

**Puntos clave**

El tratamiento actual de la hepatitis C crónica mediante interferón pegilado y ribavirina se consiguen respuestas en más del 50% de los pacientes con genotipo 1 y en el 80% de los genotipos 2 y 3.

Los porcentajes de respuesta aumentan de forma considerable en los pacientes que realizan el tratamiento a dosis completas durante la totalidad del tiempo prescrito y, por el contrario, disminuyen de forma drástica cuando no se administra la dosis suficiente.

El tratamiento antiviral puede producir múltiples efectos secundarios que afectan en grado mayor o menor a la práctica totalidad de los pacientes.

La aparición de efectos secundarios constituye la causa más frecuente de disminución de dosis y/o de retirada del tratamiento.

El conocimiento de la posible aparición de efectos secundarios por parte del paciente y su tratamiento correcto resultan fundamentales para mantener el tratamiento a las dosis que permitan alcanzar su máxima eficacia.

Hepatitis C crónica

Manejo de los efectos adversos del tratamiento

RICARD SOLÀ LAMOGLIA

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar. IMIM. Barcelona. España.

Con el tratamiento actual de la hepatitis C crónica mediante interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina (RBV), se consiguen respuestas en más del 50% de los pacientes con genotipo 1 y del 80% en genotipos 2 y 3¹⁻³. Estos porcentajes aumentan si se mantienen las dosis de ambos fármacos y disminuyen si se administran dosis inferiores al 80% de las prescritas⁴⁻⁶. El motivo más importante por el que se disminuyen las dosis de los fármacos o se interrumpe su administración es, sin lugar a dudas, la aparición de efectos secundarios (tabla 1). El conocimiento de su posible aparición por parte del paciente y su tratamiento correcto resultan fundamentales para mantener el tratamiento a las dosis que permitan alcanzar su máxima eficacia.

Fatiga y síndrome seudogripal

La fatiga es uno de los efectos secundarios más comunes en los pacientes con hepatitis C que reciben tratamiento antiviral y, por otra parte, el síntoma más frecuente de esta enfermedad⁷. Su tratamiento es difícil, ya que, por lo general, no mejora con el descanso. Deben aconsejarse una hidratación correcta, actividades relajantes y ejercicio suave. Cuando la fatiga es muy intensa, deben descartarse otras causas, como anemia, trastornos tiroideos, depresión o alteraciones de la glucemia.

El síndrome seudogripal (*flu-like*) es otro de los efectos más comunes (> 60%)^{2,8}. Entre sus manifestaciones destacan fiebre, artralgias, cefalea, dolor muscular y náuseas. Debe recomendarse una abundante ingesta de agua (15-20 vasos al día), realizar ejercicio suave y, en la medida de lo posible, la colocación de compresas calien-

tes en las zonas más sensibles y los masajes. De igual forma, el tratamiento con paracetamol (500 mg/8 h) resulta útil en la mayoría de los casos. En pacientes en que predomina el dolor articular y muscular pueden recomendarse antiinflamatorios no esteroideos, como ibuprofeno (800-1.200 mg/24 h), los cuales deben evitarse en casos de enfermedad hepática avanzada.

Trastornos digestivos

Aunque con menor frecuencia, pueden aparecer trastornos digestivos, como náuseas, vómitos o diarrea, que generalmente se asocian con la ingesta de RBV. En estos casos, debe recomendarse la toma de la RBV coincidiendo con las comidas, variando el intervalo de dosificación, aunque con igual dosis total diaria. Son aconsejables las comidas poco copiosas y frecuentes con abundantes líquidos y tratamiento sintomático con antisecretores o antieméticos. En pacientes con anorexia intensa, en muchas ocasiones relacionada con las náuseas, debe garantizarse un aporte calórico suficiente con el fin de mantener un peso adecuado durante el tratamiento.

Trastornos psiquiátricos

El tratamiento con IFN se ha asociado con múltiples trastornos psiquiátricos, como tristeza, incapacidad de sentir placer, ansiedad, irritabilidad, falta de concentración, insomnio o depresión, la cual en el caso del PEG-IFN aparece en un 20-30% de los casos^{1,2} y constituye la causa más común de discontinuación del

Lectura rápida



El conocimiento de la aparición de efectos secundarios por parte del paciente y su tratamiento con un planteamiento multidisciplinario resultan imprescindibles y evitan, en muchos casos, el abandono del tratamiento o su realización con dosis insuficientes.

