



## Poliserositis en paciente con hepatitis C en tratamiento con los nuevos antivirales

### *Poliserositis in a patient with hepatitis C under treatment with new antivirals*

**Señor Director:**

#### Introducción

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir fueron aprobados por la *European Medicine Agency* (EMA) en el 2014 para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con genotipo 1 y 4 y genotipo 1, respectivamente. La administración concomitante de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combina tres antivirales de acción directa (AAD): (dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir) y ritonavir que no presenta actividad propiamente dicha contra el VHC. Dasabuvir es un inhibidor no nucleosídico de la ARN-polimerasa dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B<sup>1</sup>; ombitasvir inhibe la fosfoproteína NS5A; paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A necesaria para la escisión proteolítica y ritonavir aumenta la exposición sistémica de paritaprevir<sup>2</sup>.

El tratamiento debe continuarse durante 12 ó 24 semanas en función del grado de fibrosis y el genotipo viral. El objetivo es la erradicación del virus, consiguiendo una respuesta viral sostenida, definida como carga viral indetectable (< 15 UI/ml) a las 12 ó 24 semanas tras haber finalizado el tratamiento<sup>3</sup>.

De forma general, estos nuevos AAD son mucho más eficaces y mejor tolerados que los tratamientos antiguos, siendo la mayoría de las reacciones adversas (RAM) notificadas de intensidad leve (grado 1 de gravedad). Las RAM que se manifestaron muy frecuentemente fueron: insomnio, náuseas, prurito, astenia y fatiga. De manera frecuente la anemia fue la más notificada<sup>1,2</sup>.

#### Descripción de caso

Presentamos un caso de poliserositis como posible efecto adverso medicamentoso al tratamiento antiviral.

Mujer de 74 años diagnosticada de hipertensión arterial, en tratamiento con manidipino e irbesartan/hi-

droclorotiazida, hipotiroidismo tratada con levotiroxina y VHC crónica genotipo 1b en tratamiento antiviral con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir.

Tras dos semanas de tratamiento antiviral, acudió al Servicio de Urgencias con clínica de malestar general, vómitos (sobre todo al inicio del tratamiento), debilidad, cansancio, disnea con empeoramiento progresivo, manifestando edema de miembros inferiores y fiebre en los últimos días. A su llegada se presentó taquipneica, con fiebre de 38°C y taquicárdica. Entre las pruebas complementarias se realizó una analítica donde destacó hipoxemia (pH=7,49 mmHg; pCO<sub>2</sub>=28 mmHg; pO<sub>2</sub>=41 mmHg), leucocitosis (leucocitos: 17,70 · 10<sup>3</sup>/μL) y otros parámetros analíticos (hemoglobina: 11,8 g/dL; hematocrito: 34,2%; plaquetas: 202,0 · 10<sup>3</sup>/μL; urea: 35 mg/dL; creatinina sérica: 0,68 m/dL; Na<sup>+</sup>: 120m M/L; K<sup>+</sup>: 4 mM/L). En cuanto a los marcadores cardíacos, se obtuvo un valor de propéptido natriurético cerebral (NT Pro-BNP) de 1.355,8 pg/mL. La carga viral (CV) resultó indetectable (<15 UI/mL). Se realizó una radiografía de tórax en la que se apreció infiltrado intersticial bilateral y ecocardiograma transtorácico (EcoTT), objetivándose derrame pericárdico. Ante el cuadro clínico compatible con poliserositis (inflamación simultánea de varias membranas serosas: pleura, peritoneo, pericardio, etc) como posible efecto adverso a la medicación antiviral, se decidió interrumpir el tratamiento e ingreso en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI).

A causa del fallo respiratorio se decidió iniciar antibioterapia de amplio espectro previa extracción de cultivos y serología, que posteriormente se confirmaron como negativos. Frente a la sospecha de enfermedad autoinmune se consultó al Servicio de Reumatología para estudio de poliserositis. Se descartó cuadro de Fiebre Mediterránea Familiar (FMF); la paciente no presentó lesiones cutáneas ni cumplía con la edad habitual de aparición de la enfermedad. Se determinaron anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA y se recogió orina de 24 horas, para descartar conectivopatía tipo Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Se iniciaron pulsos de corticoides durante 3 días, observándose mejoría progresiva.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
*Creative Commons Attribution 4.0.*

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

En la analítica se observaron unos ANA positivos a título de 1/160, que se consideraron no significativos teniendo en cuenta los antecedentes personales de hipotiroidismo. Los anticuerpos anti-DNA fueron negativos y los niveles de proteinuria detectados fueron < 1 gramo en orina de 24 horas.

Se decidió el alta hospitalaria, considerándose resuelta la RAM al encontrarse la paciente asintomática, sin disnea ni dificultad respiratoria. Presentó hemograma normal y CV indetectable (< 15 UI/ml), continuando con su tratamiento domiciliario y corticoides en pauta descendente.

