



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



## Comunicación corta

# Retinopatía asociada a interferón pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C

C. Burgueño-Montañés<sup>a,\*</sup> y R. Pérez-Álvarez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

<sup>b</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de julio de 2010

Aceptado el 27 de diciembre de 2010

On-line el 29 abril 2011

Palabras clave:

Interferón

Hepatitis C crónica

Retinopatía

Exudados algodonosos

### R E S U M E N

**Caso clínico:** Se describen dos pacientes portadores de hepatitis C y tratados con interferón pegilado y ribavirina que desarrollaron múltiples exudados algodonosos en la retina de ambos ojos. El cuadro oftalmológico fue etiquetado de retinopatía asociada a interferón pegilado y en un caso cedió espontáneamente y en otro tras su retirada.

**Discusión:** El interferón es una citocina inmunomoduladora utilizada como primera línea de tratamiento de la hepatitis C. Numerosos efectos adversos han sido descritos, pero los oculares son menos conocidos. Consideramos necesario el seguimiento oftalmológico sistemático durante el tratamiento con interferón por la posibilidad de detectar dichas complicaciones, algunas graves.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Pegylated interferon and ribavirin associated retinopathy in patients with hepatitis C

### A B S T R A C T

**Case report:** We describe two patients with chronic hepatitis C, treated with pegylated interferon and ribavirin, who developed multiple cotton-wool spots in the retina of both eyes. The ocular findings were identified as pegylated interferon associated retinopathy, and in one case spontaneously resolved and in the other after the treatment was withdrawn.

**Discussion:** Interferon is an immunomodulating cytokine used as a first line treatment of hepatitis C. Numerous adverse effects have been reported, but ocular ones are less known. We believe that periodic ophthalmological examinations during this treatment are required in order to detect these complications, which can be serious.

© 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Interferon

Chronic hepatitis C

Retinopathy

Cotton wool spots

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [casamata@gmail.com](mailto:casamata@gmail.com) (C. Burgueño-Montañés).

0365-6691/\$ – see front matter © 2010 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.oftal.2010.12.015

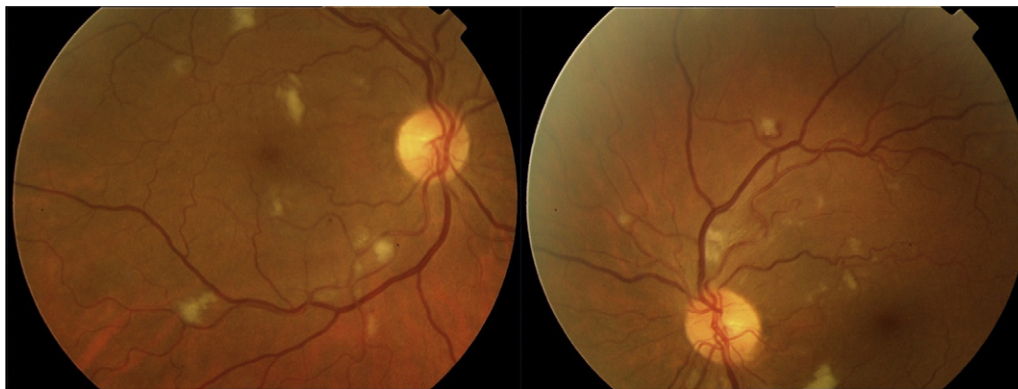


Figura 1 – A los 3 meses del inicio del tratamiento.

## Introducción

El interferón (IFN) es una citocina inmunomoduladora que posee actividad antiviral, propiedades antiangiogénicas y antiproliferativas.

Existen derivados del IFN alpha (peginterferón  $\alpha$ -2a y  $\alpha$ -2b) conjugados con el polietilenglicol («pegilado») que aumentan su persistencia en la sangre requiriendo dosis menores. Los peginterferones constituyen el tratamiento de elección de la hepatitis C crónica, combinado con la ribavirina (nucleótido sintético análogo de la guanidina, con propiedades antirretrovirales y actividad inmunorreguladora)<sup>1,2</sup>.

Dentro de los efectos adversos derivados de su uso están las complicaciones oculares, sobre todo retinianas<sup>1</sup>.