La fatiga y el síndrome seudogripal afectan a más del 60% de los pacientes tratados con interferón (IFN) pegilado y ribavirina. El paciente debe conocer su posible aparición antes de iniciar el tratamiento. Mejora con ingesta abundante de líquidos, ejercicio suave y tratamiento con paracetamol.

El tratamiento con IFN puede producir múltiples efectos psiquiátricos, que van del insomnio, la irritabilidad y la ansiedad, hasta la depresión. Su detección temprana permite su correcto tratamiento sin abandonar el tratamiento antiviral.

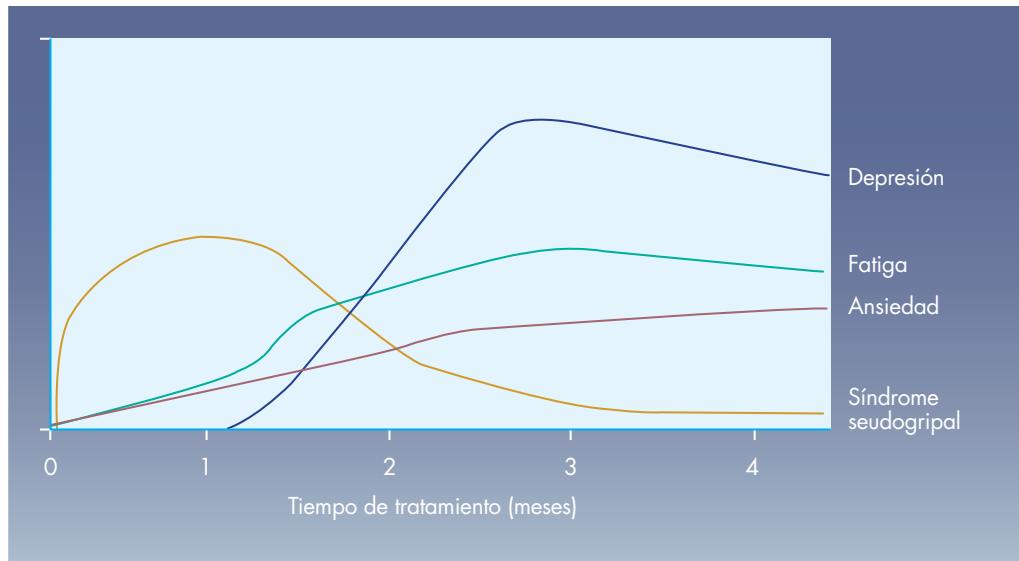


Figura 1. Efectos adversos psiquiátricos asociados al tratamiento de la hepatitis C.

Tabla 1. Efectos secundarios del tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado (PEG-IFN) y ribavirina en los estudios de registro

Efectos adversos	PEG-IFN alfa-2a (%)	PEG-IFN alfa-2b (%)
Hematológicos		
Anemia	22	9
Neutropenia	20	18
Plaquetopenia	4	-
Síndrome seudogripal,		
Fatiga/astenia	54	64
Fiebre	43	46
Cefalea	47	62
Escalofríos	24	48
Descenso peso	-	29
Artralgia	27	34
Mialgia	42	56
Digestivos		
Anorexia	21	32
Náuseas	29	43
Vómitos	-	14
Diarrea	-	22
Psiquiátricos		
Dificultad concentración	-	17
Irritabilidad/ansiedad/nerviosismo	24	35
Insomnio	37	40
Depresión	22	31
Respiratorios		
Disnea	-	26
Tos	-	17
Dermatológicos		
Alopecia	28	36
Prurito	22	29
Erupción cutánea	21	24
Piel seca	-	24
Reacción zona inyección	-	58

tratamiento⁹⁻¹¹ (fig. 1). Hasta hace poco tiempo, el antecedente de depresión se consideraba una contraindicación formal del tratamiento con IFN¹²⁻¹⁵. Los mecanismos por los que se desarrolla la depresión parecen estar relacionados con un descenso de la serotonina y un aumento de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1, IL-6, TNF alfa)¹⁶. Sin embargo, no puede descartarse algún tipo de acción del virus C en el sistema nervioso central¹⁷⁻²⁰, ya que la incidencia de depresión en pacientes con virus B tratados con IFN se sitúa sólo entre el 1 y el 4%²¹⁻²⁵. La detección de síntomas psiquiátricos puede hacerse mediante un interrogatorio correcto o con instrumentos diseñados para este fin. Resulta útil interrogar al paciente utilizando los criterios de depresión DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición) o bien usar un test como el PHQ (Patient-Health-Questionnaire for current psychiatric disorders) o el HADS (Hospital Anxiety-Depression Scale)²⁶⁻²⁹. Si se detecta el trastorno, es recomendable una visita rápida por un psiquiatra e iniciar cuanto antes tratamiento antidepresivo con inhibidores de la recaptación de serotonina, como paroxetina, fluoxetina, escitalopram o sertralina. Algunos pacientes con síntomas compatibles con ansiedad mejoran con ansiolíticos suaves como el alprazolam a dosis de 0,25 mg 2-3 veces al día.

