



Desenlace fatal por administración subcutánea de Peg-Interferon $\alpha 2b$ en paciente VHC en biterapia

Fatal Outcome for subcutaneous administration of Pegylated IFN alpha 2b in a man with Chronic C hepatitis under treatment with traditional bitherapy

Introducción

Previamente a la utilización de los agentes antivirales directos, el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1 se basaba en la asociación Peg-Interferon (P-INF) $\alpha 2a$ ó $\alpha 2b$ y ribavirina (RBV), combinación no exenta de reacciones adversas^{1,2}. Las más frecuentes y graves (>1/10) son las de tipo hematológico (anemia, neutropenia y trombocitopenia)^{1,2}, pero también se han descrito reacciones psiquiátricas, desarrollo de infecciones virales, síndrome pseudogripal, miopatías, empeoramiento de enfermedades autoinmunes, erupciones cutáneas y reacción e inflamación en la zona de inyección^{3,4}. Esta última se ha documentado en un 22% de casos con P-INF $\alpha 2a$ subcutáneo³ y en un porcentaje variable (23-62%) con P-INF $\alpha 2b$ subcutáneo⁴. Además, un 2-3% de pacientes experimentaron dolor en el lugar de inyección con P-INF $\alpha 2b$ ⁴. En menos del 1% de casos tratados con P-INF se producen reacciones adversas relacionadas con su administración que ponen en peligro la vida del paciente (sepsis, necrosis, absceso)^{3,4}.

La aparición reciente de inhibidores de la proteasa (IPs) del VHC genotipo 1 de acción directa, activos vía oral, presentan una alternativa terapéutica a la biterapia con INF y RBV^{5,6}. La adición de IPs de primera generación a la biterapia no sólo se asocia con un incremento de respuesta viral sostenida (RVS) (60-75%) sino también con un incremento de reacciones adversas: anemia y disgeusia con boceprevir; y rash y síntomas anorrectales con telaprevir^{5,6}. Los nuevos antivirales (simeprevir, sofosbuvir y daclatasvir) presentan un perfil de seguridad favorable, mejores tasas de RVS y tratamientos de menor duración, permitiendo la utilización de pautas libres de INF⁶. En este sentido resultan especialmente beneficiosos en pacientes de peor pronóstico (*null responders*, cirróticos,

transplantados) dado que en estos casos los tratamientos basados en P-INF presentan moderadas tasas de eficacia y gran cantidad de efectos adversos⁶.

Describimos el caso de un paciente con VHC que tras cinco semanas de tratamiento falleció como consecuencia de las complicaciones por la administración subcutánea de P-INF $\alpha 2b$.

Descripción del caso

Varón de 50 años con 80 Kg de peso, no ADPV, diagnosticado de hepatopatía crónica por VHC (genotipo 1a, polimorfismo IL-B28 CC), fibrosis grado F4 (Fibroscan 36,8 KPa), carga viral (CV) 14.440 UI RNA/ml, con datos de hipertensión portal, probable esteatohepatitis de origen mixto, *Child A5* y elevación de alfafetoproteína. Entre sus antecedentes destacan hemocromatosis (mutación H63D en heterocigosis) con sobrecarga férrica controlada mediante realización de sangrías, diabetes *mellitus* tipo II en tratamiento con insulina y metformina, esofagitis grado A con presencia de pequeño cordón varicoso y ansiedad. En los datos analíticos se objetivan los siguientes valores: Hemoglobina 13,2 g/dl, Hematocrito 39,3%, Leucocitos 6070, Plaquetas 90000, INR 1,04, Creatinina 0,9 mg/dl, Bilirrubina total 1,4 mg/dl, Albúmina 3,1 g/dl, ASAT 106 UI/L, ALAT 108 UI/L, Fosfatasa alcalina 144 UI/L, Gamma-GT 553 UI/L y un índice MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) de 8.