## Caso clínico

### Caso 1

Mujer de 65 años diagnosticada de hepatitis crónica por virus C genotipo 1 con una carga viral de 4.300.000 copias/ml e hipertensión arterial (HTA). Se instauró tratamiento con IFN pegilado  $\alpha$ -2b (180  $\mu$ g/semana) junto a ribavirina (800 mg/día). Dados sus antecedentes de HTA se solicitó exploración oftalmológica que se realizó a los 15 días del inicio del tratamiento. Presentó una agudeza visual (AV) de 10/10 con corrección en ambos ojos y en el fondo de ojo (FO): papilas y máculas

normales. Esclerosis arterial y tortuosidad venosa con cruces arterio-venosos patológicos.

A los 3 meses, y estando asintomática, fue de nuevo valorada. Presentó la misma AV pero en el FO aparecían múltiples exudados algodonosos en arcadas y polo posterior, con respeto de área macular, así como alguna microhemorragia y microaneurisma. Se etiquetó de retinopatía por IFN (fig. 1) y se decidió continuar con el tratamiento dada la nula repercusión en la AV, la carga viral alta y la posibilidad de un seguimiento estrecho.

La respuesta virológica fue tardía en la semana 24, por lo que se prolongó el tratamiento 72 semanas con buena respuesta. Durante el tratamiento se produjo neutropenia que como máximo llegó a ser de 600/mm<sup>3</sup> y anemia como máximo de 8,5 g/dl de hemoglobina, pero no se modificaron las dosis de IFN.

En los sucesivos controles siempre mantuvo la misma AV, los exudados se fueron reabsorbiendo y quedó sólo una microhemorragia en la arcada vascular temporal superior del ojo derecho (figs. 2 y 3).

### Caso 2

Varón de 37 años ex-adicto a drogas por vía parenteral y diagnosticado de hepatitis crónica por virus C genotipo 4 con una baja carga viral (75.754 UI/ml). Se instauró tratamiento con IFN pegilado  $\alpha$ -2b (100  $\mu$ g/semana) y ribavirina (1 g/día).

A los 2 meses del inicio del tratamiento acudió a la consulta y refirió visión borrosa y «manchas» en el campo visual desde aproximadamente 10 días antes. En la exploración

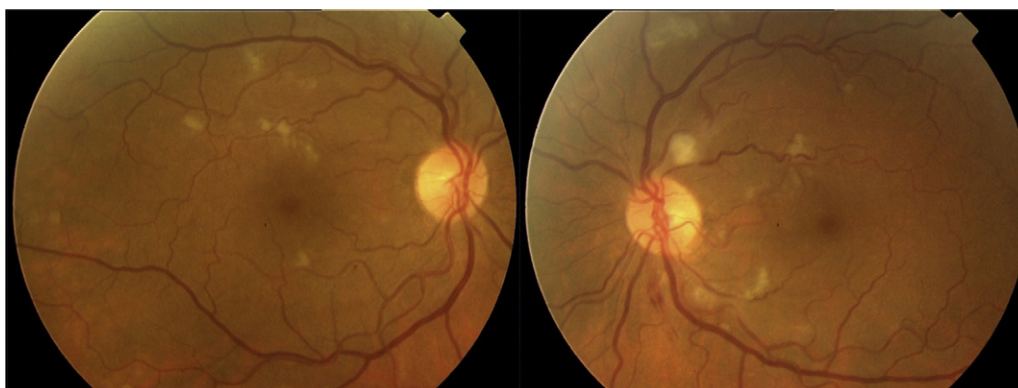


Figura 2 – A los 5 meses.

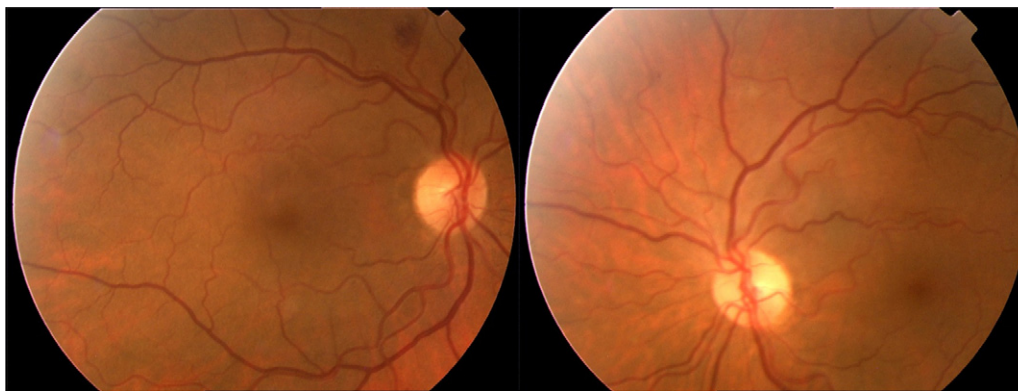


Figura 3 – Al mes de finalizar el tratamiento.

