



Artículo disponible en:  
[www.sietediasmedicos.com](http://www.sietediasmedicos.com)

Solicitada acreditación

## TEMA 4 HEPATITIS C

# Efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C crónica: qué hay que saber y manejo de la enfermedad

**Montserrat García-Retortillo**

Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital del Mar.  
Parc de Salut MAR. Barcelona

### Objetivos de aprendizaje

- ▶ **¿Cuáles son los principales efectos adversos que pueden aparecer en el tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón pegilado más ribavirina?**
- ▶ **¿Cómo deben manejarse dichos efectos adversos intentando no comprometer la eficacia del tratamiento?**
- ▶ **¿Cuál es el perfil de seguridad de los nuevos inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C que se han autorizado para las pautas triples de tratamiento?**

## HEPATITIS C

**Rosa Morillas**

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitari Germans  
Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

### Epidemiología e historia natural de la hepatitis C

### Diagnóstico de infección por el virus de la hepatitis C e indicaciones de tratamiento

### Tratamiento actual de la hepatitis C

### Efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C crónica: qué hay que saber y manejo de la enfermedad

### Introducción

La prevalencia en España de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es del 1,5-2%. Desde la implementación del cribado de los hemoderivados en los bancos de sangre a principios de los años noventa, la incidencia de nuevos casos ha disminuido de forma drástica, y la transmisión del VHC por transfusiones sanguíneas prácticamente ha desaparecido. Sin embargo, la morbimortalidad que conlleva la infección crónica por el VHC, sobre todo en forma de cirrosis y carcinoma hepatocelular, se calcula que aumentará de forma significativa en los próximos años. Por este motivo, la hepatitis C crónica y sus complicaciones constituyen actualmente un problema de salud de primer orden.

El tratamiento de la hepatitis C ha evolucionado espectacularmente en los últimos 20 años. En efecto, hemos pasado de tasas de curación de menos del 20% con las antiguas pautas de interferón estándar a un 60% de

curación global utilizando la terapia combinada con interferón pegilado (IFN-PEG) más ribavirina (RBV). Actualmente nos encontramos, además, en un periodo de cambio, ya que la instauración de la triple terapia para el tratamiento del VHC permitirá alcanzar tasas de respuesta virológica sostenida (RVS) de hasta un 75%. El objetivo del tratamiento es conseguir la RVS, es decir, la persistencia de ARN-VHC indetectable 6 meses después de haber finalizado el tratamiento antiviral. Este objetivo equivale a la erradicación de la infección, como se ha demostrado en varios estudios a largo plazo. La erradicación del VHC conlleva una serie de beneficios, tanto en la evolución de la hepatopatía (menor riesgo de progresión a la cirrosis hepática y de sus complicaciones) como desde el punto de vista de la calidad de vida del paciente.

A pesar de que todo individuo infectado por el VHC sería, en teoría, candidato potencial al tratamiento antiviral, los

efectos adversos que conlleva dicho tratamiento obligan a una cuidadosa selección de los pacientes. A pesar de esta selección, aproximadamente un 75% de los pacientes que reciben tratamiento con IFN-PEG más RBV desarrollan efectos adversos (algunos de ellos potencialmente graves), lo que obliga a establecer una vigilancia clínica y analítica muy estrecha. Con frecuencia, dichos efectos adversos obligan a modificar la dosis de los antivirales o, incluso, a suspenderlos, lo que compromete la eficacia del tratamiento. A continuación se exponen los efectos adversos más frecuentes del tratamiento de la hepatitis C basado en la combinación de IFN-PEG y RBV (tabla 1). Sin embargo, nos encontramos en un periodo de cambio, ya que se acaban de aprobar dos nuevas moléculas (teleprevir y boceprevir) que actúan como antivirales directos y que, en combinación con IFN-PEG y RBV (triple terapia), han demostrado que pueden elevar la tasa de RVS hasta el 80%. Los estudios de registro de ambas han demostrado que añadir cualquiera de estos dos antivirales a la pauta de IFN-PEG más RBV supone un aumento significativo de los efectos adversos. Así pues, la seguridad de la triple terapia se convertirá en un factor clave para garantizar el éxito del tratamiento.

