
V. Tratamiento

D. Efectos adversos del tratamiento de hepatitis C

Óscar Mauricio Santos, MD,¹ Mauricio Orrego Beltrán, MD.²

1 Medicina Interna, Hepatología y Trasplante hepático del Hospital Pablo Tabón Uribe. Grupo de Gastrohepatología de la Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

2 Médico Internista, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva y Especialista en Hepatología y Trasplante Hepático. Director del Centro de Enfermedades Digestivas de Centros Especializados San Vicente Fundación. Rionegro, Colombia

INTERFERÓN PEGILADO Y RIBAVIRINA

La mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos de tratamiento de la hepatitis C han presentado efectos adversos relacionados con el interferón pegilado y la ribavirina, reportándose en cerca de 80% de los individuos (1). Estos se pueden dividir en sistémicos, hematológicos, psiquiátricos, dermatológicos y misceláneos.

En cuanto a las manifestaciones sistémicas, los síntomas similares a la influenza como fiebre, escalofríos, mialgias, artralgias y cefalea son los efectos adversos más frecuentes reportados con interferón (1). Inician desde pocas horas después de la aplicación y ceden espontáneamente en 24 a 48 horas, generalmente con disminución de la intensidad de los síntomas después de 5 a 6 semanas de terapia. Para su tratamiento se recomienda aplicar el interferón en la tarde-noche, una adecuada hidratación y el uso de acetaminofén; rara vez obligan a suspender el tratamiento o disminuir la dosis. Se presenta fatiga en 60% de los pacientes, es importante distinguirla de anemia severa, hipotiroidismo, hipertiroidismo y depresión.

Los efectos adversos hematológicos son muy importantes, siendo la principal causa de disminución de la dosis y de suspensión de los medicamentos (2). Reducción en los niveles de hemoglobina se ha reportado hasta en el 75% de los pacientes, siendo de origen multifactorial puesto que la ribavirina produce anemia hemolítica, y el interferón depresión de la médula ósea y algunos pacientes también pueden cursar con déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B12. Se ha documentado que durante la terapia, 50% de los pacientes tiene disminución de la hemoglobina mayor de 3 gr/dl y en 10% la hemoglobina disminuye a menos de 10 gr/dl (3). Previamente se consideraba que en el caso de anemia se iniciara tratamiento con factores estimulantes (eritropoyetina) y no debía reducirse la dosis de la ribavirina por el riesgo de tener menor respuesta viral; sin embargo, en la actualidad existe evidencia de que cuando la hemoglobina sea menor de 10 gr/dl la primera conducta debe ser la reducción progresiva de 200 mg en la dosis de ribavirina y en los casos de hemoglobina menor de 8,5 gr/dl está recomendada la suspensión del tratamiento. En los casos de anemia severa está indicado el uso de eritropoyetina y la transfusión de glóbulos rojos. La leucopenia con neutropenia es un efecto adverso atribuible al interferón, lleva a disminución de la dosis en 10 a 20% de los pacientes y está justificado cuando el recuento de neutrófilos es menor a 750/mm³, y se sugiere suspender el mismo cuando el recuento es menor a 500/mm³; el uso de factor estimulador de colonias de granulocitos (filgastrim) se ha estudiado en pacientes con neutropenia moderada a severa, con mejoría de los recuentos celulares pero sin eviden-

cia sólida de que exista un beneficio claro de su aplicación. En caso de trombocitopenia severa (menor de 50.000/mm³) está indicada la reducción de la dosis de interferón y cuando el recuento de plaquetas sea menor de 25.000/mm³ se recomienda suspender el tratamiento.

Los efectos adversos neuropsiquiátricos son frecuentes, reportándose depresión en 30% de los pacientes (4). Los principales factores de riesgo son depresión previa, adicción a psicoactivos, psicosis y enfermedad bipolar, por lo cual es necesario en estos pacientes la evaluación previa y el seguimiento por el psiquiatra, sin iniciar el tratamiento hasta que estén compensados de su enfermedad de base. La depresión debe ser reconocida y tratada rápidamente para evitar la complicación más temida que es el suicidio. Es muy importante generar una buena relación médico-paciente, el seguimiento estricto y los refuerzos positivos para continuar con el tratamiento a pesar de los efectos adversos. El tratamiento incluye el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (5), en depresión moderada la reducción de 50% de la dosis de interferón y en los casos de depresión severa incluso la suspensión de la terapia. También puede presentarse dificultad en la concentración, irritabilidad, trastornos del sueño y disminución en la memoria.

Las manifestaciones dermatológicas más comunes son el prurito y la piel seca, los cuales afectan especialmente la calidad de vida de los pacientes (6). Frecuentemente aparecen erupciones cutáneas, son de origen multifactorial y pueden acompañarse de eczema en las áreas expuestas al sol; se recomienda evitar el sol, uso de protector solar, antipruriginosos tópicos y antihistamínicos sistémicos. La aplicación del interferón genera síntomas locales como induración, eritema y prurito, pero incluso está descrita necrosis local de piel, por lo cual se sugiere rotar el sitio de aplicación del medicamento. La alopecia se asocia al interferón, sin embargo es reversible con la terminación del tratamiento.

