



MANEJO DE PACIENTE HEMOFÍLICO CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA MULTIRRESISTENTE

Varela González-Aller J., Abad Lecha E., Hinojosa Bernal C
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción

El manejo de un paciente con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) multirresistente plantea al clínico una situación de difícil manejo. Si a esto le añadimos la hemofilia como patología concomitante y una tolerancia inicial mala ante los antirretrovirales, se convierte en un caso de particular dificultad. Además, cabe destacar que se trata de una selección de medicamentos poco habituales para

FECHA	III/02	IX/02	IV/03	IV/04	X/04	IX/05	IX/06	III/07
CD4 (células/mm ³)		186 (10%)	164 (9%)	157 (8%)	164 (7%)	117 (7%)	105 (6%)	58 (4%)
CV (cop. ARN/ml)	5.780	11.700	2.540	24.300	8.830	18.000	24.918	33.210

controlar la infección, siendo una biterapia de inhibidor de la integrasa más inhibidor de la proteasa (II+IP) con la que conseguimos recuperar a un paciente multirresistente y mantener la carga viral (CV) no detectable con una tolerancia buena al tratamiento.

Descripción Del Caso

Paciente varón de 44 años con infección por VIH, conocida desde 1985, multirresistente. Como antecedentes patológicos de interés, presenta hepatitis B pasada, hepatitis C curada espontáneamente, hemofilia A grave (F VIII <1%) complicada con episodios hemorrágicos articulares en rodillas, tobillos y codos, artropatía severa en codo derecho y tobillos y DM tipo 1.

Inicia tratamiento antirretroviral (ART) en junio de 1997 con zidovudina (AZT) y saquinavir (SQV) hasta octubre de 1997 cuando se suspende el tratamiento por hemorragias, hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se cambia a la combinación estavudina/lamivudina/ritonavir (D4T/3TC/RTV) con la que el paciente se mantiene hasta mayo de 1999 cuando se ve obligado a suspender de nuevo el tratamiento ante la mala tolerancia de éste por la hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Se decide sustituir RTV por nelfinavir (NFV) que se mantiene hasta octubre de 1999. En esta fecha, a causa de las hemorragias, se sustituye NFV por nevirapina (NVP). Con esta combinación, se consigue mantener el tratamiento hasta enero de 2007 con buena tolerancia. La evolución virológica e inmunológica del paciente a lo largo de estos años queda recogida en la siguiente tabla donde siempre ha permanecido detectable entre 2.540 y 33.210 copias/ml y los linfocitos CD4 entre 58 y 186 células/mm³.

VI/97-X/97	ZDV + SQV	X/99-I/07(*)	D4T + 3TC + NVP
X/97-V/99	D4T + 3TC + RTV	(*)III/2010-I/2015	RAL + ATZ
V/99-X/99	D4T + 3TC + NFV	III/2015-ACTUALIDAD	DTG + ATZ



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

GHEVI



(*) Desde el año 2007 hasta Marzo de 2010 el paciente es seguido en un centro sanitario de Madrid por deseo expreso. RAL = Raltegravir, ATZ = Atazanavir, DTG = Dolutegravir

En los años 2005 y 2007 se realizan dos estudios de resistencias arrojando los siguientes resultados:

- 23/X/2005: AN: D67N, K70R, M184V, G190A, T215S, K219Q

IP: L10I, K20R, M36I, V82A

- 19/III/2007: AN: D67N, T69N, K70R, F116Y, Q151M, M184V, G190A, H208Y, T215F, K219Q.

Con estos datos de resistencia y la última CV que supone un repunte 33.210 copias/ml y un descenso en los CD4 hasta 58 células/mm³ (4%), se inició tratamiento con RAL y ATZ. A partir de ese momento, la CV del paciente empieza a controlarse, se observa un aumento de los CD4 como se refleja en la siguiente tabla y las analíticas de control reflejan una mejora en el control lipídico y niveles de colesterol.