oftalmológica presentó una AV de 0,8 con corrección en ambos ojos y múltiples exudados algodonosos en polo posterior. Se diagnosticó de retinopatía por IFN y se suspendió el tratamiento. En controles sucesivos el cuadro fue mejorando y a los 3 meses presentó una AV de 10/10 en ambos ojos y en el FO únicamente se apreció un exudado algodonoso en reabsorción inferior a fovea izquierda.

## Discusión

Varios son los efectos adversos debidos al uso de IFN, el más común es un cuadro pseudogripal, pero también pueden aparecer alteraciones oftalmológicas y por afectación del sistema nervioso central, hematopoyético, gastrointestinal, urinario, cardiovascular, musculoesquelético y endocrino.

La complicación ocular más típica es una retinopatía isquémica con exudados algodonosos, hemorragias retinianas en polo posterior y sobre todo alrededor del disco óptico, y microaneurismas. Puede acompañarse de hiperemia del disco óptico y edema macular. También están descritos casos de hemorragias subconjuntivales, neovascularización coroidea, vasoespasmo, glaucoma neovascular, oclusiones vasculares retinianas, neuropatía óptica isquémica y Vogt-Koyanagi-Harada like<sup>1</sup>.

La retinopatía secundaria al uso de IFN se conoce desde 1990, con una incidencia que varía según las series entre un 18 y un 86%<sup>2</sup>, con IFN pegilado parece que es menor 16-19%<sup>2,3</sup>. Existe una relación entre la dosis y la duración del tratamiento<sup>2</sup>. Aparece entre las 8 y 12 semanas después del inicio de la terapia, antes es muy excepcional. Es normalmente asintomática y asociada a una buena AV. Puede desaparecer espontáneamente durante el tratamiento o rápidamente si se suspende el IFN y en la mayoría sin dejar secuelas visuales<sup>2</sup>. La suspensión es aconsejable ante disminución de AV y si presenta intensa isquemia retiniana<sup>1</sup>.

Clásicamente la patogenia se ha atribuido al depósito de inmunocomplejos en los vasos retinianos, y también a que el IFN aumentaría la adhesividad leucocitaria al endotelio vascular<sup>2,4</sup>. Recientemente Nagooka et al<sup>5</sup> evaluando la función vascular retiniana encuentran en estos pacientes una disfunción endotelial. Además tanto el virus de la hepatitis

C como el IFN inducen la formación de gran variedad de Actrombogénicos<sup>4</sup>.

La ribavirina, además de poder provocar lagrimeo y conjuntivitis, puede contribuir a la retinopatía por su acción sinérgica en combinación con IFN<sup>4</sup>.

La diabetes, HTA o la anemia se han descrito como factores de riesgo<sup>3</sup> para el desarrollo y la progresión de la retinopatía, y por ello estos pacientes deben seguirse más estrechamente.

Aunque algunos trabajos cuestionan la necesidad de exámenes oftalmológicos de rutina<sup>2</sup> en pacientes asintomáticos en tratamiento con IFN, están descritos casos de complicaciones oculares con pérdida visual grave<sup>1</sup>. Se debería realizar un examen de AV y FO antes de comenzar el tratamiento y después cada 3 meses. Si se objetiva la retinopatía se deberían realizar revisiones mensuales/trimestrales hasta la completa resolución.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sène D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, et al. Intraocular complications of IFN- $\alpha$  and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3137-40.
- Cuthbertson FM, Davies M, McKibbin M. Is screening for interferon retinopathy in hepatitis C justified? *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1518-20.
- Okuse Ch, Yotsuyanagi H, Nagase Y, Kobayashi Y, Yasuda K, Koike K, et al. Risk factors for retinopathy associated with interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3756-9.
- Helal J, Cabral L, Malta L. Trombose de veia central da retina em paciente usuária de interferon e ribavirina: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69:601-4.
- Nagaoka T, Sato E, Takahashi A, Yokohama S, Yoshida A. Retinal circulatory changes associated with interferon-induced retinopathy in patients with hepatitis C. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:368-75.