

Efectos secundarios del tratamiento con interferón y ribavirina

Mercè Roget

Servicio de Medicina
Interna
Consorti Sanitari
de Terrassa

Resumen

La hepatitis crónica C es la principal causa de enfermedad crónica hepática, incluyendo cirrosis hepática y cáncer, así como la principal indicación de trasplante hepático. El tratamiento actual es la administración combinada de Interferón y ribavirina, sin embargo, entre un 5-10% de los pacientes que realizan el tratamiento presentan una serie de efectos secundarios y reacciones adversas de diferente intensidad y gravedad: síntomas generales (cefálea, astenia, anorexia, pérdida de peso,...), alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia), síntomas digestivos (náuseas, vómitos, diarreas), síntomas a nivel músculo-esquelético, cardiovascular, endocrinológico (diabetes, hipotiroidismo, hipertiroidismo,...) y neuropsiquiátrico (irritabilidad, insomnio, depresión...). La repercusión sobre el paciente y sobre el cumplimiento del tratamiento es importante, puesto que en un 19% de los casos obliga a abandonar la medicación y en un 42% es necesario reducir la dosis para poder finalizarlo. Independientemente de la causa, una adherencia pobre al tratamiento influirá en la obtención de una respuesta viral sostenida.

Es pues imprescindible una valoración previa del paciente a tratar, deberemos considerar la existencia de factores modificables -consumo de alcohol y drogas-; un seguimiento estrecho del paciente durante el tratamiento, permitirá detectar y tratar los efectos secundarios que sucedan y que influyen en la adherencia al tratamiento.

Palabras clave: Hepatitis crónica C. Interferón y Ribavirina. Efectos secundarios.

Summary

Chronic HCV infection is the leading cause of chronic liver disease, including cirrhosis and cancer, and the most common indication for liver transplantation. Recently, the combination of peginterferon plus ribavirin is the treatment of choice, nevertheless between 5-10% of them will refer unpleasant side effects and adverse events during treatment, such as general symptoms (headache, asthenia, anorexia, weight loss), hematologic disorders (anemia, neutropenia, thrombocytopenia), gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea), musculoskeletal symptoms, cardiovascular symptoms, endocrinologic diseases (diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism) and neu-

ropsychiatric symptoms (irritability, insomnia, depression). Overall, untoward side effects cause 19% of patients to discontinue combination therapy and 42% of patients to reduce their doses of both agents. Regardless of the reason, poor adherence to therapy results in inferior sustained virological response rate.

Then, it will be very important a complete evaluation of the patient to treat, looking for substance or alcohol abuse or dependence. It's necessary to closely follow patients during treatment in order to detect and to treat side effects that appear and interfere with treatment adherence, resulting in inferior sustained viral response rate.

Key words: Chronic HCV infection. Interferon and Ribavirin. Side effects.

La hepatitis crónica C es la principal causa de enfermedad crónica hepática, incluyendo cirrosis hepática y cáncer, así como la principal indicación de trasplante hepático¹.

Aproximadamente 170.000.000 personas están crónicamente infectadas por el virus de la hepatitis C. La incidencia en EEUU y Europa Occidental oscila entre un 1% y 2,4%^{2,3}.

El interferón alfa (IFN-alfa) fue el primer tratamiento efectivo utilizado, sin embargo, no fue hasta principios de 1990 en que la administración combinada de interferón y ribavirina mejoró de forma importante los resultados obtenidos hasta el momento, consiguiendo aumentar la respuesta viral sostenida (RVS, PCR-VHC negativa 6 meses después de finalizar el tratamiento) de un 10% a un 40%^{4,5}.

En la actualidad, gracias a la utilización de las formas pegiladas del interferón, se ha conseguido mejorar la RVS, que es de un 55% independientemente de la forma pegilada que se utilice⁶⁻⁸. Manns⁶, Fried⁷ y Hadziyannis⁸ ponen de relieve la importancia que tiene la administración de ribavirina ajustada al peso, la adherencia al tratamiento, así como la duración del mismo de cara a conseguir una RVS.