### Efectos adversos frecuentes en el tratamiento con IFN-PEG más RBV y su manejo práctico

#### Síndrome seudogripal

Bajo el término de «síndrome seudogripal» se agrupan los síntomas constitucionales que aparecen típicamente tras la administración del interferón. Consiste en la aparición de escalofríos, fiebre o febrícula, mialgias, artralgias y cefalea, que recuerdan los síntomas típicos de un cuadro gripal. Aparecen hasta en un 65% de todos los pacientes, con intensidad variable, normalmente a las pocas horas de la inyección del interferón y se pueden prolongar hasta 48 horas después, para ir desapareciendo de forma progresiva en los siguientes días. Habitualmente el síndrome seudogripal desaparece a medida que se progresa en el tratamiento, por lo que es normal que aparezca tras las primeras dosis de IFN-PEG (6-8 primeras semanas), para desaparecer luego o hacerse mucho más leve. Se controla con paracetamol (hasta 2 g/día en dosis fraccionadas, cada 6-8 h) y con abundante hidratación. Se aconseja instruir a los pacientes para que tomen paracetamol de forma preventiva antes de la inyección de IFN-PEG. Cuando el paracetamol es insuficiente, se puede administrar algún antiinflamatorio no esteroideo, tipo ibuprofeno, a excepción de los casos de hepatopatía avanzada, en que se debe evitar este tipo de fármacos. El síndrome seudogripal aparece con los dos IFN-PEG disponibles en el mercado: alfa-2a y alfa-2b.

**Tabla 1. Efectos adversos más comunes en el tratamiento de la hepatitis C crónica con interferón pegilado (IFN-PEG) y ribavirina (RBV)**

Efectos adversos que ocurren en más del 20% de los pacientes (%)	IFN-PEG alfa-2a más RBV (n= 1.035)	IFN-PEG alfa-2b más RBV (n= 1.019)
Fatiga/insomnio	64/41	67/38
Dolor de cabeza	41	50
Náuseas	34	40
Anemia	34	35
Reacción cutánea	34	29
Neutropenia	31	26
Irritabilidad/depresión	25/20	25/25
Escalofríos	23	39
Reacciones en el sitio de inyección	23	34
Mialgia/artralgia	22/22	27/21
Disnea	22	21
Pirexia	21	35
Anorexia	21	29
Alopecia	17	23

dogripal desaparece a medida que se progresa en el tratamiento, por lo que es normal que aparezca tras las primeras dosis de IFN-PEG (6-8 primeras semanas), para desaparecer luego o hacerse mucho más leve. Se controla con paracetamol (hasta 2 g/día en dosis fraccionadas, cada 6-8 h) y con abundante hidratación. Se aconseja instruir a los pacientes para que tomen paracetamol de forma preventiva antes de la inyección de IFN-PEG. Cuando el paracetamol es insuficiente, se puede administrar algún antiinflamatorio no esteroideo, tipo ibuprofeno, a excepción de los casos de hepatopatía avanzada, en que se debe evitar este tipo de fármacos. El síndrome seudogripal aparece con los dos IFN-PEG disponibles en el mercado: alfa-2a y alfa-2b.

#### Astenia y anorexia

Son otros dos síntomas muy frecuentes durante el tratamiento antiviral del VHC. La astenia aparece hasta en un 60% de los casos, y la anorexia en aproximadamente un tercio de los pacientes. La astenia es uno de los síntomas más invalidantes y puede repercutir gravemente en la calidad de vida

de estos pacientes. Deben descartarse otras entidades que pueden cursar con astenia, como la anemia (secundaria a los antivirales, sobre todo a la RBV), y los trastornos tiroideos o psiquiátricos, ya que éstos requieren tratamiento específico. A pesar de que se han ensayado diferentes fármacos estimulantes para el tratamiento de este síntoma, lo más habitual es que se controle con un adecuado descanso nocturno, ejercicio moderado y abundante hidratación. Es importante señalar que la tolerancia a estos síntomas es significativamente mejor si el paciente se mantiene motivado y con expectativas de curación. Respecto a la anorexia, se aconseja mantener una alimentación adecuada, ricas en frutas y verduras, y a ser posible, ingestas frecuentes (p. ej., cada 3-4 h). En ocasiones, la pérdida de peso puede llegar a ser importante, de más del 10% del peso inicial.