Trastornos hematológicos

El tratamiento de la hepatitis C con IFN y RBV determina en la mayoría de pacientes, aunque con diferente intensidad, un descenso

de los valores de hematíes, leucocitos y/o plaquetas las cuales constituyen la causa más frecuente de reducción de dosis y de interrupción del tratamiento.

Anemia

La anemia tiene un componente mixto, hemolítico por acción de la RBV y por supresión de la hematopoyesis secundaria al IFN³⁰. En general, aparece un descenso medio de los valores de hemoglobina (Hb) ≥ 2 g que puede ser mayor en mujeres y provoca o empeora la fatiga. Además, en pacientes con cardiopatía isquémica o con enfermedades cardiovasculares, constituye un grave riesgo vital. Por otra parte, como la RBV se elimina por vía renal, sus valores aumentan en la insuficiencia renal condicionando un grado mayor de anemia³¹.

La anemia secundaria a la RBV depende de la dosis, por lo que hasta hace poco su tratamiento se ha basado de forma casi exclusiva en la reducción de ésta. La ficha técnica de la RBV recomienda disminuir la dosis a 600 mg/día a partir de 10 g/l de Hb y la suspensión del tratamiento a los 8,5 g/l. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la importancia de la dosis de RBV en la posibilidad de obtención de la respuesta^{32,33}, por lo que parece razonable buscar medidas alternativas que nos permitan controlar la anemia sin disminuir la dosis. La administración de eritropoyetina recombinante humana (EPO) a dosis de 40.000 U/semana corrige la anemia y evita la reducción de la dosis, mejora la calidad de vida de los pacientes y, a pesar de su elevado coste económico, su uso resulta coste-efectivo³⁴⁻³⁷. En conclusión, es importante mantener la dosis óptima de RBV para conseguir la máxima respuesta, por lo que sí es preciso disminuir la dosis, es recomendable hacerlo en pequeños decrementos de 200 mg. En casos en que el paciente presente síntomas de anemia, tenga riesgo cardiovascular o se haya alcanzado un nivel muy bajo de Hb (8,5 mg/dl), debe plantearse el uso de EPO.

Neutropenia

La neutropenia secundaria a la disminución de la eritropoyesis que determina el IFN aparece con más frecuencia si hay neutropenia basal (< 2.900 células/ μl) y en cirróticos^{38,39}. Es importante tener en cuenta que el descenso de neutrófilos es mayor durante las 24 h que siguen a la administración del IFN, y posteriormente se estabiliza. A pesar de que la neutropenia fue el motivo más frecuente de disminución de la dosis de PEG-IFN en los estudios de registro^{1,2}, su trascendencia clínica es escasa, sin comportar, en general, un riesgo mayor de infección^{39,40}. Se recomienda disminuir la dosis de PEG-IFN, si el valor de neutrófilos desciende a

750 células/ μl , y discontinuarlo a partir de 500 células/ μl . Puede tratarse mediante factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a dosis de 150-300 μg 2 veces por semana³⁸, lo cual es especialmente útil en pacientes trasplantados en tratamiento antiviral⁴¹.

Trombocitopenia

La trombocitopenia aparece también por la acción supresora medular del IFN y determina descensos en los valores de plaquetas de un 10-50%, hecho que generalmente no tiene trascendencia clínica y no da lugar a fenómenos hemorrágicos, ni siquiera en pacientes cirróticos. Aunque la ficha técnica del PEG-IFN recomienda una disminución de dosis a partir de 80.000 células/ μl , en la práctica clínica no se disminuye hasta 50.000 células/ μl . En situaciones de plaquetopenia grave de instauración brusca, en especial en pacientes con coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana, es recomendable descartar un posible origen autoinmunitario. El Eltrombopag®, un agonista de los receptores de la trombopoyetina, se halla actualmente en fase de desarrollo en esta indicación.

