



Acta Gastroenterológica Latinoamericana

ISSN: 0300-9033

actasage@gmail.com

Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

Ciocca, Mirta; Daruich, Jorge; Fernández, Nora
Manejo de los efectos adversos del tratamiento
Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 35, núm. 1, junio, 2005, pp. S59-S62
Sociedad Argentina de Gastroenterología
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199323385025>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Referencias

1. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257-263.
2. Rostaing L, Izopet J, Baron E, et al. Preliminary results of treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 6):93-96.
3. Chan S, Schwartz J and Rosen H. Treatment of hepatitis C in solid organ transplantation. *Drugs* 2004;64:489-498.
4. Berenguer M, Prieto M, Córdoba J, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 1998;28:756-763.
5. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-858.
6. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-896.
7. Berenguer M. Host and donor risk factors before and after liver transplantation that impact HCV recurrence. *Liver Transpl* 2003;9:S44-S47.
8. Crippin JS, McCashland T, Terrault N, et al. A pilot study of tolerability and efficacy of antiviral therapy in hepatitis C virus-infected patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8: 350-355.
9. Everson GT. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list. *Liver Transpl* 2003;9:S90-S94.
10. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:680-687.
11. Sheiner P, Boros P, Klion FM, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998;28:831-838.
12. Samuel D, Bizollon T, Feray C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003;124:642-650.
13. Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003;52:283-287.

Manejo de los efectos adversos del tratamiento

Mirta Ciocca, Jorge Daruich, Nora Fernández

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

Introducción

El espectro de los efectos adversos de la terapéutica combinada interferón (IFN) estándar y ribavirina (RBV) en la hepatitis C es bien conocido. Los principales son: síndrome pseudogripal, alteraciones hematológicas y neuropsiquiátricas. En los estudios clínicos aprobatorios, la aparición de efectos adversos significativos fue motivo de suspensión prematura del tratamiento en un 20% de los pacientes.¹⁻⁴

Los nuevos IFNs peguilados (PEG) asociados a RBV, han mostrado una mayor eficacia terapéutica, con un perfil de efectos adversos similar en frecuencia y magnitud al observado con IFN estándar.^{1,5-10} En los estudios fase III con estos fármacos, en pacientes con hepatitis crónica C, la aparición de efectos adversos significativos motivó la suspensión del tratamiento en 10 al 14% de los casos, y la causa de interrupción más frecuente fue la depresión severa.¹¹⁻²³ La adherencia al tratamiento tiene un fuerte impacto en su eficacia. El diagnóstico precoz y el manejo adecuado de los efectos adversos, constituyen un aspecto fundamental de la terapia en los pacientes con hepatitis C.

Manejo de los efectos adversos

La educación del paciente sobre las posibles consecuencias no deseadas de la terapia PEG IFN-RBV, la necesidad de controles clínicos y bioquímicos periódicos y la importancia del cumplimiento del tratamiento para lograr una RS, es fundamental para el manejo adecuado de los efectos adversos y asegurar la adherencia al tratamiento. También es útil informar sobre estos aspectos a la familia del paciente y a los profesionales de la salud que participen en su atención. Sin duda, el logro de estos objetivos dependerá en gran parte de que el tratamiento de estos pacientes esté en manos de profesionales hepatólogos con experiencia en el manejo de la enfermedad, de la terapéutica y de sus efectos adversos.

En la tabla adjunta se detallan los efectos adversos más frecuentes producidos por PEG IFNs y RBV, así como el porcentaje de reducción de dosis y suspensión prematura del tratamiento observada en los estudios aprobatorios.²⁴⁻²⁵ (Tabla 1)

La depresión, que se desarrolla en 22 al 30 % de los pacientes tratados con PEG IFN, generalmente es leve a moderada.²⁴⁻²⁵ Sin embargo, en su expresión más severa,

es la causa principal de discontinuación del tratamiento. El mecanismo de la depresión asociada a IFN no ha sido dilucidado.³¹⁻³² Debe interrogarse al paciente acerca de antecedentes de depresión antes de iniciar el tratamiento, así como debe evaluarse antes y durante el tratamiento el desarrollo o empeoramiento de síntomas depresivos. El PEG IFN debe suspenderse ante la aparición de ideación suicida. En estos casos, así como ante otros con depresión severa, debe solicitarse la evaluación por un especialista en salud mental. Los antidepresivos, especialmente los inhibidores de la recaptación de serotonina, son útiles en el manejo de la depresión asociada a PEG IFN. No está demostrado que el uso profiláctico de estas drogas sea costo-efectivo.³³⁻⁴²

Las alteraciones hematológicas como anemia, neutropenia y trombocitopenia son efectos adversos frecuentes y reversibles del PEG IFN, y aunque motivan la reducción de la dosis en 25% de los casos, raramente obligan a la suspensión prematura del tratamiento (1-3%). La RBV produce anemia hemolítica reversible en 50% de los pacientes tratados, que asociada al efecto mielosupresor del IFN, puede ocasionar una disminución de la Hb de 3 g/dl.⁴³ Se sugiere aplicar en la práctica clínica los criterios de seguridad empleados en los estudios fase III para reducción de dosis y discontinuación de tratamiento por efectos adversos hematológicos. Por ejemplo:

* Ante descenso de Hb a niveles <10 g/dl en pacientes

con riesgo cardiológico normal, o descenso > 2g/dl en pacientes con riesgo cardiológico elevado, se recomienda reducción del 50% de la dosis de RBV.