Correspondencia:

Mercè Roget

Servicio de Medicina Interna
Consorti Sanitari
de Terrassa

Ctra. Torrebónica, s/n

08227 Terrassa. Barcelona

E-mail:

sminterna@csdt.es

Existen dos factores que influirán en la obtención de una respuesta viral sostenida:

Por una parte entre un 5% y un 10% de los pacientes que realizan el tratamiento presentan una serie de reacciones adversas y/o efectos secundarios en el curso del mismo. Éstas, son muy variadas y de diferente intensidad y gravedad. Los pacientes refieren: cuadro pseudogripal, parestesias, alteraciones en la menstruación, tos irritativa, alteración del gusto, hipotiroidismo, visión borrosa, agitación, nerviosismo, síncope, somnolencia... La repercusión sobre el paciente y sobre el cumplimiento del tratamiento llega a ser lo suficiente importante, hasta el punto que en un 19% de los casos obliga a abandonar la medicación 1 y en un 42% de los casos es necesario reducir la dosis, tanto de Peginterferón como de ribavirina para poder finalizar el tratamiento⁶⁻⁸.

Algunos de los efectos secundarios se producen durante las primeras semanas y son autolimitados, por este motivo deberemos estar especialmente sensibilizados para detectarlos, controlarlos y así poder seguir realizando el tratamiento con interferón y ribavirina.

El segundo punto a tener en cuenta, es el hecho de que los pacientes con hepatitis crónica C tienen una calidad de vida alterada. Varios autores han puesto de manifiesto que la infección por el virus de la hepatitis C reduce la calidad de vida⁹, incluso en ausencia de cirrosis hepática o enfermedad hepática avanzada. Del mismo modo, Bonkovsky, *et al.* recogieron una mejoría de la calidad de vida con la respuesta al tratamiento¹⁰. La alteración en la calidad de vida no está relacionada con la vía de adquisición ni con el grado de severidad de la enfermedad hepática; probablemente sea debida al impacto que la infección por el virus C tiene sobre la capacidad cognitiva, capacidad de atención y memoria. Koff sugirió que los eventos patofisiológicos que se producen a consecuencia de la infección podrían contribuir en la alteración de la calidad de vida¹¹. Los pacientes con infección por el virus C frecuentemente refieren cansancio, dejadez, depresión e incapacidad para realizar una vida normal¹².

Por todo ello, deberemos realizar una valoración previa de los pacientes a tratar y una vez iniciado el tratamiento un seguimiento estrecho de los pacientes con el fin de detectar de forma precoz los efectos adversos, controlarlos y así poder finalizar el tratamiento.

En el curso del tratamiento los pacientes pueden presentar síntomas generales, alteraciones hematológicas, trastornos digestivos, trastornos a nivel músculo-esquelético, alteraciones dermatológicas, trastornos respiratorios y trastornos neuropsicológicos^{13,14}.

Síntomas generales

Más de un 10% de los pacientes presentarán síntomas generales en el curso del tratamiento. Casi la mitad de ellos refieren fatiga, astenia, anorexia, pérdida de peso, cefalea, fiebre, escalofríos y reacción en el punto de inyección. La incidencia es similar independientemente de si se utiliza Peginterferón alfa-2 a o alfa-2 b y se muestra en la Tabla 1.

La fatiga, astenia, anorexia, cefalea y fiebre son los síntomas generales más frecuentemente referidos, con una incidencia aproximada del 30%-56%. Habitualmente se acusan al inicio del tratamiento, posteriormente y de forma progresiva existe una adaptación del organismo a dichos síntomas de modo que la mayoría de los pacientes dejan de referirlo como síntoma entre la 2ª y 4ª semana de tratamiento.

Para el control del cuadro pseudogripal administraremos 600-1200 mg de paracetamol antes de administrar la primera dosis de interferón y posteriormente en caso de ser necesario 1-2 comprimidos cada seis horas en función de las necesidades del paciente.

Alteraciones hematológicas

Las alteraciones hematológicas que acontecen en el curso del tratamiento con Peginterferón y ribavirina pueden llegar a ser un obstáculo para realizar de forma completa el tratamiento e intentar conseguir una RVS. En un 2,7-3% de los casos obliga a abandonar el tratamiento a pesar de realizar un ajuste de dosis⁶⁻⁸.

La incidencia de neutropenia durante la administración de Peginterferón y ribavirina, es superior a la

Tabla 1.
Síntomas generales

Fatiga	51%-56%
Astenia	15%-28%
Anorexia	24%-35%
Pérdida de peso	10%-30%
Cefalea	43%-58%
Fiebre	39%-40%
Escalofríos	23%-42%
Reacción en el punto de inyección	23%-54%

que acontece durante la utilización combinada de interferon alfa estándar y ribavirina, 17%-18% frente al 5%-10%⁶⁻⁸.

