/anorexia	Trastornos digestivos
Alopecia	Hiperuricemias/gota
Leucocitopenia	Tos
Trombocitopenia	Prurito
Manifestaciones cutáneas	Teratogenicidad
Alteraciones psiquiátricas	
Hipotiroidismo e hipertiroidismo	
Fenómenos autoinmunitarios	
Neuropatía	
Retinopatía	
Inducción de autoanticuerpos	

la toxicidad del IFN depende de la dosis, su utilización en la pauta habitual de 3 MU 3 veces por semana, por lo general, no ocasiona efectos adversos graves que obliguen a la suspensión del fármaco⁷. La adición de ribavirina al tratamiento con IFN estándar no necesariamente redundaba en un aumento de la toxicidad o los efectos indeseables porque la toxicidad de la ribavirina es en general baja y obliga en pocas ocasiones a la suspensión del tratamiento. Por el contrario, sí son más frecuentes los ajustes (disminución) de la dosis por la aparición de anemia hemolítica, clínicamente significativa en el 15-25% de los pacientes⁸.

Síndrome seudogripal

El denominado síndrome seudogripal, *influenza-like* o simplemente *flu-like* consiste en el desarrollo de un cuadro clínico caracterizado por la aparición de fiebre o febrícula, escalofríos, artromialgias y cefalea que de forma típica ocurre pocas horas después de la inyección de la primera dosis de IFN o PEG-IFN. La sintomatología se controla habitualmente con la administración de ibuprofeno o paracetamol a las dosis habituales y, lo que es más importante, se puede atenuar con la administración de uno de esos analgésicos en el momento de inyectar el fármaco o 1-2 h después. Es recomendable instruir al paciente para que en la medida de lo posible se administre el PEG-IFN sin grandes oscilaciones horarias e informarle de la conveniencia de iniciar el tratamiento durante o cerca del fin de semana, al objeto de que los síntomas interfieran lo menos posible con su vida laboral.

La utilización de PEG-IFN parece reducir tanto el número como la gravedad de las manifestaciones del síndrome seudogripal. En los estudios de PEG-IFN- α 2a y ribavirina^{3,5} la incidencia de manifestaciones seudogripales fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que recibió este tratamiento frente a los que recibieron la combinación de IFN- α 2b y ribavirina. Estas diferencias no se observaron en el estudio de PEG-IFN- α 2b y ribavirina⁴ frente a la combinación de IFN estándar y ribavirina (tablas II y III). En la actualidad no se dispone de datos comparativos del perfil de seguridad de ambos PEG-IFN.

TABLA II. Efectos adversos de la terapia combinada con PEG-IFN- α 2a y ribavirina frente al tratamiento con IFN- α 2b y ribavirina

	PEG-IFN- α 2a+ribavirina (%)	IFN- α 2b+ribavirina (%)
Astenia	54	55
Cefalea	47	52
Fiebre*	43	56
Mialgia*	42	50
Escalofríos*	24	35
Insomnio	37	39
Náuseas	29	33
Alopecia	28	34
Irritabilidad	24	28
Artralgias	27	25
Anorexia	21	22
Dermatitis	21	18
Depresión*	22	30

*Ítems en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

TABLA III. Efectos adversos de la terapia combinada con PEG-IFN- α 2b y ribavirina frente al tratamiento con IFN- α 2b y ribavirina

	PEG-IFN- α 2b+ribavirina (%)	IFN- α 2B+ribavirina (%)
Astenia	64	60
Cefalea	62	58
Fiebre	46	33
Mialgia	56	50
Escalofríos	48	41
Insomnio	40	41
Náuseas	43	33
Alopecia	36	32
Irritabilidad	35	34
Artralgias	34	28
Anorexia	32	27
Depresión	31	34
Reacción local	58	36

EFFECTOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS

Anemia

Los efectos secundarios hematológicos son muy frecuentes en los pacientes que reciben tratamiento para la hepatitis C y representan una de las principales causas de interrupción del tratamiento o de modificación de dosis. Los IFN ejercen un efecto supresor de la hematopoyesis, pero la aparición de anemia relacionada con el IFN es rara⁹. Por el contrario, en todos los pacientes tratados con ribavirina se produce cierto grado de hemólisis dependiente de la dosis, que produce descensos en las cifras de hemoglobina de 2-3 g/dl, en promedio, cuando se supera la dosis de 800 mg/día. Aunque puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, la anemia típicamente ocurre en las primeras 4-8 semanas, es más frecuente y pronunciada en las mujeres y obliga a controlar frecuentemente los parámetros de la serie roja. El mecanismo por el que la ribavirina produce anemia no es del todo conocido, pero parece relacionarse con el estrés oxidativo de la membrana del hematíe y con la acumulación intraeritrocitaria de los metabolitos trifosfato de la ribavirina, que favorecen el desarrollo de hemólisis extravascular^{10,11}.