Trastornos cutáneos

Los trastornos cutáneos más frecuentes son la erupción cutánea y la alopecia. La erupción cutánea se ha relacionado con la dosis de RBV y puede ser localizada o generalizada, macular, papular o vesicular. Puede producir prurito, urticaria o incluso en raras ocasiones un exantema relacionado con la exposición solar. Son recomendables una correcta hidratación, paños fríos y el tratamiento con fármacos antihistamínicos. La alopecia es relativamente poco común (11%) aunque es bien conocida y temida por los pacientes a la hora de iniciar el tratamiento. El IFN produce fragilidad capilar pasajera que puede acompañarse o no de caída del cabello. Es recomendable que el paciente conozca su carácter reversible antes de iniciar el tratamiento, así como disminuir la manipulación y la fricción del cabello.

Trastornos endocrinos

Las alteraciones tiroideas, hipotiroidismo o hiperertiroidismo, aparecen en un 3-4% de los pacientes, por lo que es aconsejable realizar determinaciones de los valores de hormona tirotrópica antes y cada 3 meses durante el tratamiento⁴²⁻⁴³. En caso de aparición de hipotiroidismo, no debe interrumpirse el tratamiento antiviral, siendo suficiente con realizar tratamiento hormonal sustitutivo. Por el contrario, si el pacien-

Lectura rápida



La anemia hemolítica que ocasiona la ribavirina constituye la primera causa de reducción de dosis del fármaco, lo que conlleva una disminución importante de la eficacia del tratamiento. La anemia debe tratarse tomando en consideración el riesgo cardiovascular del paciente. La administración de eritropoyetina permite mejorar la anemia sin disminuir la dosis de los fármacos antivirales.

La neutropenia y la plaquetopenia asociadas al tratamiento con IFN tienen generalmente un significado clínico escaso. Es recomendable el uso de factores estimulantes de colonias en pacientes que alcanzan valores de 500-750 células/ μl .

Es recomendable realizar controles seriados de los valores de hormona tirotrópica durante el tratamiento ante la posibilidad de aparición de hipotiroidismo o hiperertiroidismo. En estos casos es recomendable el control inmediato por un endocrinólogo.



Bibliografía recomendada

Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C. Gastroenterol Hepatol. 2006;29(Extra 2).

Documento de consenso sobre tratamiento de las hepatitis víricas crónicas (B y C) de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Incluye las recomendaciones del panel de expertos y las revisiones de cada tema por diferentes expertos.

Pec-Radosavljevic M, Wichlas M, Homonick-Kraml M, Kreil A, Hefer H, Lessner W. Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon. Gastroenterology. 2002;123:141-81.

Estudio que analiza los efectos del tratamiento con interferón (IFN) convencional o pegilado e IFN y ribavirina sobre los parámetros hematológicos.

Si se desarrolla hipertiroidismo, debe consultarse inmediatamente al endocrinólogo y plantear si es preciso suspender el tratamiento. En determinados pacientes, el trastorno endocrino es irreversible y persiste una vez finalizado el tratamiento con IFN⁴⁴. Otros trastornos endocrinos que pueden aparecer son la diabetes mellitus y la enfermedad de Addison. Se han descrito casos de diabetes mellitus tipo 1 que parecen estar también relacionados con fenómenos de autoinmunidad.

Otros efectos secundarios

En los últimos años, se ha descrito un número importante de efectos adversos raros o muy raros en relación con el tratamiento de la hepatitis C con IFN y RBV. Entre ellos, pueden citarse trastornos oftalmológicos, pulmonares, cardiovasculares, renales, digestivos, que en muchos casos parecen tener origen autoinmunitario. Creemos interesante señalar que, según un estudio reciente⁴⁴, el tratamiento produce una retinopatía en el 15% de los casos. Este dato que resulta sorprendente puede resultar más creíble al considerar que la mencionada retinopatía no determina, en la mayoría de los casos, trastorno alguno de la agudeza visual y, por lo tanto, es asintomática.