Respondedor nulo a IFN en monoterapia y posteriormente a P-INF asociado a RBV por lo que es candidato a triple terapia con boceprevir. Inicia *lead in* con RBV oral 1000 mg/día y P-INF $\alpha 2b$ subcutáneo 120 mcg/semana. No superó la fase de *lead in* (CV=33.680 UI RNA/ml), por lo que se suspendió el tratamiento a la 5ª semana, sin haber iniciado boceprevir.

Tras la última inyección de P-INF $\alpha 2b$ el paciente acudió a urgencias objetivando hematoma y dolor local en la cara anterior del muslo derecho con aumento de volumen y temperatura local, y dolor al mover la cadera derecha, administrándose analgésicos y antibióticos (amoxicilina-clavulánico 1g/62,5mg/8 horas oral). Dos días después regresó a urgencias presentando impotencia funcional y sensación distérmica. Mediante ecografía se visualizó una imagen hipocogénica ovoidea de 21x19x9 mm. Posteriormente se realizó una tomografía axial computarizada que mostró imagen compatible con infección de partes blandas, así como un absceso en el espesor del musculo abductor largo del muslo derecho que se extendía inferiormente entre el compartimento

anterior y medio del mismo. Se trató con antibióticos (piperacilina/tazobactam 4g/0,5g/8 horas y daptomicina 500mg/24 horas intravenosos, durante 3 días) y se realizó desbridamiento quirúrgico. Tras una cirugía con complicaciones, el paciente no evolucionó favorablemente por lo que ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

En UCI presentó shock séptico complicado con síndrome de disfunción multiorgánica. En los cultivos del absceso muscular se aisló *Staphylococcus aureus* meticilina-sensible, que se trató con linezolid (600mg/12 horas intravenoso) y posteriormente con cloxacilina (1g/6 horas intravenoso) durante 15 días.

Posteriormente desarrolló síndrome de *distress* respiratorio agudo que precisó ventilación mecánica invasiva; neumonía por *Escherichia Coli* asociada a ventilación mecánica que evolucionó favorablemente con meropenem (1000mg/8 horas intravenoso) y levofloxacino (500 mg/24 horas intravenoso) durante 10 días; insuficiencia renal (IR) con oliguria que requirió hemofiltración venosa continua; anemia y trombopenia graves que requirieron transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas; hiperfosfatemia; hiperglucemia que requirió perfusión de insulina; colonización por *Candida Albicans* en orina, secreciones y heces; hemorragia digestiva alta (HDA) y melenas; varices esofágicas grado III que no mostraban signos de sangrado activo pero que requirieron ligadura con bandas elásticas y aumento transitorio de enzimas hepáticas y bilirrubina (17,2 mg/dL).

El paciente continuó con deterioro gasométrico y radiológico, con infiltrados alveolo-intersticiales basales y bilaterales en los que se aisló *Klebsiella Pneumoniae* productora de betalactamasas de amplio espectro sensible a colistina. A pesar del tratamiento dirigido (colistina intravenosa e inhalada ajustada a la función renal) durante 4 días más, el paciente presentó insuficiencia respiratoria aguda grave, disfunción multiorgánica con acidosis láctica grave y shock séptico refractario siendo finalmente *exitus*.

Discusión

Presentamos el caso de un paciente que falleció por shock séptico con disfunción multiorgánica como consecuencia de las complicaciones de un absceso en el muslo derecho tras la inyección subcutánea de P-ING $\alpha 2b$. En la revisión de la historia clínica se indica la aparición del absceso tras la quinta inyección, ya que el paciente procedió a inyectarse P-INF en el mismo punto todas las ocasiones.

Durante la cirugía del absceso se presentaron complicaciones en el paciente debido a que la fascia y la musculatura peritoneal se encontraban en tejido friable y durante la limpieza se produjo el desgarro de una vena comunicante de la femoral, procediéndose a la reparación de la misma en la raíz, ligándola a nivel distal. Estas

complicaciones quirúrgicas, asociadas a las complicaciones que presentó el paciente en el ingreso en UCI (*distress* respiratorio, IR con oliguria, anemia y trombopenia, HDA con varices esofágicas grado III) fueron la causa de su fallecimiento.