Algunos trabajos recientes¹²⁻¹⁴ han subrayado el beneficio terapéutico de su administración junto con eritropoyetina

en el tratamiento o la prevención de la anemia hemolítica inducida por ribavirina, pero se precisan más estudios, especialmente análisis de coste-eficacia, para establecer la indicación de su uso generalizado en estos pacientes. De acuerdo con lo publicado, los enfermos que reciben terapia coadyuvante con eritropoyetina presentan mayores concentraciones de hemoglobina, precisan menos ajustes en la pauta de ribavirina y en su gran mayoría consiguen mantener una dosis de ribavirina por encima de 800 mg/día, circunstancia que redunda en una mayor probabilidad de alcanzar RVS^{12,14}. Por lo tanto, la eritropoyetina podría reservarse para los casos de anemia grave que no responden a la disminución de la dosis de ribavirina y además presentan elevadas probabilidades de RVS. Aunque no existen dosis establecidas de eritropoyetina para el manejo de estos pacientes, la mayoría de los estudios clínicos han utilizado la dosis de 40.000 UI semanales por vía subcutánea. Si después de 4 semanas de tratamiento no se observan incrementos en los valores de hemoglobina, puede aumentarse la dosis hasta 60.000 UI. Por su parte, los pacientes con anemia hemolítica moderada (hemoglobina, 9-10,5 g/dl) pueden beneficiarse de la reducción de la dosis de ribavirina a 600 mg/día y de la progresiva reintroducción de dosis superiores con pautas escalonadas. En los pacientes coinfectados por VIH el riesgo de desarrollar anemia hemolítica se incrementa significativamente cuando el paciente recibe simultáneamente tratamiento con zidovudina, circunstancia que aconseja evitar la administración conjunta de ese fármaco con ribavirina¹⁵. Una última estrategia, todavía en período de investigación, es la utilización de viramidina, un profármaco de la ribavirina en fase III de desarrollo clínico. La viramidina, convertida en ribavirina mediante la acción de la adenosindeaminasa hepatocitaria, tiene menos afinidad por los hematíes y una toxicidad hematológica inferior a la de ribavirina, y en consecuencia produce un menor desarrollo de anemia. La eficacia de la viramidina en combinación con PEG-IFN en términos de RVS no es superior a la de la combinación estándar de PEG-IFN+ribavirina.

Leucocitopenia y trombocitopenia

La incidencia de neutropenia con la utilización de PEG-IFN es superior a la observada con el IFN convencional y con frecuencia obliga a ajustes en la dosis del fármaco^{3,5}. En los estudios de registro, la neutropenia fue la causa más frecuente de reducción de la dosis de PEG-IFN: el 20% de los pacientes tratados con PEG-IFN α 2a y el 18% de los tratados con PEG-IFN α 2b precisaron alguna reducción de dosis^{3,4}, pero rara vez constituye un motivo de suspensión del tratamiento. Al igual que ocurre con la anemia, el descenso en el recuento de neutrófilos tiene lugar en las primeras semanas de tratamiento, se estabiliza poco después y vuelve rápidamente a los valores basales una vez suspendido el fármaco³. La determinación periódica del recuento de neutrófilos es por lo tanto obligada en estos pacientes. De acuerdo con las recomendaciones