#### Alteraciones psiquiátricas

Son un grupo de efectos adversos muy frecuentes, que en ocasiones pueden llevar a la suspensión del tratamiento, sobre todo en el caso de aparición de síntomas de depresión mayor. Un gran

número de pacientes (65%) refiere síntomas leves en forma de irritabilidad, insomnio, falta de concentración y labilidad emocional. Sin embargo, son más importantes los síntomas depresivos. La frecuencia varía mucho en función del estudio y el método de detección que se utilice para diagnosticarlos, pero, en general, la frecuencia varía entre un 22 y un 44%, según los estudios de registro de tratamiento combinado, tanto con el IFN-PEG alfa-2a como con el IFN-PEG alfa-2b. El mecanismo por el cual el interferón produce síntomas depresivos no está completamente definido, pero parece relacionarse con un descenso de algunos neurotransmisores, como la serotonina, y con un aumento de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF-alfa). A pesar de que los síntomas depresivos pueden aparecer en cualquier momento a partir del inicio del tratamiento antiviral, en general se detectan a partir de las primeras 12 semanas. Los síntomas pueden aparecer en un paciente sin enfermedad psiquiátrica de base o con antecedentes antes de iniciar el tratamiento antiviral. En estos casos se recomienda una evaluación psiquiátrica previa al inicio de tratamiento y, si se estima conveniente, iniciar tratamiento antidepresivo de forma preventiva, con el fin de minimizar los efectos y evitar retiradas prematuras del tratamiento por este efecto adverso. En ambos casos, tanto si el paciente presenta antecedentes previos como si no, se aconseja realizar una monitorización del riesgo psiquiátrico durante el tratamiento. Esto se lleva a cabo con la administración de test específicos (como la Escala Hospitalaria de Ansiedad-Depresión [HADS]) de forma seriada, cuya evaluación permitirá remitir a los pacientes a la consulta del psiquiatra de forma preferente en el caso de puntuaciones elevadas, y también realizar un inicio precoz del tratamiento específico. Los antecedentes psiquiátricos, o si el paciente está incluido en un programa de deshabituación de metadona, no son contraindicaciones para el tratamiento antiviral, pero probablemente estos pacientes, como se ha mencionado antes, requerirán un se-

guimiento más estrecho. No se aconseja la retirada de la metadona durante el tratamiento, e incluso en algunos casos puede ser aconsejable aumentar la dosis. Varios estudios concluyen que los pacientes incluidos en un programa de deshabituación con metadona alcanzan niveles de cumplimiento terapéutico y de RVS similares a los descritos en el resto de la población.

Los fármacos de elección utilizados son los inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRSS). Algunos de los más empleados son: paroxetina, fluoxetina, citalopram y sertralina. Existen datos que apoyan la administración preventiva de antidepresivos en los pacientes con antecedentes psiquiátricos (según los criterios del DSM-IV). En un estudio piloto, se trataron de forma profiláctica los pacientes con antecedentes psiquiátricos, y se compararon con un grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos pero sin profilaxis y con un grupo de pacientes sin patología psiquiátrica. La intervención consiguió disminuir la incidencia de síndrome depresivo mayor de forma significativa (de un 64% en el grupo que no recibió profilaxis y presentaba antecedentes psiquiátricos a un 14% en el grupo que sí recibió tratamiento antidepresivo). La incidencia de síndrome depresivo en los pacientes sin antecedentes psiquiátricos y sin profilaxis fue del 55%. Dada la alta incidencia de aparición de síntomas depresivos, se ha analizado la administración profiláctica en todos los pacientes sometidos a tratamiento antiviral. El estudio no demostró una ventaja de esta estrategia frente al seguimiento estrecho. Por ello, hoy en día se recomienda el tratamiento con IRSS sólo en casos de antecedentes psiquiátricos o cuando los síntomas aparezcan durante el tratamiento.

#### Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica es el tipo más frecuente de las que se detectan en la analítica de los pacientes bajo tratamiento con IFN-PEG/RBV. Además, es la que determina en mayor número

de ocasiones unas modificaciones de la dosis de los antivirales, e incluso la suspensión del tratamiento. La elevada frecuencia de estos efectos adversos justifica la realización de analíticas frecuentes, que permitirán, por un lado, la detección del efecto adverso y, por otro, la intervención precoz con la intención de minimizar las consecuencias sobre el tratamiento antiviral y la seguridad del paciente.