Al igual que la leucopenia, la plaquetopenia es más frecuente durante el tratamiento con Peginterferón que con el ineterferón estándar, obligando a la reducción de la dosis con más frecuencia 3% vs. 1%⁶⁻⁸. El estudio piloto realizado con oprelvekina (IL-1 humana recombinante) demostró una corrección de los valores de plaquetas. Sin embargo, los efectos adversos que se derivan de la administración limitan su utilización¹⁵.

La anemia que aparece en el curso del tratamiento, se produce por diferentes mecanismos:

- El interferón produce supresión sobre la médula ósea interfiriendo sobre la hematopoyesis¹⁶.
- La ribavirina actúa directamente sobre la membrana eritrocitaria, produciendo hemólisis¹⁷.

Los pacientes con mayor predisposición para sufrir anemia serían: mujeres, pacientes con niveles más bajos de hemoglobina y aquellos en los que se produce un descenso en el aclaramiento renal de creatinina al inicio del tratamiento¹⁸.

Cuando se produce un descenso en los valores de hemoglobina, a pesar de mantenerse dentro de los límites fisiológicos, los pacientes refieren una alteración en la calidad de vida (fatiga y alteración en su capacidad cognitiva). Sulkowski reportó que la administración concomitante de alfa-epoetina conseguía mejorar los niveles de hemoglobina, mejorando así la adherencia y el cumplimiento del tratamiento, recibiendo los pacientes las dosis necesarias de ribavirina¹⁹.

Dado que el objetivo del tratamiento es la erradicación del virus y evitar la progresión de la hepatitis crónica, es muy importante detectar y controlar los efectos secundarios hematológicos que acaecen durante el tratamiento, a fin de conseguir una buena adherencia y en consecuencia una RVS.

Sin embargo, a pesar de que las alteraciones hematológicas son relativamente frecuentes, raramente obligan a la retirada del tratamiento, y a menudo asistimos a una estabilización de las alteraciones a partir de la 8ª semana. Por ello, es aconsejable realizar un hemograma basal antes de iniciar el tratamiento, posteriormente un hemograma de control cada quince días el primer mes y si la tolerancia es buena, cada 1-2 meses hasta la finalización del mismo.

Si durante el seguimiento se detectan valores de neutrófilos inferiores a 750 células/mm³ o plaquetopenia

inferior a 50.000 reduciremos las dosis de Peginterferón a administrar según se muestra en la Tabla 2. La utilización de factores estimuladores de colonias de granulocitos ha permitido controlar la neutropenia, sin embargo, es necesario realizar estudios controlados para comprobar la eficacia y seguridad de este tratamiento.

Igualmente, en caso de presentar anemia deberemos ajustar la dosis de ribavirina según se muestra en la Tabla 3.

Habitualmente la alteraciones hematológicas revierten al retirar la medicación.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Las manifestaciones neuropsiquiátricas están ampliamente recogidas tanto en la hepatitis crónica C como durante el tratamiento de la hepatitis C con interferón y ribavirina.

La prevalencia del virus de la hepatitis C en la población psiquiátrica es importante: un 50%-80% de los pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), tienen infección por el virus de la hepatitis C²⁰. Así mismo, la incidencia del virus de la hepatitis C en pacientes alcohólicos es del 46%²¹.

Los pacientes con hepatitis aguda o crónica C refieren a menudo sintomatología neuropsiquiátrica (malestar, fatiga y depresión). En un estudio publicado por Johson, *et al.*²², los pacientes ADVP con infección por el virus de la hepatitis C presentaban sintomatología depresiva en un 57% de los casos frente a un 48% en los pacientes ADVP sin infección por el virus de la hepatitis C.

Los pacientes con hepatitis crónica C que están en lista de espera para trasplante hepático, refieren más frecuentemente cambios de humor, tensión, ansiedad, confusión, dolor y depresión²³. Lee, *et al.* en 1997 pusieron de manifiesto que el 24% de los pacientes con hepatitis crónica estaban deprimidos y que un 30% de ellos requerían tratamiento antidepresivo²⁴. Finalmente, como hemos citado anteriormente, son varios los estudios que demuestran que los pacientes con hepatitis crónica C tienen una calidad de vida alterada^{9,10}, peor que la que tienen los pacientes con hipertensión arterial y comparable a la que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo II¹⁰.