Tras la primera valoración por el Servicio de Digestivo, al mes del alta hospitalaria, se objetivó función hepática normal: GPT (ALT) 17,9 U/L y GOT (AST) 28 U/L, bilirrubina total 0,50 mg/dL, continuando con CV indetectable (< 15 UI/ml).

## Discusión

Se entiende por poliserositis la inflamación que afecta a varias membranas serosas. Los síntomas más frecuentes son taquicardia, distensión abdominal, dolor torácico, fiebre, etc., pudiéndose manifestar como pericarditis recurrente o derrame pleural, entre otros. Algunas enfermedades inflamatorias de origen genético, como la FMF, se caracterizan por presentar episodios recurrentes y breves de fiebre, inflamación del revestimiento de la cavidad abdominal y torácica, inflamación y dolor articular, así como lesiones cutáneas<sup>5</sup>. También, en el caso de pacientes con LES, se puede apreciar, durante el transcurso de la enfermedad, afección de las membranas serosas, principalmente de la pleura y el pericardio<sup>6</sup>. En nuestro caso se descartaron ambas patologías como causa alternativa.

Desde el Servicio de Farmacia se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos biomédicas (BIOSIS Previews®, Current Contents® Search, Embase®, EMCare®, MEDLINE®, SciSearch®), relacionada con el cuadro descrito, así como de posibles interacciones con el tratamiento domiciliario. No se encontró literatura publicada sobre casos similares ni ninguna interacción clínica relevante con el tratamiento concomitante. Se han constatado casos de descompensación hepática y fallo hepático durante el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en combinación con dasabuvir con o sin ribavirina, quedando contraindicado el uso de dicha combinación en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). También se observaron anomalías analíticas, detectando niveles séricos elevados de ALT, teniendo que interrumpir el tratamiento en algunos casos, así como niveles séricos elevados de bilirrubina. En este último caso, ningún paciente tuvo que discontinuar el tratamiento<sup>1,2</sup>.

Se notificó la RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) y se consultó sobre notificaciones de reacciones adversas relacionadas; se habían comunicado dos casos similares<sup>4</sup>.

Para evaluar la posible relación de la poliserositis con la administración del tratamiento antiviral se aplicó el algorit-

mo de Karch-Lasagna<sup>7</sup> modificado. Se obtuvo una puntuación de 6, concluyendo como "Probable" dicha reacción. La RAM fue compatible en el tiempo con la administración del fármaco, mejorando con la retirada del mismo.

No se volvió a readministrar el tratamiento ya que la CV se mantuvo sin cambios (< 15 UI/ml) tras recibir, tan solo, 2 semanas de tratamiento antiviral. La paciente continuó con su tratamiento domiciliario.

## Conclusión

Nuestra paciente presentó un cuadro de poliserositis relacionado con la administración de tratamiento antiviral, que precisó ingreso hospitalario en la UMI.

Consideramos muy importante notificar sospechas de este tipo, sobre todo, cuando se trata de medicamentos usados en afecciones importantes con un perfil de seguridad poco conocido, con el fin de promover su difusión y conocimiento futuro.

## Bibliografía

1. Science Medicines Health. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu/ema/]. London: European Medicines Agency; 15/01/2015 [citado 17/12/2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003837/WC500182236.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003837/WC500182236.pdf)
2. Science Medicines Health. European Medicines Agency [www.ema.europa.eu/ema/]. London: European Medicines Agency; 15/01/2015 [citado 17/12/2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003839/WC500184000.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003839/WC500184000.pdf)
3. European Association for the Study of the Liver. Recommendations on Treatment of Hepatitis C. 2015 [citado 17/12/2015]. Journal of Hepatology [revista en internet]; volumen(63):199-236. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
4. Centro de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias [página Web]. España: 04/06/1984 [11/09/2015; 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.farmacovigilanciacanarias.org/notificaciones>
5. Stephen E Goldfinger. Clinical manifestations and diagnosis of familial Mediterranean fever [monografía en Internet]. Lawrence S Friedman. UpToDate; 2015 [citado 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
6. Massimo Imazio. Undifferentiated systemic rheumatic (connective tissue) diseases and overlap syndromes [monografía en Internet]. Jae K OH. UpToDate; 2014 [citado 17/12/2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
7. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45.

Marina Lombardero Pin, Cristina Otero Villalustre, Beatriz Nucete Gallego, Elena Mateos Egido, Lourdes García Reina, Leonor Santos Morín, Alicia Díez Del Pino

Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil Las Palmas de Gran Canaria (CHUIMI). España.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlompin@gobiernodecanarias.org (Marina Lombardero Pin).

Recibido el 9 de febrero de 2016; aceptado el 4 de julio de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10475