de la ficha técnica de ambos PEG-IFN, cuando las cifras de neutrófilos descienden por debajo de 750 células/ μ l debe disminuirse la dosis (p. ej., en el caso de PEG-IFN α 2a, de 180 μ g a 135 μ g/semana), pero hay que subrayar que los pacientes toleran bien valores de neutropenia leve y el riesgo de aparición de infecciones bacterianas es generalmente bajo (al menos en los pacientes sin cirrosis hepática), aun con cifras de neutrófilos entre 500 y 750/ μ l. La administración concomitante del factor estimulador de colonias de granulocitos (filgastrim, G-CSF) en casos de neutropenia grave (recuentos < 500/ μ l) ha demostrado eficacia en algunos estudios^{14,16,17}, especialmente en pacientes con recidiva de la infección por VHC después del trasplante hepático. El G-CSF se administra en dosis de 150-300 μ g 2 veces por semana y consigue la recuperación de la cifra de neutrófilos en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad son todavía insuficientes para recomendar su utilización sistemática en el manejo de la neutropenia asociada al tratamiento de la hepatitis C. La incidencia de trombocitopenia, si bien de nuevo es más elevada con PEG-IFN que con IFN estándar, rara vez representa un problema clínico relevante durante el tratamiento, especialmente en pacientes sin cirrosis, y no suele ser motivo de interrupción de la medicación³⁻⁵. En los pacientes cirróticos, se debe vigilar más estrechamente los valores de plaquetas, ya de por sí subóptimos. Por otro lado, se deben considerar otras causas de trombocitopenia, en especial la producida por mecanismo autoinmunitario, sobre todo en los pacientes infectados por VIH. En la actualidad no existe ningún tratamiento aprobado para la trombocitopenia relacionada con la hepatitis C, si bien datos preliminares con interleucina (IL) 11 indican que los agentes trombocitopoyéticos pueden tener cierta eficacia en estos pacientes. Además, se está investigando la utilidad de factores de crecimiento (agonistas de los receptores de la trombopoyetina) en pacientes trombocitopénicos candidatos a recibir tratamiento para la hepatitis C.

MANIFESTACIONES PSIQUEÁTRICAS

Los efectos secundarios psiqueáticos son frecuentes durante el tratamiento con IFN (pegilado o estándar) y se debe interrogar a todos los pacientes sobre una eventual patología psiqueática preexistente^{18,19}. Esto último es especialmente importante por la mayor incidencia de problemas psiqueáticos entre los pacientes con hepatitis C, quienes en muchos casos tienen antecedentes de drogadicción y/o consumo de alcohol. En aproximadamente un 20-40% de los pacientes tratados, el PEG-IFN puede producir manifestaciones clínicas de depresión (ansiedad, dificultad de concentración, apatía, trastornos del sueño, irritabilidad e incluso ideación suicida). En los estudios de registro se han comunicado tasas de depresión del 22 y el 30% con PEG-IFN α 2a y PEG-IFN α 2b, respectivamente^{3,4} (tablas II y III). La depresión puede alterar profundamente la calidad de vida del paciente y motivar la suspen-

sión del tratamiento. Es por ello que la detección precoz de muchos de los síntomas descritos –en ocasiones muy sutiles– es de especial relevancia y a la vez puede ser difícil para los clínicos no familiarizados con el manejo de las enfermedades psiquiátricas. Por ello, la correcta atención de estos pacientes puede requerir el concurso del psiquiatra. Además, hay indicios recientes de que la tasa de respuesta y el porcentaje de abandonos del tratamiento de la hepatitis C en pacientes de riesgo elevado (antecedentes de enfermedad psiquiátrica, historia de abuso de drogas, tratamientos de mantenimiento con metadona, etc.) son similares a los de bajo riesgo cuando reciben atención especializada²⁰. En un estudio muy reciente, Raison et al²⁰, mediante cuestionarios específicamente diseñados para la detección precoz de los síntomas de la depresión, han demostrado que la presencia de un trastorno depresivo previo no predispone a la depresión durante el tratamiento y que es posible detectar la aparición del cuadro depresivo varias semanas antes de la aparición del cortejo sintomático clásico de la depresión.

Los mecanismos por los que el IFN produce depresión se relacionan con una alteración de la homeostasis de los neurotransmisores y de la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) en el sistema nervioso central²¹. En este sentido, se ha señalado que el IFN reduce las concentraciones de serotonina y triptófano y promueve una alteración de la neurotransmisión serotoninérgica²². Por ello, una buena estrategia para el tratamiento farmacológico de los cuadros depresivos producidos por IFN es la utilización de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la paroxetina, la fluoxetina o el citalopram. Estos fármacos son útiles en el control de los síntomas, permiten en muchos casos completar el tratamiento de la hepatitis C y son una opción mejor que los antidepresivos tricíclicos clásicos, que en muchos casos producen una sedación excesiva. En un estudio reciente se ha demostrado la utilidad de la administración de citalopram, en dosis de 20 mg/día desde 2 semanas antes del inicio del tratamiento con PEG-IFN, en la reducción de la incidencia de depresión mayor en comparación con la observada en un grupo control que no recibió tratamiento antidepresivo profiláctico (el 14 frente al 64%)²³.