* Ante descenso de Hb a niveles <8.5 g/dl en pacientes con riesgo cardiológico normal, o <12 g/dl en pacientes con riesgo cardiológico elevado, se recomienda suspender RBV.

* Ante trombocitopenia <50.000 cel/mm³ se recomienda reducción del 50% de la dosis de PEG IFN, y suspenderlo si los valores descienden a <25.000 cel/mm³.

* Ante neutropenia <750 cel/mm³, se recomienda reducción del 50% de la dosis de PEG, y suspenderlo cuando los valores son <500 cel/mm³.²⁴⁻²⁵

Aunque la neutropenia asociada a PEG IFN es frecuente, su impacto clínico es relativo ya que las infecciones bacterianas son infrecuentes; habiéndose reportado en un 3% de los pacientes tratados en los ensayos aprobatorios.

La necesidad de mantener dosis óptimas de PEG IFN-RBV para obtener una RS, ha motivado la utilización de factores de estimulación hematopoyética para el manejo de estas alteraciones hematológicas. En estudios controlados, los pacientes que recibieron eritropoyetina recombinante humana por descenso de la Hb, lograron mantener dosis significativamente mayores de RBV que los pacientes que no la recibieron, por lo que su utilización parece

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes con PEG IFN y RBV

| Eventos adversos | PEG IFN alfa 2b 12 KD, 1 ucg/ Kg/sem (n=297) (%) | PEG IFN alfa 2b 12 KD, 1.5 ucg/Kg/sem + RBV (n=511) (%) | PEG IFN alfa 2a 40 KD, 180 ucg/ sem (n=559) (%) | PEG IFN alfa 2a 40 KD, 180 ucg sem + RBV (n=451) (%) |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| Inflamación en sitio de inyección | 47 | 75 | 22 | 23 |
| Fatiga - Astenia | 52 | 66 | 56 | 65 |
| Cefalea | 56 | 62 | 54 | 43 |
| Fiebre | 22 | 46 | 37 | 41 |
| Adelgazamiento | 11 | 29 | 4 | 10 |
| Hipotiroidismo | 5 | 5 | 3 | 4 |
| Náuseas | 26 | 43 | 24 | 25 |
| Anorexia | 20 | 32 | 17 | 24 |
| Dolor abdominal | 15 | 13 | 15 | 8 |
| Mialgias | 54 | 56 | 37 | 40 |
| Artralgias | 23 | 34 | 28 | 22 |
| Insomnio | 23 | 40 | 19 | 33 |
| Irritabilidad | 28 | 47 | 19 | 30 |
| Depresión | 29 | 31 | 18 | 20 |
| Alopecia | 22 | 36 | 23 | 28 |
| Sequedad de piel | 11 | 24 | 4 | 10 |
| Conjuntivitis | 4 | 4 | No informado | No informado |
| Anemia | 0 | 12 | 2 | 11 |
| Leucopenia | <1 | 6 | 3 | 14 |
| Neutropenia | 6 | 26 | 21 | 27 |
| Plaquetopenia | 7 | 5 | 5 | 5 |
| Reducción de dosis | 32 | 42 | 19 | 36 |
| Suspensión | 10 | 14 | 7 | 10 |

ser una alternativa útil para el manejo de la anemia asociada a RBV.²⁶⁻²⁹ El uso de factores estimulantes de colonias en pacientes con neutropenia severa por PEG IFN, si bien es una práctica más habitual, ya sea en forma transitoria o reglada durante el tratamiento, no ha sido validado aun en ensayos clínicos controlados para evaluar beneficios e impacto sobre el desarrollo de complicaciones severas y sobre la RS de estas drogas.³⁰

Los síntomas pseudogripales producidos por PEG IFN son frecuentes y de mayor intensidad en las primeras semanas de tratamiento. El paracetamol, en dosis no mayores a 4g/día, es útil para el control de estos adversos.

Debido al potencial teratogénico de la RBV, debe instruirse al paciente y a su pareja sobre la necesidad de utilizar doble método anticonceptivo hasta los 6 meses de finalizado el tratamiento. En mujeres fértiles es recomendable realizar pruebas de embarazo inmediatamente antes de iniciar la terapia, y ante períodos de amenorrea mayores a 5 días.

En pacientes con coinfección HIV-HCV los efectos adversos del tratamiento son más frecuentes y de mayor intensidad que en los no coinfectados, así como es más frecuente la necesidad de reducción de dosis e interrupción del tratamiento de la hepatitis C. En pacientes que reciben HAART, la acidosis láctica puede ser una complicación del tratamiento combinado. La complejidad de estos pacientes requiere del manejo conjunto con el infectólogo, para minimizar los riesgos de efectos adversos y prevenir interacciones medicamentosas indeseables.