Los estudios de registro de ambos IFN-PEG estiman una frecuencia de neutropenia (<1.500 neutrófilos totales) del 17-20%. De hecho, la neutropenia fue la causa de un 20% de las disminuciones de la dosis de IFN-PEG en dichos estudios, y suele aparecer de forma precoz, ya en las primeras semanas de tratamiento. La ficha técnica del IFN-PEG recomienda disminuir la dosis si la cifra de neutrófilos totales disminuye por debajo de 750 neutrófilos/mL, pero no se ha encontrado una relación entre la intensidad de la neutropenia y la aparición de infecciones bacterianas. Dado que la ficha técnica de ambos interferones recomienda suspender la medicación en caso de neutropenia grave (<500 neutrófilos totales), en ocasiones se utilizan los factores estimuladores de colonias granulocíticas (en dosis de 150-300 µg, 1-3 veces por semana, por vía subcutánea), lo cual permite mantener el tratamiento antiviral.

La anemia es el factor adverso hematológico con mayor repercusión sobre la calidad de vida del paciente con tratamiento antiviral. Aparece entre las semanas 2 y 4 del tratamiento, y alcanza su máximo alrededor de la semana 8, para estabilizarse posteriormente. La frecuencia de aparición es de un 60%, pero sólo en un 25% los niveles de hemoglobina (Hb) descienden más de 3 g/dL respecto a los niveles basales. Por todo ello, la anemia es una causa muy frecuente de disminución de la dosis de antivirales. A pesar de ello, sólo un 9% de los pacientes debe suspender el tratamiento por este motivo. En casos extremos (Hb

<8 g/dL, o <10 g/dL en casos muy sintomáticos) se han requerido transfusiones de sangre. Afecta más a las mujeres, a los pacientes de edad avanzada y a algunos subgrupos de pacientes especiales, como los coinfectados por el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los pacientes cirróticos o los trasplantados hepáticos.

El mecanismo por el que se produce la anemia es multifactorial. La RBV es captada por los eritrocitos, y se fosforiliza dentro de éstos. La acumulación de este producto fosforilizado queda atrapado dentro de los eritrocitos y disminuye los niveles de ATP intraeritrocitarios. La depleción de ATP facilita el estrés oxidativo en la membrana de los eritrocitos, provocando en último término su destrucción, o lisis. Aunque éste es el mecanismo principal, el interferón puede contribuir a la aparición de anemia, ya que ejerce una acción mielosupresora e impide la respuesta reticulocitaria compensatoria que se produciría ante una situación de hemólisis.

La aparición de anemia durante el tratamiento combinado con IFN-PEG más RBV se ha relacionado con una mayor tasa de RVS en los pacientes infectados por el genotipo 1. Los autores postulan que el hecho de presentar anemia indica, en el fondo, una imprevención por el fármaco.

Para el manejo de la anemia de aconseja disminuir la dosis de RBV de 200 en 200 mg si los niveles de Hb descienden por debajo de 10 g/L; si llegarán a ser inferiores a 8,5 g/L, se debería suspender el tratamiento con RBV. En pacientes con antecedentes de neumopatía o de cardiopatía se recomienda ser más estricto, y disminuir la dosis de RBV siempre que los niveles de Hb desciendan más de 2 g/L respecto a los niveles basales. En estos pacientes se recomienda que los niveles de Hb estén siempre por encima de 10 g/L. La disminución de las dosis de RBV se sabe que pueden repercutir negativamente sobre la tasa

de RVS, especialmente cuando la dosis acumulada recibida es menor al 80% de la inicialmente indicada. Por este motivo, se han ensayado otras estrategias para el manejo de la anemia que ayuden a mantener una dosis mínima de RBV. Diversos estudios han analizado la eficacia de la administración de eritropoyetina recombinante humana (EPO) para los casos de anemia secundaria al tratamiento con IFN-PEG y RBV. La EPO, en dosis de 40.000-60.000 UI semanales por vía subcutánea, es capaz de aumentar los niveles de Hb, lo que permite mantener la dosis de RBV, además de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La darbepoetina alfa es otro análogo de la EPO, que presenta como ventaja una vida media más prolongada, lo que permite su administración cada 2 semanas. A pesar de esto, la Food and Drug Administration americana no ha aprobado su uso generalizado con esta indicación, ya que se trata de una medicación con un elevado precio y que no ha demostrado un aumento en la tasa de RVS. Sin embargo, se sigue utilizando, sobre todo en los casos en que la anemia puede ser más grave, como en los pacientes cirróticos o coinfectados por el VIH.