Existen múltiples manifestaciones relacionadas con el uso de interferón que son menos frecuentes pero que pueden ser graves, como necrosis de la arteria retinal, neuritis óptica, papiledema, neumonía, neumonitis intersticial, cardiomiopatía y descompensación de la enfermedad hepática de base, por lo cual si se usa en cirróticos solo puede suministrarse a pacientes Child A compensados. Debido a la posibilidad de exacerbación de enfermedades autoinmunes de base como enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, sarcoidosis, psoriasis, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica idiopática, el tratamiento con interferón debe usarse con precaución en estos pacientes y es frecuente que sea necesario suspender el mismo. Hasta 6% de los pacientes tratados pueden desarrollar hipo o hipertiroidismo, se

recomienda realizar TSH basal y mínimo cada 3 meses, dando remplazo hormonal a los pacientes que lo necesitan. El tratamiento antiviral está contraindicado en el embarazo por la teratogenicidad confirmada de la ribavirina, por lo cual se recomienda planificación familiar con métodos de barrera y anticonceptivos hormonales por lo menos hasta 6 meses después de finalizar la terapia.

INHIBIDORES DE PROTEASAS

Los efectos adversos durante el tratamiento para la hepatitis C crónica se presentan más frecuentemente en los pacientes tratados con la terapia triple que incluyen los inhibidores de proteasas que en los que reciben terapia convencional con interferón pegilado y ribavirina. En los estudios que utilizaron el boceprevir, la anemia y la disgeusia fueron los efectos adversos más frecuentes (7, 8). En los estudios con telaprevir, la erupción cutánea, anemia, prurito, náuseas y diarrea se presentaron más frecuentemente que en los que utilizaron terapia convencional (9, 10). Otro síntoma que se informó con el uso del telaprevir es una molestia anorrectal que se presentó en 11% de los pacientes comparado con 3% en los tratados con terapia convencional (11).

La anemia es un efecto secundario importante que se presentó durante ambos tratamientos con inhibidores de proteasas. Se ha postulado que el mecanismo de la anemia es debido a un efecto supresor de la médula ósea (12).

Durante los estudios fase III con boceprevir, se presentó anemia en 40% a 50% de los pacientes comparado con 20% a 30% en el grupo placebo (7, 8). Durante los ensayos clínicos con boceprevir se permitió el uso de eritropoyetina a discreción de los grupos tratantes, siempre que la hemoglobina descendiera por debajo de 10 gr/dl. El uso de eritropoyetina fue más frecuente en los grupos tratados con terapia triple comparada con los que utilizaron terapia convencional (7, 8). También el número de transfusiones de sangre fue mayor (3% versus < 1%) (13). El uso de eritropoyetina, transfusiones sanguíneas y las modificaciones de las dosis de los medicamentos fueron efectivas en disminuir los efectos adversos del boceprevir como se ve reflejado en el bajo índice de abandono por anemia en ambos grupos (11). La respuesta viral sostenida en pacientes manejados solo con reducción de la dosis de ribavirina fue comparable a aquellos pacientes que fueron tratados con eritropoyetina (14); también se observó que los individuos tratados que desarrollaron anemia (Hb < 10 g/dl) tuvieron una respuesta viral sostenida más alta comparada con los que no (14).

Los pacientes tratados con telaprevir presentaron mayor frecuencia de anemia (36% versus 15%), lo mismo que los efectos adversos relacionados con esta complicación (2,5% versus < 1%), así como también el abandono de la terapia

por el descenso de la hemoglobina (4% versus < 1%) (15). La anemia en los estudios de telaprevir fue manejada solo con reducción de la dosis de ribavirina y no se permitió el uso de eritropoyetina (16). Los pacientes con telaprevir presentaron tasas similares de respuesta viral sostenida y recaída, independiente de la aparición de anemia o de la necesidad de reducción de la ribavirina (11).

La erupción cutánea y el prurito fueron otros efectos adversos que se presentaron principalmente durante la utilización del telaprevir. Estas dos complicaciones se reportaron en 56% (51%-60%) de los sujetos que recibieron telaprevir comparado con 32% de los que recibieron terapia convencional. En la mayoría de los sujetos la erupción cutánea fue leve o moderada, pero fue severa en 1% y llevó a la suspensión del medicamento en 6%. La erupción cutánea se presentó dentro de los primeros 16 a 20 días de

iniciado el tratamiento. Menos de 1% de los sujetos experimentó síndrome de Steven Johnson o erupción relacionada a drogas con síntomas sistémicos (DRESS), y no hubo muertes relacionadas a complicaciones originadas en la piel (15).