TRASTORNOS TIROIDEOS

El tratamiento con IFN puede producir alteraciones tiroideas. Aproximadamente un 3-4% de los pacientes tratados puede desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo y los anticuerpos antitiroideos (antimicrosomas y antitiroglobulínicos) pueden estar presentes hasta en un 30% de los pacientes (mayoritariamente mujeres) con hepatitis C crónica²⁴. La presencia de estos anticuerpos predice en muchos casos el riesgo de desarrollar tiroiditis autoinmunitaria y su detección junto a la de la tirotropina debe formar parte de la evaluación rutinaria de los pacientes antes de comenzar el tratamiento con PEG-IFN y ribavirina. Una vez iniciado éste, se debe realizar una evaluación de la función tiroidea cada 3-4 meses hasta su finalización. El diagnóstico de hipotiroidismo durante el período tera-

péutico no representa una indicación para su interrupción, especialmente si el paciente presenta criterios favorables de respuesta y se beneficia de la terapia de sustitución esta hormona tiroidea. Aunque en más de la mitad de los pacientes el hipotiroidismo es transitorio, en ocasiones la disfunción tiroidea inducida por el IFN no es reversible y se han descrito casos de tiroiditis crónica en pacientes que reciben tratamiento para la hepatitis C²⁵.

El desarrollo de hipertiroidismo es menos frecuente y en ocasiones precede al hipotiroidismo durante la evolución de una tiroiditis autoinmune. El hipertiroidismo puede requerir la suspensión del tratamiento antiviral, especialmente ante cuadros clínicos de enfermedad de Graves-Basedow con oftalmopatía.

ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas constituyen también un motivo frecuente de consulta de los pacientes que reciben tratamiento con IFN. La sequedad de la piel, el prurito y los eritemas locales en el punto de la inyección son frecuentes cuando se utiliza PEG-IFN³⁻⁵. Se debe advertir a los pacientes de la posibilidad de esas reacciones y de las medidas que deben adoptar en cada caso: variar el punto de inyección, utilizar frecuentemente cremas hidratantes, evitar la exposición al sol, etc. La caída de cabello es asimismo un efecto adverso del IFN bien conocido, que en ocasiones puede incrementarse si la ribavirina induce anemia. Por último, se han descrito dermatitis graves y reactivaciones de psoriasis que requieren la suspensión inmediata del tratamiento.

MISCELÁNEA

Se han comunicado otros efectos adversos mucho menos frecuentes relacionados con el uso de IFN y ribavirina, la mayoría anecdóticos. En la tabla IV se recogen algunos de ellos.

EFECTOS ADVERSOS ESPECÍFICOS DE LA COINFECCIÓN POR VIH Y VHC

Todos los efectos secundarios mencionados hasta ahora pueden aparecer en los pacientes coinfectados y su manejo no difiere del realizado en sujetos sin infección por VIH. Pero además, los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento para la hepatitis C pueden presentar manifestaciones adversas características, bien como resultado de interacciones farmacológicas con los fármacos anti-VIH, bien por efecto de la inmunosupresión. Estas reacciones se pueden clasificar en: a) interacciones con la terapia antirretroviral; b) toxicidad mitocondrial, y c) disminución de los linfocitos CD4+.

Interacciones con la terapia antirretroviral

Se sabe bien, por estudios *in vitro*, que la ribavirina puede contrarrestar el efecto de los análogos de nucleósido inhibidores de la transcriptasa reversa (ART) como la zidovu-

TABLA IV. Efectos secundarios menos comunes del tratamiento con interferón y ribavirina

Autoinmunitarios
Diabetes tipo 1
Enfermedad de Addison
Enfermedad celiaca
Trombocitopenia idiopática
Miastenia grave
Hepatitis autoinmunitaria
Pulmonares
Neumonitis intersticial
Bronquiolitis obliterante
Sarcoidosis
Oculares
Hemorragia retiniana
Disminución de la agudeza visual
Exudados algodonosos
Trombosis de la vena retiniana
Dermatológicos
Fotosensibilidad
Eritema cutáneo intenso
Psoriasis
Cardiovasculares
Arritmias
Insuficiencia cardíaca congestiva
Infarto agudo de miocardio
Angina
Isquemia transitoria
Síncope
Otros
Insuficiencia renal aguda
Exacerbación de la hepatitis
Formación de abscesos locales