El tratamiento con IFN-PEG más RBV provoca una trombopenia significativa en un 4-6% de los pacientes, pero pocas veces se acompaña de clínica hemorrágica. La ficha técnica de ambos IFN-PEG aconseja suspender el tratamiento cuando la cifra de plaquetas desciende por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> (en el caso de IFN-PEG alfa-2b) o de 25.000/mm<sup>3</sup> (en el caso de IFN-PEG alfa-2a). El mecanismo por el que se produce la trombopenia parece ser multifactorial; se ha relacionado con un déficit en la producción de la trombopoyetina y con una alteración en la transducción de señales en los megacariocitos. Por otro lado, IFN-PEG también se ha asociado a trombopenia por un mecanismo autoinmune. Los pacientes con cirrosis, que ya presentan una trombopenia basal por hiperesplenismo, son un grupo con un

riesgo especial de presentar descensos muy significativos de las plaquetas, lo que puede provocar disminuciones de la dosis de IFN-PEG. A su vez, la trombopenia basal que presentan los cirróticos puede ser un factor que limite su acceso al tratamiento antiviral. Por este motivo, en los últimos años se ha investigado el papel de ciertos fármacos, como eltrombopag, un factor de crecimiento plaquetario, para permitir el tratamiento de la hepatitis C en pacientes cirróticos con cifras bajas de plaquetas. Eltrombopag se administra por vía oral y es capaz de estimular la proliferación y la maduración de los megacariocitos en la médula ósea. La dosis recomendada es de 75 mg/24 h. Los resultados que se han obtenido en el principal estudio llevado a cabo con este fármaco son prometedores, ya que han demostrado que un 95% de los pacientes con fibrosis avanzada y cifras de plaquetas <75.000 lograron acceder al tratamiento combinado con IFN-PEG más RBV. Recientemente se han presentado los resultados de este estudio en cuanto a eficacia antiviral, en el cual se demuestra un aumento significativo en la tasa de RVS en el grupo de pacientes tratados con eltrombopag respecto al grupo placebo (el 23 frente al 14%; p= 0,064).

### Reacciones dermatológicas

Los efectos adversos dermatológicos más frecuentes son los que aparecen en el punto de inyección del IFN-PEG. Aparecen en prácticamente la mitad de los pacientes y suelen ser leves. La lesión que suele observarse es una franja eritematosa, indolora en la zona de punción, que desaparece en unos días. Por este motivo, se recomienda la rotación de los puntos de inyección. De forma excepcional puede aparecer un absceso en la zona de punción, en cuyo caso deben utilizarse antibióticos y realizar un drenaje.

El tratamiento con IFN-PEG más RBV produce sequedad de la piel y las mucosas, así como un mayor riesgo de fotosensibilidad. Por ello, se recomienda la administración de una crema hi-

dratante de la piel y una abundante ingesta de agua, así como una protección solar adecuada. La RBV puede producir eccemas maculopapulosos, generalmente pruriginosos, hasta en un 20-25% de los pacientes. En estos casos se aconseja la utilización de antihistamínicos y de tratamiento tópico con esteroides. En pacientes con antecedentes de dermatitis de etiología autoinmune (psoriasis, vitiligo, lupus, liquen plano) es frecuente observar exacerbaciones durante el tratamiento antiviral. Es conveniente advertir al paciente de esta posibilidad y realizar un seguimiento por parte del dermatólogo mientras dure el tratamiento.

La alopecia se presenta de forma frecuente durante el tratamiento antiviral con IFN-PEG más RBV (en un 28-36% de los casos). Suele ser leve y, tras finalizar el tratamiento, el pelo vuelve a salir, por lo que debemos advertir y tranquilizar al paciente. Debe evitarse el lavado frecuente del cuero cabelludo y el empleo de geles, espumas, tintes, secadores y planchas del cabello. En algunos casos graves, las lociones con minoxidil al 2% ayudan a mejorar este síntoma.

