



CARTAS AL DIRECTOR

Trombosis venosa retiniana asociada a peginterferón alfa 2b más ribavirina en un paciente con hepatitis C crónica

Retinal vein thrombosis associated with peginterferon alpha 2b plus ribavirin in a chronic hepatitis C patient

Sr. Director:

La hepatitis C crónica constituye un gran problema de salud pública a escala mundial. Según la OMS, entre 130–170 millones de personas padecen hepatitis C crónica (62.^a Asamblea Mundial de la Salud, abril de 2009). La eficacia de los distintos tratamientos utilizados ha ido mejorando progresivamente, siendo actualmente el tratamiento de elección la combinación de interferón (IFN) alfa pegilado con ribavirina. El objetivo es conseguir la respuesta virológica sostenida (ARN del virus de la hepatitis C [VHC] indetectable a los 6 meses de finalizar el tratamiento), pero no es un tratamiento exento de complicaciones. Sus reacciones adversas más frecuentes son de gravedad leve a moderada e incluyen el síndrome pseudogripal, la fatiga, la alopecia, las náuseas, la pérdida de peso, el prurito, la depresión o la anemia. Las reacciones oftalmológicas comprenden una amplia variedad de trastornos con distinta frecuencia de aparición. Entre ellas se han descrito, con una frecuencia de entre 1/1.000 y 1/10.000, la pérdida de la agudeza visual, la obstrucción de la arteria y/o de la vena retiniana, la hemorragia retiniana, la retinopatía, la neuritis óptica, el edema papilar, el edema macular y las manchas algodonosas^{1,2}.

A continuación presentamos el caso de un paciente diagnosticado de hepatitis C crónica que desarrolló una trombosis de la vena de retina tras 5 semanas de tratamiento combinado de peginterferón alfa 2b con ribavirina.

Caso clínico

Varón de 46 años, fumador, con hepatopatía crónica, sin evidencia de cirrosis por VHC de genotipo 1, sin historia previa de hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, episodios tromboembólicos ni enfermedades oftalmológicas. El paciente inició un tratamiento con peginterferón alfa 2b en dosis de 1,5 µg/semanal por vía subcutánea en combinación con ribavirina en dosis de 1.000 mg/día por vía oral. Tras

5 semanas de tratamiento el paciente acudió a una revisión rutinaria, refiriendo visión borrosa en el ojo derecho de unos días de evolución, además de astenia, artromialgias generalizadas y anemia. Estos tres últimos síntomas habían sido ya referidos en una consulta previa. El paciente no tomaba ninguna otra medicación desde el inicio del tratamiento antiviral y fue remitido al servicio de Oftalmología para su valoración, objetivándose disminución de la agudeza visual (AV) en el ojo derecho (AV sin corrección de 0,3 [normal 1], AV con corrección de +1,5 [normal 0,7]). En el examen de fondo de ojo se encontró una imagen de trombosis de la rama macular con edema asociado, por lo que fue diagnosticado de trombosis de la vena retiniana del ojo derecho asociada al tratamiento del VHC y remitido a la consulta del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo.

Tras este hallazgo se decidió suspender el tratamiento antiviral y se solicitó un estudio de coagulopatía, incluyendo posibles mutaciones del gen de la protrombina y del factor V Leiden para descartar otras causas posibles. El estudio de trombofilia resultó negativo, sin presentar tampoco antecedentes previos de trombosis ni diátesis. Únicamente se observó un valor de la proteína S ligeramente disminuido, 68,5% (los valores normales de referencia son del 72–123%), y de los anticuerpos antimúsculo liso positivos.

Tras 2,5 meses de la suspensión del tratamiento antiviral como única recomendación farmacológica, la función visual mejoró notablemente (AV sin corrección de 1), aunque persistió visión algodonosa y había restos de exudación sin hemorragias en la rama tributaria macular superior. No se encontraron indicios de neovascularización y el resto de los efectos secundarios a peginterferón y ribavirina remitieron completamente.

Discusión

La trombosis de la vena de retina es una vasculopatía relativamente frecuente³, desencadenada por distintas situaciones clínicas que pueden alterar el equilibrio hemodinámico. La hipertensión arterial es el factor de riesgo conocido más importante, aunque existen otros, como la diabetes o la hiperlipidemia⁴.

En la literatura médica existen otros casos publicados de oclusión de la vena retiniana secundaria a IFN-alfa o a la terapia de combinación de IFN-alfa con ribavirina. En ellos encontramos pacientes con distintos posibles factores predisponentes, pero con un denominador común, un

desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes. Este desequilibrio es el causante de un estado de hipercoagulabilidad que, unido a la terapia con IFN-alfa o con la combinación de IFN-alfa y ribavirina en pacientes con hepatitis viral, parece ser el principal causante de la trombosis de la vena de retina^{3,5-8}. Además, la propia hepatitis también ha sido relacionada con la producción de anticuerpos trombogénicos⁵.

