

# Posible pancreatitis inducida por telaprevir. A propósito de un caso

## *Possible telaprevir-induced pancreatitis. A case study*

### Introducción

La pancreatitis aguda se trata de una inflamación del páncreas cuya patogenia aún no es del todo conocida. Una de las teorías contempla la autodigestión por enzimas proteolíticas (como tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y fosfolipasa A) cuando son activadas en el interior del páncreas. Se piensa que estas enzimas pueden ser activadas por diversos factores. Esta activación produce un secuestro de neutrófilos en el páncreas que origina una reacción inflamatoria. Como consecuencia se produce edema, hemorragia intersticial e incluso necrosis.

Existen múltiples causas de pancreatitis aguda, cabe destacar la litiasis biliar responsable entre el 35-40% de las pancreatitis agudas<sup>1</sup> y el alcohol implicado en aproximadamente el 30% de los casos<sup>2</sup>. Otras causas son: Hipertigliceridemia (con trigliceridemia >1000 mg/dl), traumatismos, inducidas por fármacos, etc.

La pancreatitis inducida por medicamentos es un fenómeno poco habitual; en España, desde 1985 hasta el 4 de mayo de 2004, hay 172 notificaciones de pancreatitis por fármacos<sup>3</sup>, y su incidencia se estima entre el 0,1 y el 2%<sup>4</sup>, desconociéndose los mecanismos implicados

en su génesis. Algunos de los propuestos son: reacciones inmunológicas, efecto tóxico directo o de algún metabolito, isquemia, trombosis, etc.<sup>5</sup>.

El Telaprevir es uno de los nuevos inhibidores de la proteasa de serina NS3•4A del VHC usados en el tratamiento de la Hepatitis C genotipo 1, siempre en asociación con Ribavirina (RBV) y Peg-Interferon (P-INF) alfa 2a o 2b. Según los ensayos clínicos las tasas de respuesta para la terapia triple oscilan entre el 65-75% en pacientes naïve, 69-88% en pacientes recidivantes, 40-59% en respondedores parciales y 23-38% en respondedores nulos<sup>6,7</sup>.

Entre las reacciones adversas más comunes a este fármaco, cabe destacar el exantema cutáneo, que puede afectar a más del 50% de la superficie corporal, el prurito anal, anemia, trombocitopenia y disgeusia<sup>8</sup>.

### Descripción del caso

Varón de 57 años, antecedentes sin interés y fumador 10-20 cigarrillos/día. El paciente presentó hepatitis crónica C genotipo 1a/1c, carga viral 1.662.178 UI/ml y un grado de fibrosis F2-F3 (Fibroscan 9,9 Kilopascuales) con un polimorfismo del IL-28 CT. Se decidió iniciar su primer tratamiento para hepatitis C con RBV 400mg/12h, P-INF alfa 2a 180mcg/semana y Telaprevir 750mg/8h (en comidas). Al inicio del tratamiento el paciente presentó una hemoglobina (Hb) de 157 g/L, recuento de neutrófilos  $4,2 \times 10^9 \text{ n}^\circ/\text{L}$  y  $158 \times 10^9 \text{ n}^\circ/\text{L}$  plaquetas. Las enzimas hepáticas se encontraban ligeramente aumentadas, GPT 114 UI/L, ALAT 115 UI/L y ASAT 80 UI/L.

En la semana 4 el paciente presentó carga viral indetectable, Hb de 136 g/L, recuento de neutrófilos  $2,0 \times 10^9$

nº/L y plaquetas  $110 \times 10^9$  nº/L. Refirió molestias ano-rectales, concretamente hemorroides y prurito anal, ligera ansiedad que mejoró con Lorazepam y leve prurito por el cuerpo que mejoró con el uso de cremas emolientes.

En la semana 8 de tratamiento ingresó en el hospital por dolor epigástrico que se volvió más intenso e irradió a ambos hipocondrios durante las últimas 36h. No presentaba fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos ni coluria. Se le realizó analítica de la cual destacaba una amilasa de 1888 UI/L, Hb 107 g/L, recuento de neutrófilos  $2,7 \times 10^9$  nº/L y plaquetas  $97 \times 10^9$  nº/L. Se instauró dieta absoluta (excepto para la toma de Telaprevir, con leche entera) y medidas analgésicas y antieméticas. El paciente evolucionó favorablemente y recibió el alta tras una semana de ingreso con una amilasa de 173 UI/L.