#### Otros efectos adversos

Las alteraciones de la función tiroidea son muy frecuentes durante el tratamiento con IFN-PEG y RBV. Su incidencia oscila entre el 1,9 y el 18,7% según los criterios diagnósticos utilizados. Por ello, se recomienda realizar un control periódico (p. ej., cada 3 meses) de la función tiroidea durante el tratamiento, e incluso tras su finalización (durante un periodo de seguimiento de 6 meses). Dichas alteraciones son más frecuentes en las mujeres y en los pacientes que presentan anticuerpos antitiroideos antes del comienzo del tratamiento antiviral. El hipotiroidismo es más frecuente que el hipertiroidismo y en pocas ocasiones obliga a suspender el tratamiento. Normalmente basta con realizar tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Sin embargo, hay que señalar que, a diferencia de otros efectos

adversos descritos anteriormente, los trastornos tiroideos pueden ser permanentes y no resolverse tras la finalización del tratamiento antiviral. En los pocos casos en los que aparece hipertiroidismo, éste suele preceder al hipotiroidismo. Su manejo puede ser difícil, y en algunos casos graves puede obligar a la suspensión del tratamiento antiviral.

Dado que el interferón puede alterar el metabolismo hidrocarbonado y el control de la glucemia, se recomienda un seguimiento especial en los pacientes diabéticos que deban comenzar tratamiento antiviral.

Las hemorragias retinianas o los exudados algodonosos retinianos son efectos adversos oftalmológicos que se han asociado al tratamiento con IFN-PEG. Se producen en alrededor de un 5%, pero su trascendencia clínica parece ser mucho menor. La incidencia puede aumentar en pacientes con factores de riesgo (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus), por lo que en este grupo de riesgo se recomienda realizar un examen con fondo de ojo antes y durante el tratamiento antiviral. Asimismo, cualquier otro síntoma visual debe ser evaluado de forma preferente por el oftalmólogo.

La tos irritativa que aparece en relación con la RBV suele ser de intensidad leve y puede manejarse con antitusígenos del tipo dextrometorfano y con abundante ingesta de agua. A pesar de que son excepcionales, se han descrito casos de neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar, tuberculosis y otras neumonías durante el tratamiento con IFN-PEG, por lo que, ante cualquier síntoma sugestivo, deben realizarse las exploraciones pertinentes para descartar estos cuadros potencialmente graves.

#### Los nuevos antivirales directos: ¿cuál es su perfil de seguridad?

Telaprevir (TVR) y boceprevir (BOC) son los primeros fármacos con acción

directa (*direct antiviral activity* [DAA]) frente al VHC genotipo 1, y han sido aprobados en todo el mundo en asociación con IFN-PEG y RBV. Constituyen la triple terapia del VHC, que ha demostrado un aumento significativo en las tasas de RVS, tanto en los pacientes previamente no tratados como en los pacientes con un fracaso del tratamiento previo. Forman parte de un grupo de moléculas con actividad antiviral directa frente al VHC, a diferencia de la acción inmunomoduladora del IFN-PEG. En concreto, TVR y BOC son inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC, necesaria tanto para la replicación del ARN viral como para el proceso de ensamblaje y la formación de los viriones. Otra diferencia frente a IFN-PEG más RBV es que su actividad es dependiente del genotipo, de forma que sólo se han aprobado para el tratamiento de los genotipos 1. Su metabolismo a través del CYP450 2C (CYP2C), vía común para muchos otros fármacos, provoca numerosas interacciones medicamentosas que deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir estos fármacos. Por otro lado, se han descrito resistencias a estas nuevas moléculas, lo que añade un plus de complejidad a la triple terapia. Uno de los principales problemas al que nos enfrentamos es el perfil de seguridad de estos inhibidores de la proteasa del VHC. En efecto, los estudios de registro, tanto con TVR como con BOC, han demostrado que, además de un aumento de las tasas de RVS (en general, un 75 y un 66%, respectivamente) en los pacientes con genotipo 1 previamente no tratados, también producen un aumento significativo en la frecuencia de los efectos adversos. Los efectos secundarios más característicos e importantes de TVR se produjeron en la piel. En un 56% de los pacientes que fueron tratados con triple terapia con TVR apareció exantema cutáneo, ecematoso y maculopapuloso, en ocasiones moderado-grave, en comparación con un 32% en el caso de la terapia doble con IFN-PEG más RBV. En un 4% de los casos se consideró grave y en un 6% obligó a la suspensión de TVR. Sin embargo, sólo en el