Referencias

1. National Institute of Health, Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C:2002, June 10-12, 2002.
2. Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl1):S112-S131.
3. Maddrey WC. Safety of combination interferon alpha 2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl1):67-75.
4. Mc Hutchinson JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl1):57-65.
5. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:556-567.
6. Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:2201-2213.
7. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-438.
8. Pedder SCJ. Pegylation of peginterferon alfa: Structural and pharmacokinetic properties. *Semin Liver Dis* 2003;23(Suppl1):19-22.
9. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of Peginterferons. *Seminars in Liver Diseases*, 2003;23(Suppl1):23-28.
10. Wejstal R, Alaeus A, Fischler B, et al. Chronic Hepatitis C: Updated Swedish Consensus. *Scand J Infect Dis* 2003;35:445-451.
11. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-1672.
12. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-1680.
13. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
14. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, 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.
15. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
16. Hadziyannis SJ, Morgan T, Balan V, et al. Peginterferon a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
17. Zeuzem S, Hultcrantz R, Mourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol*, 2004; 40:993-999.
18. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-450.
19. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-459.
20. Alberti A, Boccato S, Vario A, et al. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S195-S200.
21. Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al. When and how to treat acute hepatitis C?. *J Hepatol* 2003;39:1056-1062.
22. Gordon S. New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;125:253-56.
23. Kamal S, Ismail A, Graham C, et al. Pegylated interferon alfa therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology* 2004;39:1721-1731.
24. USPI, Product Information. Peginterferon alfa-2a. Food and Drug Administration, 2002.
25. USPI, Product Information. Peginterferon alfa-2b. Food and Drug Administration, 2002.
26. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2004;11: 243-250.
27. Dieterich DT, Wasserman R, Braau N, 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;11:2491-2499.

28. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels, and improves quality of life vs placebo: a randomized, double-blind, multicenter study [Abst]. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl1):S103.
29. Brau N. Epoetin alfa treatment for acute anaemia during interferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C (Revisión). *J Viral Hepat* 2004;11:191-197.
30. Moreno L, Quereda C, Moreno A, et al. Pegylated interferon alfa 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:67-73.
31. Fried MW. Side Effects of Therapy and Management. NIH Consensus Conference on Hepatitis C. Libro de Resúmenes, 2002:92-96.
32. Quesada JR, Talpaz M, Ríos A, et al. Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 1986;4:243-243.
33. Carithers RL, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV. *Dig Dis Sci* 1996;41(suppl):S75-S80.
34. Zdilar D, Franco-Bronson K, Burchler N, et al. Hepatitis C, interferon alpha, and depression. *Hepatology* 2000;31:1207-1211.
35. Fontana R J, Moyer C A, Sonnod S, et al. Co- morbidities and quality of life in patients with interferon refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:170-178.
36. Fattovich G, Giustino G, Favarato 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 alpha interferon. *J Hepatol* 1996;24:38-47.
37. Capuron L, Ravavd A. Prediction of the depressive effects of interferon alpha therapy by the patient's initial affective state. *N Engl J Med* 1999;340:1370-1376.
38. Johnson ME, et. al. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-789.
39. Kraus MR, Schafer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1091-1099.
40. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001;344:961-966.
41. Rupert M, Schaefer A, Scheurlen M. Paroxetine for the prevention of depression induced by interferon alfa. *N Engl J Med* 2001, 345:375-376.
42. Bernstein D, Kleinman L, Barker CM, et al. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2002;35:704-708.
43. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology* 2000;31:997-1004.

Terapéutica futura

Jorge Findor, Hugo Tanno

Acta Gastroenterol Latinoam 2005; 35; Supl N° 1:

El alto costo de la terapéutica combinada, la falta de efectividad en la mitad de los pacientes tratados y los significativos efectos colaterales, obligan a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. El diseño del tratamiento ideal debiera contemplar que sea altamente efectivo, administrable por vía oral, con pocos efectos adversos y a un costo más reducido.¹

En la revisión de los diferentes ensayos que se están haciendo con distintas drogas, el hallazgo de ese esquema ideal es por el momento difícil de implementar. La falta de un modelo animal complica su búsqueda. El chimpancé es el único disponible² pero sus altos costos limitan su estudio a escasos centros. Ensayos recientes usando el modelo de rata transgénica abren alguna posibilidad de uso en el futuro.

Las estrategias a considerar para el futuro podrían resumirse en tres grupos:

1. Estrategias que aumentan la respuesta de terapias actuales.
2. Nuevas estrategias basadas en la biología molecular (Molécula viral).
3. Estrategias destinadas a reducir la injuria hepática.

1. Estrategias que aumentan la respuesta de las terapias actuales

En ellas se destaca la incorporación de interferones alternativos.¹

El interferón natural derivado del IFN leucocitario se halla en estudio en protocolos en fase II.

El albuferón es un interferón que se halla ligado a la al-