Bibliografía



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R, 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.
2. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002;347:975-82.
3. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Int Med. 2004;140:346-55.
4. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Pownard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2002;123:1061-9.
5. Raptopoulou M, Tsantoulas D, Vafadi I, Ketikoglou I, Paraskevas E, Vassiliadis T, et al. The effect of adherence to therapy on sustained response in daily or three times a week interferon alpha-2b plus ribavirin treatment of naïve and nonresponder chronic hepatitis C patients. J Viral Hep. 2005;12:91-5.
6. Sola R, Galeras JA, Montoliu S, Tural C, Force L, Torra S, et al. Poor response to hepatitis C virus (HCV) therapy in HIV- and HCV-coinfected patients is not due to lower adherence to treatment. AIDS Res Hum Retroviruses. 2006;22:393-400.
7. Pownard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezaillies MH, Mercadier A, et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2002;9:295-303.
8. Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. Am J Gastroenterol. 2006;101:2360-78.
9. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis International Therapy Group. N Engl J Med. 1998;339:1485-92.
10. Pownard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau K, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet. 1998;352:1426-32.
11. Zidilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala Ja, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alpha and depression. Hepatology. 2000;31:1207-11.
12. Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. Psychosomatics. 2003;44:104-12.
13. Capuron L, Ravaud A. Prediction of the depressive effects of interferon alfa therapy by the patient's initial affective state. N Engl J Med. 1999;340:1370.
14. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Lauring J, Kling MA, Hill J. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. Mol Psychiatry. 2002;7:942-7.
15. Van Thiel DH, Friedlander L, De Maria N, Molloy PJ, Kania RJ, Colantoni A. Treatment of chronic hepatitis C in individuals with pre-existing or confounding neuropsychiatric disease. Hepatogastroenterology. 1998;45:328-30.
16. Cai W, Khaoustov V, Xie Q, Pan T, Le W, Yoffe B. Interferon-alfa induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. J Hepatol. 2005;42:880-7.
17. McDonald EM, Mann AH, Thomas HC. Interferons as mediators of psychiatric morbidity. An investigation in a trial of recombinant alpha-interferon in hepatitis-B carriers. Lancet. 1987;2:1175-8.
18. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. Psychosomatics. 2000;41:377-84.
19. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. CNS Drugs. 2005;19:105-23.
20. Loftis JM, Matthews AM, Hauser P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. Drugs. 2006;66:155-74.
21. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology. 2001;121:101-9.
22. Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. Hepatology. 2003;37:756-63.
23. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med. 2004;351:1206-17.
24. Janssen HL, Van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, et al; HBV 99-01 Study Group, Rotterdam Foundation for Liver Research. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet. 2005;365:123-9.
25. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Revision IV-TR. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc; 2000.
26. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ-primary care study. JAMA. 1999;282:1737-44.
27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:361-70.
28. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinze Peter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2005;42:793-8.
29. Castellví P, Díez-Quevedo C, Miquel M, Navinés R, Soler A, Giménez MD, et al. Incidence and predictive factors of psychiatric disorders before and during treatment of chronic hepatitis C with Pegylated Interferon alpha-2a and Ribavirin: a prospective study. J Hepatol. 2006;44(Suppl 2):211.



30. ● Pec-Radosavljevic M, Wichlas M, Homonick-Kraml M, Kreil A, Hefer H, Lesser W. Rapid suppression of hematopoiesis by Standard or Pegylated interferon. *Gastroenterology*. 2002;123:141-81.
31. Van Vlierberghe H, Delanghe J, De Vos M, Lerox-Roel G. Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol*. 2001;34:911-6.
32. Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M, Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;62:699-709.
33. ● Reddy KJ, Schiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannnis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peg-interferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:124-9.
34. Dieterich DT, Wasserman R, Bräu N, Hassanein TI, Bini EJ, Bowers PJ, 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.
35. Pockros PJ, Schiffman ML, Schiff ER, Sulkowski MS, Younossi Z, Dieterich DT, et al. Epoetin alfa improves quality of life in anemic HCV-infected patients receiving combination therapy. *Hepatology*. 2004;40:1450-8.
36. Afshai NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Schiffman ML, Sulkowski MS, et al. Epoetin Alfa Maintains Ribavirin Dose in HCV-Infected Patients: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2004;126:1302-11.
37. Del Rio RA, Post AB, Singer ME. Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology*. 2006;44:1598-606.
38. Lebray P, Nalpas B, Vallet-Pichard A, Broissand C, Sobesky R, Serpaggi J, et al. The impact of haematopoietic growth factors on the management and efficacy of antiviral treatment in patients with hepatitis C virus. *Antivir Ther*. 2005;10:769-76.
39. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med*. 2000;343:1673-80.
40. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36:1273-9.
41. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, 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.
42. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:917-29.
43. Huang MJ, Tsai SL, Huang BY, Sheen IS, Yeh CT, Liaw YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:503-9.
44. Russo MW, Fried MW. Side effects of therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003;124:1711-9.

Bibliografía recomendada

Reddy KJ, Schiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannnis S, Hamzeh FM, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peg-interferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:124-9.

Analisis del impacto de las reducciones de dosis de ribavirina (RBV) en la tasa de respuesta viral del tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y RBV.

Yee HS, Currie SL, Darling JM, Wright TL. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2360-78.

Recomendaciones sobre el tratamiento de la hepatitis C realizado por el Departamento de Veteranos de Estados Unidos. Incluye consideraciones prácticas sobre el tratamiento de los diferentes efectos secundarios.