Los efectos secundarios neurológicos se presentan hasta en un 33% de los pacientes en el curso del tratamiento²⁵. Pueden referir: perestésias, confusión,

Tabla 2.
Ajuste de la dosis de Peginterferón en caso de disminución de los recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas

	Peginterferón alfa-2 a 180 microgr	Peginterferón alfa-2 b 1,5 micrgr/Kg
Neutrófilos		
501-750 cél/mm ³	reducir 45 microgr de la dosis recibida	reducir al 50%
<500 cél/mm ³	suspender hasta recuperar (si >1000 cél.) y reiniciar a mitad de dosis.	
Plaquetas		
25000-50000	reducir a 90 microgr	reducir al 50%
<25000	retirar	retirar

Tabla 3.
Ajuste de la dosis de Ribavirina en caso de aparición de anemia

	Reducir ribavirina a 600 mg/d	Retirar ribavirina
Anemia	si Hb<10 gr/dl si hay descenso de Hb>2 gr/dl en 4 semanas o en pacientes con enfermedad cardiovascular estable	si Hb<8,5 gr/dl si Hb<12 gr/dl después de 4 semanas de haber reducido la dosis en enf. cardiovascular estable

En caso de intolerancia al ribavirina se continuará con monoterapia

afasia, ceguera cortical, delirium, síndromes extrapiramidales (ataxia y acatisia). Un 1,3% de los pacientes tratados con INF, pueden presentar convulsiones²⁵. En ellos, los EEG realizados muestran disminución en la actividad durante el tratamiento con alfa-interferón²⁶. Existe disparidad en cuanto a la incidencia: es más frecuente en pacientes mayores, en caso de enfermedad oncológica y si reciben dosis altas de interferón²⁷.

Además de las manifestaciones neurológicas es frecuente que refieran sintomatología neuropsiquiátrica. Los efectos secundarios neuropsiquiátricos aparecerán en un 20% de los pacientes^{28,29}. La incidencia es similar cuando utilizamos interferón pegilado⁶⁻⁸.

Junto a las manifestaciones neurológicas es frecuente que refieran síntomas neuropsiquiátricos, que a pesar de ser sutiles pueden llegar a ser invalidantes y a menudo obligan a reducir dosis e incluso a la retirada del tratamiento. Reanult, *et al.* en 1987 pusieron de manifiesto que las manifestaciones psiquiátricas fueron la causa más frecuente de abandono del tratamiento²⁹.

Las alteraciones se producen a nivel cognitivo, afectivo y conductual; a menudo son indistinguibles en-

tre si e incluso indistinguibles de una depresión. Además, la fatiga e insomnio -efectos secundarios del tratamiento con interferón- influirán en el rendimiento mental y físico de los pacientes.

Las alteraciones a nivel cognitivo incluyen: alteración de la concentración (14%)⁴, alteración de la memoria verbal, enlentecimiento verbal. Smith, *et al.* afirman que estas alteraciones pueden aparecer incluso después de una dosis única administrada en voluntarios sanos³⁰. Habitualmente estas alteraciones desaparecen a las 2-3 semanas de retirar el tratamiento.

Las alteraciones que se producen a nivel afectivo consisten en labilidad emocional (10%)³¹, desesperación, llanto fácil, ansiedad, irritabilidad (35%)⁴, y depresión²⁹.

La mayoría de los estudios publicados recogen la depresión como un efecto secundario importante del tratamiento, sin embargo, la incidencia es variable (10%-40%) probablemente por la disparidad en las dosis de interferón utilizada, poca homogeneidad de la población tratada así como por la variabilidad del método utilizado para medir la depresión^{28,29,32}. Respecto a la depresión, cuando aparece, sucede entre el 1º y 3º mes de tratamiento. Existen discrepancias sobre si los antecedentes personales de depresión o los antecedentes familiares favorecen la aparición de una depresión^{29,33}. Recientemente, dos autores, Krauss³⁴ y Schaefer³⁵ coinciden en referir que los pacientes con antecedentes psiquiátricos no presentan más problemas psiquiátricos durante el tratamiento, así como tampoco tienen un índice más alto de abandonos, no ocurre lo mismo con el grupo de pacientes que tienen antecedentes de ADVP, que tienen un índice más alto de abandonos al tratamiento.