En general, los pacientes referenciados en la literatura médica presentaban un estado avanzado de la enfermedad (cirrosis) y, además, mutaciones genéticas (del factor V de Leiden, gen de la protrombina) u otros factores predisponentes a estados de hipercoagulabilidad (hiperlipidemias, diabetes mellitus o fumadores)^{3,5-8}.

En nuestro caso, el paciente no presentaba antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus ni hiperlipidemia, pero era fumador, tenía hepatitis por virus C, estaba en terapia con IFN-alfa y ribavirina y presentaba anticuerpos antimúsculo liso y un valor de la proteína S ligeramente disminuido.

Los IFN son proteínas pleiotrópicas con actividad antiviral, antiinflamatoria, antiangiogénesis e inmunomoduladora. Un mecanismo posible de la trombosis de la vena retiniana puede ser el propuesto por Guyer et al en 1993. Ellos sugieren que la terapia con IFN puede causar depósitos de inmunocomplejos en la vasculatura de la retina e infiltración leucocitaria, provocando isquemia de retina, congestión y hemorragias⁶. También se ha notificado la producción de anticuerpos trombogénicos por terapia con IFN, incluyendo crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimúsculo liso, antitiroglobulinas y anticuerpos antifosfolípidos, que pueden contribuir a la patogénesis de un estado de hipercoagulabilidad³.

Los anticuerpos antimúsculo liso no parecen estar relacionados directamente con eventos trombóticos, aunque sí se han asociado a la producción de otros anticuerpos trombogénicos, como los anticuerpos anticardiolipina³. Por otro lado, los valores bajos, pero no patológicos, de la proteína S no explican por sí solos la producción de un estado de hipercoagulabilidad pero, unidos al resto de los factores procoagulantes (hábito tabáquico, hepatitis viral y la terapia con IFN-alfa más ribavirina), pueden ser los causantes del desequilibrio en la coagulación del paciente, dando lugar a la oclusión de la vena retiniana³⁻⁸.

Actualmente, el paciente se encuentra estable y en recuperación, aunque con deterioro de la función visual en el ojo afectado.

Esta reacción adversa ha sido notificada por el método de Tarjeta Amarilla al Centro Regional de Farmacovigilancia. Para discernir la terapia combinada con peginterferón-alfa y ribavirina de otros factores como posibles causas de la reacción observada se utilizó el algoritmo de Karch-Lasagna, obteniendo una puntuación de 7 definitiva de RAM probable.

Bibliografía

1. Pegintron®. The European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA); c1995-2010. [actualizado 22/1/2010; consultado 17/10/2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Pegintron/emea-combined-h280es.pdf>.
2. Rebetol®. The European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA); c1995-2010 [actualizado 22/1/2010; consultado 17/10/2009]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/emea-combined-h246es.pdf>.
3. Nadir A, Amin A, Chalisa N, Van Thiel DH. Retinal vein thrombosis associated with chronic hepatitis C: A case series and review of the literature. *J Viral Hepat.* 2000;7:466-70.
4. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:286-96.
5. Zandieh I, Adenwalla M, Cheong-Lee C, Ma PE, Yoshida EM. Retinal vein thrombosis associated with pegylated-interferon and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4908-10.
6. Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al. Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:350-6.
7. Sene 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.
8. Goncalves LL, Farias AQ, Goncalves PL, D'Amico EA, Carrilho FJ. Branch retinal vein thrombosis and visual loss probably associated with pegylated interferon therapy of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4602-3.

A. Such Díaz*, N. Barrueco, C. Esteban Alba e I. Escobar Rodríguez

Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asuch.hdoc@salud.madrid.org (A. Such Díaz).

doi:10.1016/j.farma.2010.01.010

Alteración hepática tras tratamiento con tolvaptán

Hepatic alteration after treatment using tolvaptan

Sr. Director:

Tolvaptán es un nuevo antagonista del receptor de la vasopresina V2 autorizado para su comercialización por la EMEA en Mayo de 2009, y en el momento en que ocurre el presente caso en trámites para su aprobación por la AEMyPS con la indicación de tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)^{1,2}.

La hiponatremia debida a SIADH es el trastorno electrolítico que se observa con más frecuencia en la práctica clínica, viéndose entre un 15-30% de los pacientes hospitalizados de forma aguda o crónica³. Su etiología es múltiple, entre las causas más frecuentes que provocan SIADH se encuentran: tumores pulmonares y no torácicos, trastornos del sistema nervioso central, inducción por fármacos (inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, vincristina, nicotina...), enfermedades pulmonares de tipo infeccioso o mecánicas, ejercicio extenuante prolongado⁴. El tratamiento estándar de la hiponatremia debida a SIADH en situaciones agudas se basa en restricción hídrica y perfusión con suero salino hipertónico,