Las reacciones adversas de este tipo son muy raras (<1%)^{3,4}. Con el objetivo de conocer los casos publicados de posibles reacciones adversas graves relacionadas con la administración de P-INF, se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, EMBASE y en la Biblioteca Cochrane Plus. Se aplicó la misma estrategia de búsqueda en todas, sin utilizar límites, adaptándola al formato de cada una de ellas y complementándose con términos propios del lenguaje natural para que el resultado fuera más exhaustivo. En PUBMED se utilizaron los descriptores MeSH "*Interferon-alpha*", "*adverse effects*", "*Peginterferon alfa-2a*", "*Peginterferon alfa-2b*" combinándolos con "*Hematoma*", "*Abscess*", "*Fasciitis*" y "*Muscles*", obteniéndose un único resultado⁷. En EMBASE se utilizó el tesoro Emtree, seleccionando los descriptores "*Alpha2a Interferon*", "*Peginterferon alpha2a*" combinados con "*muscle hematoma*", "*absceso*", y "*fasciitis*" sin obtener resultados. En la Biblioteca Cochrane Plus se utilizaron los mismos descriptores combinados con "*injections*", "*subcutaneous*" sin obtener resultados.

En el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, a través del programa de notificación espontánea o de Tarjeta Amarilla, se han comunicado sólo 2 casos de reacciones adversas graves locales por administración de interferones (siendo mayor los casos notificados por inhibidores del factor de necrosis tumoral o anticuerpos monoclonales). De ellos, un paciente desarrolló fascitis necrotizante con sepsis y también fue *exitus* y el otro paciente una fascitis necrotizante en el contexto de otros focos de infección de la que se desconoce el desenlace⁸.

La mayoría de las notificaciones realizadas como notificación espontánea debido a la administración de interferón son: necrosis con o sin infección (26 casos) e infecciones locales como abscesos musculares (10 casos), celulitis (2 casos), paniculitis (1 caso) e infecciones no especificadas (2 casos)⁸.

Esta reacción adversa fue notificada al Centro de Farmacovigilancia y se estableció una relación de causalidad como "probable" al aplicar el algoritmo de *Karl Lasagna*.

En conclusión, describimos el caso de un paciente que falleció como consecuencia de las complicaciones derivadas de la administración subcutánea de P-ING $\alpha 2b$. La aparición de los nuevos antivirales de acción directa y con ello los regímenes libres de interferón, evitarán en un futuro complicaciones de este tipo.

Bibliografía

1. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, 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 Sep 22;358(9286):958-65.
2. Serra DB, Sun H, Karwowska S, Praestgaard J, Halabi A, Stein DS. Single-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of albinterferon alfa-2b in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis compared to those in matched healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Feb;55(2):473-7.
 3. Lexicomp, Inc. Pegylated interferon (peginterferon) alfa-2a: Drug information. En UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
 4. Lexicomp, Inc. Pegylated interferon (peginterferon) alfa-2b: Drug information. En UpToDate, Rose BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
 5. Gonzalo Crespo y Sabela Lens. Uso de boceprevir y telaprevir en pacientes con VHC (aspectos prácticos). *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(5):337-343
 6. Yau AH, Yoshida EM. Hepatitis C drugs: the end of the pegylated interferon era and the emergence of all-oral interferon-free antiviral regimens: a concise review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;28(8):445-51.
 7. Boțianu AM, Demian S, Macarie I, Georgescu D, Oltean G, Bătagă S. Acquired haemophilia complicated with gastrointestinal bleeding and spontaneous iliopsoas muscle haematoma in a woman with chronic C hepatitis under treatment with pegylated IFN alpha 2a and ribavirin. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2012 Mar;21(1):93-5.
 8. Datos elaborados por el centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, consulta realizada en la base del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA el 13/05/2014. Versión MedDRA 16.1.
- Andrea Domínguez Gozalo¹, Francisco J. Hidalgo Correas¹, Elena García Benayas¹ y Benito García Díaz¹
- ¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España.
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: handreailla@gmail.com
(Andrea Domínguez Gozalo).
- Recibido el 19 de diciembre de 2014; aceptado el 24 de marzo de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.3.8572