Una vez más, todos estos efectos secundarios pueden llegar a ser lo suficientemente importantes como para obligar a realizar un ajuste de dosis e incluso a la retirada prematura del tratamiento.

Al igual que la irritabilidad, la fatiga nos puede obligar a reducir la dosis y a menudo no se produce tolerancia a dicho fenómeno. La fatiga se describe como debilidad, cansancio, inapetencia para realizar las actividades habituales, pereza mental, poca motivación. Ésta, es más acentuada si reciben dosis altas y diarias de interferón.

Se han descrito casos ocasionales de trastornos maníacos, psicosis³⁶⁻³⁸ y suicidio^{39,40}.

Finalmente Lin, *et al.* refirieron insomnio en un 40% de los pacientes, y nos puede obligar a reducir la dosis de interferón⁴¹.

Mecanismos de producción de las alteraciones neuropsiquiátricas

A pesar de que los estudios realizados hasta el momento son preliminares, parece ser que el alfa-interferón afecta directamente al sistema nervioso central, actuando sobre las vías neuroendocrinas, sobre las citoquinas y sobre determinados neurotransmisores⁴².

- El interferón alfa y la ACTH están antigénica y estructuralmente relacionados, por lo tanto el interferón aumentaría los niveles de cortisol. Este podría ser un mecanismo de explicación de la depresión inducida por IFN, pues la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal está aumentada durante la depresión⁴³.
- El interferón induce diferentes citoquinas: IL-1, IL-2, IL-6 y Tumor necrosis-alfa (TNF-alfa), sustancias que intervienen en la aparición de sintomatología neuropsiquiátrica. La secreción de IL-1 y TNF-alfa, se asocia a fiebre, alteraciones del sueño, caquexia y anorexia⁴⁴. Se han detectado niveles elevados de IL-6 en pacientes que sufren depresión⁴⁵. Las investigaciones actuales se centran en buscar la interrelación entre las citoquinas y el sistema neuroendocrino. Dichas citoquinas activarían el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal desencadenándose así la depresión; las citoquinas pueden estimular las neuronas que contienen CRF (factor liberador de corticotropina) a nivel del núcleo paraventricular del hipotálamo, sin embargo, todavía está por dilucidar el mecanismo exacto de producción de la estimulación⁴⁶.
- La administración de alfa-interferón en voluntarios sanos produce una elevación de adrenalina y noradrenalina⁴⁷. El interferón actuaría como un agonista central de la dopamina⁴⁸. En los pacientes que reciben alfa-interferón se observa un descenso de hasta un 50% en los niveles de triptófano sérico, aminoácido precursor de la serotonina, probablemente por inducción enzimática. La implicación del triptófano en la depresión ya fue recogido por Delgado, *et al.*⁴⁹. Asimismo, el descenso de triptófano revierte de forma temporal el efecto antidepressivo de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y produce disforia en los pacientes. Es bien conocido que la proteína transportadora de la serotonina interviene en la patogénesis de la depresión y sobre ella actúan los fármacos antidepressivos⁵⁰. Recientemente, Morikawa ha descrito que el interferón altera los niveles de RNA-mensajero transportador de la serotonina⁵¹.

Tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas

Comprenderá la actuación en tres niveles:

- Cuando aparezcan manifestaciones neuropsiquiátricas se aconseja reducir la dosis de alfa interferón y si existe ideación suicida deberá suspenderse²⁹.
- La utilización de medidas no farmacológicas puede ser útil⁴²:
Explicar al paciente los cambios neuropsiquiátricos que pueden suceder durante el tratamiento permitirá una detección precoz y actuación inmediata. Mediante intervenciones conductuales (modificar algunos hábitos de trabajo, ejercicio) y una psicoterapia de soporte conseguiremos mejorar la tolerancia de los síntomas.
- La información de la que disponemos sobre el manejo farmacológico de la depresión en el curso de tratamiento con alfa interferón es escasa. Trabajos recientes apuntan hacia la utilización de fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina como el tratamiento de elección⁵². Krauss, *et al.* publicó recientemente la experiencia obtenida en el tratamiento de 121 pacientes. Catorce de ellos, presentaron una depresión mayor que fue tratada con 20 mg de Paroxetina. En once de ellos (78,6%) se consiguió una mejoría significativa de los síntomas⁵³ así como la finalización del tratamiento. Zoilar, *et al.* propugna la utilización de diferentes antidepressivos en función de la clínica⁵⁴:
 - la fluoxetina sería útil en pacientes con sintomatología obsesiva y puede tener un efecto positivo disminuyendo la alteración cognitiva y de comportamiento que sucede en el curso del tratamiento a causa de su acción estimulante.
 - La paroxetina tiene una acción más sedante, estimula el apetito y estaría indicada en pacientes con anorexia.
 - La sertralina podría ser útil en pacientes con poca energía o afecto y segura en pacientes con hepatopatía avanzada.
 - El citalopram por sus escasas interacciones farmacológicas sería un fármaco seguro en pacientes de edad avanzada o hepatopatía avanzada.
 - Los antidepressivos tricíclicos, sobre todo aquellos con efectos anticolinérgicos, pueden potenciar la disfunción cognitiva que existe en paciente con cirrosis hepática o en el curso de tratamiento con interferón. La administración está contraindicada en pacientes con

ideación suicida. En ocasiones será necesario la administración combinada de dos fármacos antidepresivos o incluso la utilización de electrochoc.

Sin embargo la escasa información que existe al respecto, no permite redactar una guía lo suficientemente precisa. No obstante, deberíamos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Puesto que la incidencia de depresión puede llegar a ser del 50%, es importante informar al paciente del riesgo de padecerla, educar al paciente para reconocer los síntomas y explicar las posibilidades de tratamiento en caso de que aparezca.
2. Antes de iniciar el tratamiento deberemos considerar la posibilidad e realizar una valoración psiquiátrica en aquellos pacientes que tengan una depresión, antecedentes de depresión, antecedentes psiquiátricos que hayan requerido hospitalización, antecedentes de consumos de drogas o alcohol y antecedentes familiares de depresión o suicidio.
3. Si el paciente a tratar padece una depresión, trataremos primero la depresión y cuando ésta esté en remisión, empezaremos IFN. Una vez iniciado, deberemos realizar un seguimiento estrecho con el fin de detectar posibles recurrencias.
4. Es necesario realizar un seguimiento de cerca de los pacientes con historia de adicción a drogas o consumo de alcohol con el fin de detectar recurrencias o aparición de depresión.
5. Si se desencadena una depresión en el curso del tratamiento deberemos iniciar tratamiento; si ésta no es severa podemos continuar; en caso de no controlarla deberemos reducir la dosis de interferón y suspenderlo temporalmente si persiste a pesar de haber reducido la dosis. Si la depresión es severa (intento de suicidio o trastornos psicóticos) o empeora, deberemos suspender el interferón y realizar una valoración psiquiátrica urgente.

Tabla 4.
Trastornos digestivos
y músculo-
esqueléticos

Digestivos	
Náuseas	24%-43%
Vómitos	16%
Diarreas	11%-20%
Dolor abdominal	8%-12%
Músculo-esquelético	
Mialgias	40%-49%
Artralgias	22%-31%

Trastornos digestivos y músculo-esqueléticos

Los trastornos digestivos y a nivel músculo-esquelético son relativamente frecuentes y quedan recogidos en la Tabla 4.

Otros

Entre un 13% y 26% de los pacientes refieren disnea y un 10%-14% tos irritativa. Se han descrito cuadros de neumonitis, aparición de infiltrados pulmonares. Deberemos interrumpir el tratamiento en caso de que existan infiltrados pulmonares persistentes o de causa inexplicable, así como en caso de alteración de la función pulmonar.

Puede presentarse hipertensión arterial en el curso del tratamiento.

Se pueden desencadenar arritmias, que serán tratadas con antiarrítmicos dependiendo del tipo, pero en ocasiones nos veremos obligados a la retirada del tratamiento. Se puede desencadenar insuficiencia cardíaca biventricular, dolor torácico y infarto agudo de miocardio. Por este motivo se recomienda efectuar un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento si el paciente tiene antecedentes de enfermedad cardíaca. En caso de aparecer clínica cardiológica se suspenderá el tratamiento de forma pasajera o definitiva, dependiendo de la gravedad del evento.