FECHA	X/07	III/10	IX/11	II/12	IX/13	VII/14	II/15	V/15
CD4 (células/mm ³)	84 (7%)	225 (17%)	227 (20%)	267 (19%)	285 (24%)	288 (22%)	285 (25%)	305 (19%)
CV (cop. ARN/ml)	<50	<50	36	36	ND	ND	ND	ND

Mientras la CV y los CD4 se encuentran en niveles óptimos son las plaquetas las que por su marcado descenso empiezan a suponer un problema

FECHA	II/13	V/13	III/14	VII/14	II/15	V/15	XI/15
PLAQUETAS (células/mm ³)	50.000	47.000	189.000	115.000	112.000	37.000	37.000

Estas cifras hacen reconsiderar un cambio de tratamiento, sospechando por un lado de la ingesta de los AINES (nabumetona, celecoxib y aceclofenaco) y, por otro, de RAL, donde la trombocitopenia se ha recogido con una incidencia del 1/100-1/1000 en ficha técnica (FT). El paciente propone el cambio a DTG haciéndose efectivo el 12/3/15 manteniéndose hasta la fecha. En su última consulta médica y con un dato de 37.000 plaquetas se revisa la medicación natural que el paciente refiere tomar y se le avisa de que tanto la mitosteroona por su acción antiagregante y el té verde por su posible alteración en la absorción de fármacos pueden afectar al descenso de plaquetas.

Discusión

En los inicios del tratamiento, son los primeros IP los que suponen el mayor problema de tolerancia debido a un aumento de la incidencia de hemorragias, alteraciones lipídicas y metabólicas. Estos episodios hemorrágicos son, como demostró Racoosin et al.^[1], atribuibles a SQV, RTV y NFV por una mayor incidencia de sangrados en tejidos blandos y articulaciones en pacientes VIH hemofílicos en tratamiento con IP y observó, además, que éstos desaparecían al retirar el fármaco. Las alteraciones lipídicas y metabólicas orientan al clínico a la hora de seleccionar un nuevo medicamento hacia la familia de los no análogos, II o los IP, siendo el ATZ sin potenciar la única opción al ser éste el que presenta mejor perfil lipídico y menor número de incidencias tanto en los



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

GHEVI



niveles de triglicéridos, colesterol y LDL/HDL. En un principio, se optó por la opción de NVP y el paciente toleró bien el ART pero no se consiguió en ningún momento controlar la CV. Con los últimos repuntes que presenta en las analíticas de control y los dos test de resistencias realizados, se observa como el virus ha adquirido una alta resistencia tanto a 3TC, D4T y NVP, lo que obliga al clínico a cambiar una vez más el ART. Dado que las mutaciones genéticas confieren resistencia a los análogos y no análogos y teniendo en cuenta los problemas de tolerancia, se inicia una biterapia con RAL+ATZ. Esta combinación poco habitual recuperó a nuestro paciente a niveles óptimos de CV y CD4 como se ha observado en estudios previos ^{[2],[3]}. En el primero de ellos, gracias a una biterapia con IP/r consiguieron en un 90% de pacientes mantener la CV <50 copias/ml a la semana 48 de tratamiento y un 85 % de pacientes sin fracaso terapéutico después de 16 meses de seguimiento. En el segundo estudio, se observó en los 6 pacientes que cambiaron a biterapia como tratamiento de rescate que presentaron unas CV suprimidas tanto en la semana 24 como en la semana 48. Teniendo la infección controlada el principal problema es la trombopenia. Esta alteración hematológica es frecuente en enfermos infectados por VIH y aunque suele ser asintomática, con las CV controladas se resuelve en la mayoría de los casos. Una vez alcanzado el objetivo de las CV y un recuento de plaquetas que no consigue remontar, se sospecha de RAL como principal causante y se decide cambiar por DTG. Los resultados no son los esperados e incluso disminuyen aún más los valores de plaquetas. Ante la poca evidencia científica que relacione DTG con la trombopenia y el uso continuado por parte del paciente de los AINES para controlar los dolores, junto a la medicación natural que dice tomar hace sospechar de una trombopenia asociada al uso de medicamentos. Sin resolver en la actualidad el problema de la trombocitopenia es importante resaltar la importancia de la automedicación y del conocimiento de ésta por parte del clínico ya que, tanto los medicamentos como productos de herbolario pueden afectar, y de manera muy significativa en algunos casos, a la resolución o no de la patología del paciente.

Bibliografía

1. Racoosin JA, Kessler CM. Bleeding episodes in HIV-positive patients taking HIV protease inhibitors: a case series. *Haemophilia* 1999 Jul; 5(4):266-9.
2. Burgos J, Crespo M. Dual therapy based on a ritonavir-boosted protease inhibitor as a novel salvage strategy for HIV-1-infected patients on a failing antiretroviral regimen. *J Antimicrob Chemother* 2012 Jun; 67(6):1453-8.
3. Yunquera-Romero L, Asensi-Díez R. Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital. *Rev Esp Quimioter* 2016 Feb; 29(1): 25-31.