dina, estavudina (d4T), zalcitabina (ddC) y lamivudina (3TC)²⁶. El mecanismo de este efecto antagonista reside en que la ribavirina, a través de la inhibición de la timidin cinasa, disminuye la fosforilación de estos nucleósidos. Sin embargo, los estudios clínicos realizados hasta la fecha parecen haber restado trascendencia a esta interacción, porque no se ha observado una disminución de la eficacia del tratamiento antirretroviral ni elevaciones de la carga viral cuando estos fármacos se administran conjuntamente con ribavirina¹⁵. A pesar de todo, y como se ha mencionado anteriormente, debe evitarse en la medida de lo posible la asociación zidovudina y ribavirina, debido al riesgo aumentado de que se desarrolle anemia hemolítica, y en caso contrario, hay que vigilar estrechamente los valores de hemoglobina en estos pacientes.

Por otro lado, la ribavirina incrementa la fosforilación de la didanosina, lo que potencia su actividad y disminuye también su umbral de toxicidad²⁷. Ello puede incrementar el riesgo de que se produzca una pancreatitis¹⁵. Además, la administración conjunta de didanosina y ribavirina favorece la inhibición de la gammapolimerasa del ADN mitocondrial y el desarrollo de toxicidad mitocondrial²⁸. Por último, no se han descrito interacciones entre la ribavirina y los inhibidores de la ART no nucleósidos (efavirenz, nevirapina) o con los inhibidores de la proteasa.

Toxicidad mitocondrial

Los análogos de nucleósido tienen un efecto inhibitorio de las polimerasas del ADN mitocondrial. Su administración conjunta con otro análogo como la ribavirina puede

desencadenar un síndrome de depleción del ADN mitocondrial, con el desarrollo de acidosis láctica que puede comprometer gravemente la vida del paciente. La acidosis láctica es una complicación rara pero muchas veces de evolución fatal. Los análogos de nucleósido más frecuentemente implicados en el desarrollo de toxicidad mitocondrial son la didanosina y en menor medida la estavudina. Por esta razón, se debe evitar el uso concomitante de didanosina y estavudina con ribavirina. Además, se han comunicado episodios de descompensación hepática, en ocasiones mortales, en pacientes cirróticos tratados conjuntamente con esos fármacos^{29,30}.

Disminución de los linfocitos CD4+

La administración de IFN tanto estándar como pegilado puede ocasionar una disminución de la cifra absoluta de linfocitos CD4+ en suero que en general no afecta al porcentaje ni al cociente de linfocitos CD4/CD8. El descenso es reversible en la mayoría de los casos después de la finalización del tratamiento³¹. Hay que buscar las causas de esta disminución de los linfocitos CD4 en la linfocitopenia que con frecuencia el IFN produce y en una redistribución de esas células del compartimento vascular al tisular más que en un aumento de la replicación del VIH^{31,32}. De hecho, la viremia por VIH no sufre modificaciones en los pacientes que reciben tratamiento con IFN, e incluso este fármaco puede producir descensos de 0,5-1 log en la carga viral del VIH cuando se utiliza en dosis elevadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Tapias J, Barrera J, Costa, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-alcoholic liver disease. Ann Intern Med. 1990;112:921-9.
2. Di Bisceglie A. Hepatitis C. Lancet 1998; 351: 351-5.
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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Renault P, Hoofnagle J. Side effects of alfa-interferon. Semin Liver Dis. 1989;9:273-7.
8. Fried M. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. Hepatology. 2002;36:S237-44.
9. 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.
10. Van Vlierberghe H, Delanghe J, De Vos M, et al. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. J Hepatol. 2001;34: 911-6.
11. 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.

12. 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.
13. Afshar 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.
14. 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.
15. 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.
16. Shiffman M, Hofmann C, Luketic V, et al. Use of granulocyte macrophage colony stimulating factor alone or in combination with interferon alfa-2b for treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998;28:382-9.
17. 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.
18. Dieperink E, Willenbring M, Ho S. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*. 2000;157:867-76.
19. Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, et al. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*. 2000;31:1207-11.
20. Raison C, Borisov A, Broadwell, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:41-8.
21. 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.
22. Bonacorso S, Marino V, Puzella A, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:86-90.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280.
29. 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.
30. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1806-9.
31. Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, et al. CD4+ T-lymphocytopenia in HIV-infected patients receiving interferon therapy for chronic hepatitis C. *AIDS*. 1994;8:1621-2.
32. Soriano V, Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 1999;13:539-46.