Las alteraciones dermatológicas pueden ser variadas: en ocasiones refieren alopecia (27%-45%), si aparece acostumbra a revertir al finalizar el mismo, se han descrito sin embargo casos de alopecia permanente. Puede aparecer dermatitis (16%-21%), prurito (19%-27%) y sequedad cutánea (10-23%).

Durante el tratamiento se han descrito casos de hipoglucemia, hiperglucemia, Diabetes Mellitus, hipotiroidismo e hipertiroidismo que en ocasiones obligan a la administración de tratamiento sustitutivo (2,5%-20%)^{55,56}. A pesar de que inicialmente la existencia de una disfunción tiroidea se consideraba una contraindicación para realizar tratamiento, en la actualidad se contempla realizar tratamiento siempre que la enfermedad tiroidea esté controlada.

En pacientes con psoriasis y sarcoidosis deberemos utilizar el interferón con precaución, puesto que hay casos descritos de exacerbación de la enfermedad; por ello, en caso de aparición de lesiones o exacerbación de una psoriasis, deberemos considerar la retirada del mismo.

Se ha descrito casos de aparición de hemorragias retinianas, manchas algodonosas en el fondo de ojo, edema de papila así como obstrucción de las venas y arterias de la retina. Cuando un paciente en el curso del tratamiento refiera pérdida o descenso de la visión deberemos someter al paciente a una revisión oftalmológica. Por este motivo es conveniente realizar una revisión oftalmológica a pacientes con hipertensión arterial o Diabetes Mellitus antes de iniciar el tratamiento. En caso de presentar descenso de la visión o aparición de alteraciones oculares deberemos suspender el tratamiento.

Los pacientes que presentan coinfección por el virus C y HIV que reciben tratamiento antiretroviral altamente efectivo (TARGA) deberán seguir controles estrictos ya que pueden presentar acidosis láctica⁵⁷. Por el riesgo de presentar descompensaciones, se desaconseja tratar pacientes coinfectados VHC/VIH con puntuación de Child igual o superior a 6.

Conclusiones

La administración de interferón y ribavirina tiene efectos secundarios que deberemos tener presentes, pues inciden de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes, interfieren en la adherencia al tratamiento y en la respuesta al mismo.

Deberemos considerar también la existencia de factores modificables-consumo de tóxicos: alcohol y drogas, que influyen en la adherencia al tratamiento y la aparición de efectos secundarios neuropsiquiátricos.

La utilización de equipos multidisciplinares permitirá la detección y el tratamiento precoz de los problemas permitiendo el control de éstos y poder así finalizar el mismo.

Bibliografía

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
2. Williams I. Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med* 1999;107:2S-9S.
3. Heintges T, Wands JR. Hepatitis C virus: epidemiology and transmissions. *Hepatology* 1997;26:521-6.
4. McHutchinson JG, Gordon SC, Shiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
5. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis c virus. Hepatitis Interventional therapy group. (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-32.
6. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2^a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
8. Hadziyannis SJ, Cheinquer H, Morgan T, Diago M, Jensen DM, Sette H, et al. Peginterferon alfa-2^a (40kD) (PEGASYS) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomised, double-blind multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol* 2002;36(Suppl 1):3.
9. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-12.
10. Bonkovsky HL, Woolley JM. The Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. *Hepatology* 1999;29:264-70.
11. Koff RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C: The how, but not the why. *Hepatology* 1999;29:277-9.
12. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-7.
13. Pegasys. *Monografía del producto*. Laboratorios Roche.
14. Pegintron. *Monografía del producto*. Laboratorios Schering-Plough.
15. Marino G, Rustgi V, Ershler W. Safety of interferon/ribavirin therapy in patients with thrombocytopenia using recombinant human IL-1. *Hepatology* 2001;332. Abstract 639.
16. Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996;25:591-8.
17. De Francheschi 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.