Al día siguiente ingresó nuevamente por dolor epigástrico intenso irradiado a ambos hipocondrios y una amilasa de 3406 UI/L. Se diagnosticó pancreatitis aguda. Dado el curso recidivante (dos ingresos) se suspendió Telaprevir (semana 9 de tratamiento) ante la posibilidad de que fuera la causa y continuó con RBV y P-INF. El paciente recibió el alta cinco días después con una amilasa de 365 UI/L.

En la semana 12 tras el inicio de tratamiento, la carga viral fue indetectable, Hb 109 g/L, recuento de neutrófilos  $1,1 \times 10^9$  nº/L y plaquetas  $158 \times 10^9$  nº/L. Continuará el tratamiento sin Telaprevir hasta la semana 24.

## Discusión

La pancreatitis inducida por fármacos no se relaciona con ningún grupo terapéutico, concreto, aunque existen varios antiretrovirales a los que se puede asociar como Estavudina, Didanosina, y otros fármacos como RBV junto a P-INF

La pancreatitis no se encuentra entre las reacciones adversas descritas en ficha técnica de Telaprevir, pero sí como poco frecuente ( $\geq 1/10.00$  a  $< 1/100$ ) para P-INF alfa (2a o 2b) junto a RBV. Dado que los tres fármacos se iniciaron al mismo tiempo y no se encontró otra posible causa, se valoró que fuera uno de estos tres fármacos el responsable. Sin embargo, al suspender Telaprevir y, continuar con P-INF alfa 2a más RBV, el paciente no ha vuelto a sufrir ninguna molestia o síntomas que sugieran pancreatitis hasta la fecha (siete semanas tras suspender Telaprevir). En consecuencia, parece adquirir un mayor peso la posibilidad de que fuese Telaprevir el causante de dicha reacción.

Se realizó una búsqueda en MEDLINE el 17/01/13 con las palabras «telaprevir» y «pancreatitis» o «dolor abdominal» o «abdominal pain» o «amylase» (en texto libre y sin ningún límite) y no se encontró ningún resultado que

mostrara hasta la fecha de búsqueda ningún dato publicado de pancreatitis por Telaprevir.

El algoritmo de Karch-Lasagna modificado establece como «posible» la relación entre pancreatitis y Telaprevir, existiendo una secuencia temporal entre el uso del fármaco y su aparición, así como entre la suspensión del mismo y la mejoría

## Nota

Esta reacción ha sido notificada online a través del Programa de la Tarjeta Amarilla al Centro de Farmacovigilancia (FEDRA) en la Región de Murcia.

## Bibliografía

1. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. Arch Intern Med. 2008 Mar 24;168(6):649-56.
2. Chris E. Forsmark, John Baillie. AGA Institute Technical Review on Acute Pancreatitis. Gastroenterology. 2007;132:2022-44.
3. Boletín De la Tarjeta amarilla. Numero 20. Octubre 2004. Centro regional de farmacovigilancia de Castilla y León.
4. Boletín de Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios Farmacovigilancia de la Comunitat Valenciana. Pancreatitis inducida por fármacos. no72.
5. B.W. Marcel Spanier, Hans A.R.E. Tuyenman, René W.M. van der Hulst, Marcel G.W. Dijkgraaf, Marco J. Bruno. Acute Pancreatitis and Concomitant Use of Pancreatitis-Associated Drugs. Am J Gastroenterol. 2011;106:2183-8.
6. 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(25):2405-16.
7. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2009;360(18):1827-38.
8. Ficha Técnica del fármaco. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002313/WC500115529.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf)

P. Selvi Sabater<sup>1\*</sup>, A. Espuny Miró<sup>2</sup>, E. D. Muñoz Bertrán<sup>3</sup> y J. Plaza Aniorte<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico Residente de Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. <sup>2</sup>Doctor en Farmacia, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. <sup>3</sup>Médico Especialista en Aparato Digestivo, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España. <sup>4</sup>Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria, Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia, España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: pbselvi@gmail.com (Pablo Selvi Sabater)

Recibido el 25 de febrero de 2013; aceptado el 25 de marzo de 2013.  
DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.549