Las lesiones de piel durante los estudios de fase III con el telaprevir se clasificaron de acuerdo a la gravedad en cuatro grados (tabla 1) (9,10).

Otro efecto que hay que tener en cuenta con los inhibidores de proteasas es la interacción con otros medicamentos. Tanto el boceprevir como el telaprevir presentan metabolismo hepático mediado por la citocromo P450 y son potentes inhibidores de la CYP 3A4/5, lo que les da un potencial para aumentar o disminuir los parámetros farmacocinéticos de otras moléculas (tabla 2) (11, 17). Dentro de los medicamentos que pueden tener interacción con los

Tabla 1. Clasificación de efectos adversos cutáneos con telaprevir.

Grado	Descripción	Manejo
Grado 1 (Leve)	Erupción de piel localizada y/o una erupción de piel con distribución limitada, con o sin prurito	No hay necesidad de suspender telaprevir
Grado 2 (Moderado)	Erupción de piel difusa que compromete hasta el 50% del área de superficie corporal con o sin descamación, prurito, o compromiso de membranas mucosas sin ulceración	No hay necesidad de suspender el telaprevir. Si la erupción es progresiva, el telaprevir debería ser discontinuado en primer lugar. Si no hay mejoría de la erupción dentro de los siete días de suspendido el telaprevir se debe considerar suspender la ribavirina y/o interferón pegilado
Grado 3 (Intenso)	Erupción generalizada que comprometa: Más de 50% del área corporal o una erupción que se presente con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Vesículas o bulas • Ulceración superficial de membranas mucosas • Desprendimiento epidérmico • Lesiones tipo diana típicas o atípicas • Púrpura palpable/eritema que no palidece 	El telaprevir debería ser discontinuado inmediatamente. Si no hay mejoría de la erupción dentro de los primeros 7 días de suspender el telaprevir, se debe considerar suspender la ribavirina y/o el interferón pegilado
Reacciones sistémicas o que atentan contra la vida	Síndrome de Steven-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantematosas generalizadas agudas, erupción que requiere terapia con esteroides sistémicos	Descontinuar en forma permanente todos los tratamientos

Tabla 2. Medicamentos contraindicados concomitantemente con boceprevir y telaprevir.

Medicamento	Clase	Inhibidor de proteasa	Complicaciones
Aumentan la toxicidad de la medicina concomitante			
Alfuzosina	Antagonista del adrenoceptor A1	Boceprevir/telaprevir	Hipotensión o arritmias cardíacas
Estatinas	Inhibidores de la HMG coA reductasa	Boceprevir/telaprevir	Miopatía incluyendo rhabdomiólisis
Sildenafil	Inhibidor de la PDE5	Boceprevir/telaprevir	Cambios en la visión, hipotensión
Midazolam oral	Sedante	Boceprevir/telaprevir	Sedación/depresión respiratoria
Drospirona	Anticonceptivo oral	Boceprevir	Hipercalemia
Reducción de la actividad del inhibidor de proteasa			
Rifampicina	Anti-TBC	Boceprevir/Telaprevir	
St. John's Wort	Medicina natural	Boceprevir/Telaprevir	
Fenitoína	Anticonvulsivante	Boceprevir	

inhibidores de proteasas están las estatinas, los inmunosupresores, los antirretrovirales y los antidepresivos. Por lo tanto, se deben evaluar muy bien las posibles interacciones antes de iniciar un tratamiento con los inhibidores de proteasas consultando el folleto informativo del producto o a través de sitios en línea de apoyo tales como www.hcvadvocate.org y www.hep-druginteractions.org.

REFERENCIAS

1. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975-82.
2. Aspinall RJ, Pockros PJ. The management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(9): 917-29.
3. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J viral Hepatol* 2004; 11 (3): 243.
4. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24: 38-47.
5. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531.
6. Berk DR, Mallory SB, Keeffe EB, Ahmed A. Dermatologic disorders associated with chronic hepatitis C: effect of interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 142-51.
7. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-1206.
8. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207-1217.
9. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-2416.
10. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-2428.
11. Ferenci P, Reddy KR. Impact of HCV protease-inhibitor-based triple therapy for chronic HCV genotype 1 infection. *Antiviral Therapy* 2011; 16: 1187-1201.
12. US Food and Drug administration; April 27, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252341.pdf>
13. Victrelis prescribing information. Package insert 2011. Shering Corporation a subsidiary of Merck and Co., Whitehouse Station, NJ, USA.
14. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MS, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2b/ ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates: analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011; 54(suppl. 1): S195-S196.
15. Advisory Committee Briefing Document for NDA 201-917 Telaprevir 375 mg tablets. Silver Spring, MD; April 1, 2011. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM252561.pdf>
16. Incivek prescribing information. Package insert, 2011. Vertex pharmaceuticals Inc. Cambridge, MA, USA.
17. Barrit AS 4th, Fried MW. Maximizing opportunities and avoiding mistakes in triple therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1314-1323.