18. Sulkowski M, Waserman R, Ball L, *et al.* Changes in hemoglobin during therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in IFN alfa-naive and IFN-experienced patients. Presented at: *American Association for the Study of Liver Diseases*; October 27-31, 2000; Dallas, Tex.
19. Sulkowski M, Wasserman R, Brau N, *et al.* Once weekly recombinant human erythropoietin facilitates optimal ribavirin dosing in hepatitis C virus-infected patients receiving interferon alfa-2b/ribavirin therapy. Presented at: *American Association for the Study of Liver Diseases*; June 2001; Chicago Ill. Poster 18.
20. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 suppl 1):2S-10S.
21. Marsano LS, Pena LR. The interaction of alcoholic liver disease and hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:331-9.
22. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-9.
23. Singh N, Gayowsky, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997;11:406-11.
24. Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 1997;42:186-91.
25. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 suppl 1):112S-121S.
26. Suter CC, Westmoreland BF, Sharbrough FW, Hermann RC Jr. Electroencephalographic abnormalities in interferon encephalopathy: a preliminary report. *May Clin Proc* 1984;59:847-50.
27. Merimsky O, Chaitchik S: Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer drugs* 1992;3:567-70.
28. Maddrey WC. Safety of combination interferon alpha-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naive patients. *Semin Liver Dis* 1999; 19(Suppl 1):67-75.
29. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B, Rustgi V, *et al.* Psychiatric complications of long-term interferon alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1577-80.
30. Smith A, Tyrell D, Coyle K, Higgins P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96:414-6.
31. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trépo C, *et al.* Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
32. Fattovich G, Giustina G, Faravato S, Ruol A and Investigators of the Italian Association for the Study of the Liver. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
33. Pariante C, Orru M, Baita A, Farci M, Carpiniello B. treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999; 254:131-2.
34. Kraus MR, Shaefer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M. Compliance with therapy in patients with chronic hepatitis C. Association with psychiatric symptoms, interpersonal problems, and mode of acquisition. *Dig Dis Sci* 2001;46:2060-5.
35. Schaefer M, Schimdt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck, *et al.* Adherence and mental side effects during Hepatitis C Treatment with Interferon alpha and Ribavirin in Psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003; 37:443-4451.
36. Iancu I, Sverdlik A, Dannon P, Lepkifker E. Bipolar disorder associated with interferon-alpha treatment. *Postgrad Med J* 1997;73:834-5.
37. Stirte D, Valentine A, Meyers C. Manic episodes in two patients treated with interferon alpha. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;51:175-80.
38. Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C: an overview of cases in Japan. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;51:175-80.
39. Janssen H, Brower J, van der Mast R, Schalm S. Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:241-3.
40. Fukunishi K, Tanaka K, Takahashi M, Ueshima K, Maruyama K, Sakata I. Burns in a suicide attempt related to psychiatric side effects of interferon. *Burns* 1998;24:581-3.
41. Lin R, Roach E, Zimmerman M, Strasser S, Farrell GC (Australian Hepatitis C Study Group). Interferon alpha-2b for chronic hepatitis C: effects of dose increment and duration of treatment on response rates. *J Hepatol* 1995;23:487-96.
42. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric Symptoms associated with Hepatitis C and interferon Alpha: A Review. *Am J Psychiatry* 2000;157:867-76.
43. Stokes PE, Sikes CR. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in major depression. *Endocrinol Metab Clin north Am* 1988;17:1-19.
44. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system, II: actions and mechanisms of action. *Trends Neurosci* 1995;18:130-136.
45. Dentino A, Pieper C, Rao M, Currie M, Harris T, Blazer D, Cohen H. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 6-11.

46. Miller A. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1998;21:443-63.
47. Corsmitt EPM, Heijligenberg R, Enderit E, Ackermans MT, Sauerwein HP, Romijn JA. Endocrine and metabolic effects of interferon-alpha in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3265-9.
48. Ho BT, Huo YY, Tansey LW, Levin VA. Opioid-dopaminergic mechanisms in the potentiation of d-amphetamine discrimination by interferon-alpha. *Pharmacol Biochem Behav* 1992;42:57-60.
49. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Lundis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:411-8.
50. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994;40:288-95.
51. Morikawa O, Sakai N, Obara H, Saito N. effects of interferon-alpha, interferon-gamma and cAMP on the transcriptional regulation of the serotonin transporter. *Eur J Pharmacol* 1998;349:317-24.
52. Valentine AD, Meyers CA, Kling MA, Richelson E, Hauser P. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 1):39-47.
53. Kraus MR, Schaefer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M: Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-9.
54. Zoilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon Alpha and Depression. *Hepatology* 2000;31:1207-11.
55. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, Weintraub B, Murray LM, Hoofnagle JH: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992;102:2155-60.
56. Preziati D, La Rossa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, Del Ninno E, Meroni PL, Colombo M, Beck-Precoz P: Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alfa-2 a. *Eur J Endocrinol* 1995;132:587-93.
57. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.