1% de los casos tuvo que suspenderse también el IFN-PEG y la RBV, casi siempre en relación con síndromes de Stevens-Johnson o de DRESS (*drug-related- eruption with systemic symptoms*). El exantema puede aparecer de forma muy precoz, incluso en la primera semana de tratamiento, y obliga a un seguimiento muy cuidadoso por parte del clínico y a la derivación al dermatólogo en los casos más graves.

La anemia suele ser más grave en la triple terapia con BOC. Los niveles de Hb descendieron por debajo de 10 g/dL en el 49% de los pacientes tratados con BOC, comparado con un 29% en los pacientes tratados con únicamente IFN-PEG más RBV. Sin embargo, sólo en un 9% de los pacientes, la Hb descendió por debajo de 8,5 g/dL. En los estudios de registro con TVR, el porcentaje de pacientes en los que la Hb descendió por debajo de 10 g/dL fue del 36%. En ambos casos, la disminución de la dosis de RBV ayudó a controlar la anemia y, además, dicho descenso no tuvo un impacto negativo sobre las tasas de RVS. Por este motivo, la primera medida que debe adoptarse en el manejo de la anemia que aparece durante el tratamiento con triple terapia es la disminución de la dosis de RBV. Cabe destacar que la anemia con la triple terapia aparece de forma muy precoz (durante las primeras semanas) y puede ser muy abrupta, por lo que se recomienda un estricto seguimiento del hemograma durante las primeras 6-8 semanas de tratamiento. Una vez se suspende el tratamiento con el inhibidor de la proteasa, los niveles de Hb ascienden, hasta alcanzar cifras similares a las de los pacientes únicamente tratados con IFN-PEG más RBV.

## RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- El elevado número de efectos adversos del tratamiento de la hepatitis C y su potencial gravedad obligan a realizar un seguimiento clínico y analítico muy estricto.
- Los efectos adversos hematológicos y los efectos adversos psiquiátricos son los que con mayor frecuencia motivan la modificación de la dosis de los fármacos antivirales.
- Las intervenciones precoces con el fin de evitar la disminución de la dosis de los antivirales se relacionan con un aumento de la eficacia antiviral.
- El tratamiento de la hepatitis C exige un manejo multidisciplinario por parte de varios profesionales, que deben trabajar de forma coordinada.
- La triple terapia (TVR o BOC, en combinación con IFN-PEG más RBV) constituye el tratamiento más eficaz para la hepatitis C crónica de genotipo 1.
- La triple terapia añade un mayor grado de complejidad al tratamiento de la hepatitis C, fundamentalmente por la elevada frecuencia de efectos adversos hematológicos y dermatológicos, que se suman a los ya existentes con la terapia doble.

Como otros efectos adversos característicos de TVR cabe destacar, por su frecuencia, los síntomas anorrectales, que pueden aparecer en un 6-12% de los pacientes. No se conoce con exactitud la causa por la que aparecen, pero se ha especulado con el hecho de que TVR se elimine por las heces como factor desencadenante. Los pacientes refieren prurito, malestar, escozor y hemorroides. Suelen ser síntomas leves, y rara vez obligan a suspender el tratamiento con TVR. Se recomienda el uso de corticoides y analgésicos tópicos. En el caso de BOC, uno de los efectos adversos más característicos es la disgeusia. Aparece en un 40-45% de los pacientes, que refieren un sabor metálico de los alimentos, o «terroso». Al igual que los síntomas anorrectales, la disgeusia suele ser leve y desaparece cuando finaliza el tratamiento con BOC. ■

## Bibliografía

- Collantes RS, Younossi ZM. The use of growth factors to manage the hematological side effects of PEG-interferon alfa and ribavirin. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39 Supl 1: 9-13.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975-982.
- Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002; 36 Supl 1: 237-244.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011; 54: 1.433-1.444.
- Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2005; 39 Supl 1: 3-8.
- Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman 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: 958-965.

# FORMACIÓN CONTINUADA

hepatitis C

