

Abordaje multidisciplinar del tratamiento de la hepatitis C en un paciente coinfectado (VIH/VHC)

Company Bezares, Francesc; Serrano López de las Hazas, Joaquín; Cano Collado, Violeta; Vanrell Ballester, Ana; González Morcillo, Gonzalo
Hospital Son Llatzer

Introducción:

La hepatitis C crónica es una enfermedad causada por un virus RNA de la familia *Flaviviridae*, del que se conocen 7 genotipos. Después de una infección aguda por el virus de la hepatitis C (VHC), el 15-45% de los pacientes aclaran el virus del organismo de forma espontánea mientras que en el 55-85% de casos se desarrollará una hepatitis C crónica. De estos últimos, el 15-30% progresará a cirrosis hepática en un plazo de 20 años, y el 2-4% presentará un hepatocarcinoma. El virus de la hepatitis C es el responsable de la indicación del 30% de los trasplantes hepáticos en nuestro país. La mayoría de pacientes con hepatitis C crónica son asintomáticos, por lo que la detección de la enfermedad en muchos casos sucede años después de la primoinfección. El plan estratégico de 2015-2017 para el tratamiento del VHC, estima que en España hay unos 688.000 pacientes con anticuerpos + anti-VHC y 472.000 con viremia, siendo los serotipos más prevalentes el 1b (43.8%), 1a (25.5%) y 3 (19.6%)ⁱ. A nivel mundial, se estima que un 20-25% de personas infectadas por el VIH, están infectados también por el VHC. Esto representa 4-5 millones de personas coinfectadas por los dos virus. Se recomienda considerar el tratamiento de los pacientes coinfectados, especialmente en aquellos con mayor grado de fibrosis y/o manifestaciones extrahepáticas de la enfermedad. No se considera que la coinfección reduzca la eficacia de los antivirales de acción directa (AAD) en comparación con los pacientes mono infectados por el VHC, aunque se recomienda un análisis de las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y los AAD para evitar el posible perjuicio en cuanto a efectividad de ambos tratamientosⁱⁱ. En el desarrollo de este caso clínico, el Servicio de Farmacia tuvo una participación activa en la toma de decisiones, tanto al iniciar el tratamiento del VHC como para adaptar el tratamiento antirretroviral del VIH, y muestra lo que puede aportar el farmacéutico de hospital cuando está totalmente integrado en el equipo clínico multidisciplinar.

Descripción del caso:

Desde el servicio de Medicina Interna/Infecciosas se recibe una solicitud para valorar el tratamiento de la hepatitis C de un paciente con una propuesta concreta, para comentarlo en la sesión clínica semanal conjunta Farmacia-Medicina Interna. Revisamos la historia clínica del paciente para valorar el inicio de tratamiento y discutir el caso en la sesión multidisciplinar.

El paciente es un varón de 51 años coinfectado por el VHC y el VIH. No tiene comorbilidades ni otros antecedentes de interés. La infección por VIH se le diagnosticó en 1991 y desde entonces ha estado con diferentes tratamientos; desde monoterapia con zidovudina al inicio del TAR, hasta la combinación de 5 fármacos (MEGAHAART)

simultáneamente. Los fármacos con los que se trató en el periodo 1991-2007 son los siguientes: zidovudina, zalcitabina, ritonavir, indinavir, didanosina, lamivudina, saquinavir, nelfinavir, estavudina, indinavir y nevirapina, lopinavir, enfuvirtide, tipranavir. La primera vez que se consiguió negativizar la carga viral fue en el año 2008, cuando el paciente se encontraba en tratamiento con 5 fármacos activos (tenofovir + lamivudina + Raltegravir + darunavir/ritonavir600/100 + Etravirina), y se objetivó en la analítica un recuento de células CD4 de 156 células/microl. Durante estos años el paciente había acumulado las siguientes mutaciones de resistencia: a los inhibidores de la proteasa (M46I, I54A, V82AT, I84V, L24I), a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (M41L, D67N, M184V, L210W, T215Y), a los no análogos de nucleósidos (Y188L) y otros polimorfismos (L10I, K20I, M36I, L63P, A71V, V118I). En el momento de la propuesta de inicio de tratamiento para el VHC, el paciente estaba en tratamiento con Etravirina + Raltegravir + Darunavir800mg/ritonavir100mg para el VIH. Mantenía la CV VIH negativa, y presentaba un recuento de CD4 de 553 células/microl

Por otra parte, el VHC del paciente era de genotipo 3a, y tenía una carga viral de 563.487 UI/ml. El último fibroscan realizado indicaba un grado de fibrosis F2 (8,7 KPa con IQR 0,3). Los niveles de transaminasas AST/ALT eran de 38 y 54 U/L, con una Bilirrubina total de 0,46 mg/dL; no tenía plaquetopenia ($232 \times 10^9/L$) ni hipoalbuminemia (4,7 g/dl) y los niveles de alfa-fetoproteína se encontraban dentro del rango de normalidad.

El paciente ya había sido tratado en 2013 con peginterferón + ribavirina (PEG + RBV) durante 48 semanas, con un fibroscan previo a ese tratamiento de 11,7 KPa (F3). Tenía una CV inicial de 348.815 UI/ml; en semana 4 tenía 8.074 UI/ml, y negativizó a las 12 semanas de tratamiento (respuesta viral temprana); no obstante, en la semana 12 post-tratamiento se detectaron 1.273.131 UI/mL de nuevo, confirmando la recaída del paciente. Además, no toleró bien el tratamiento; constantemente estaba fatigado y requirió G-CSF 300 mcg semanal por neutropenia durante un periodo importante del mismo.

Hasta la propuesta de tratamiento actual, el paciente nunca había presentado varices esofágicas ni manifestaciones extrahepáticas, como crioglobulinemia, resistencia a la insulina, glomerulonefritis o porfiria. Tenía una función renal normal (creat 0,94 mg/dl, aclaramiento estimado 93 ml/min) y no requería ajuste de dosis de ningún fármaco.

En este contexto, se nos planteaba en la solicitud desde el servicio de Medicina Interna/Infecciosas iniciar tratamiento para el VHC con Sofosbuvir + PEG+RBV durante 12 semanas, con la intención de evitar interacciones con su medicación antirretroviral. Comprobamos las interacciones de la medicación del paciente para el VIH con Sofosbuvir + Daclatasvir, que sería la mejor opción para el tratamiento del VHC en este paciente.

La etravirina es un fármaco inductor del CYP3A4, citocromo mediante el que se metaboliza daclatasvir. Por tanto, aunque la administración concomitante de estos dos fármacos no ha sido estudiada, se espera que pueda disminuir los niveles plasmáticos de Daclatasvir, con las consecuencias que esto pudiera tener en la efectividad del tratamiento para el VHC. La asociación de Daclatasvir con Ritonavir o Cobicistat ha

demostrado disminuir el área bajo la curva, la C_{max} y la C_{min} de Darunavir en un 10%, 3% y 2%; también se vió un aumento del AUC de daclatasvir del 41% con un descenso de la C_{max} del 23%, y no se recomienda modificar la dosis de daclatasvir.

Entonces, nos planteamos desde el Servicio de Farmacia la posibilidad de proponer en la sesión conjunta la modificación del tratamiento antirretroviral del paciente con dos objetivos: evitar la interacción con Daclatasvir y así poder tratar al paciente con el mejor régimen posible para el VHC, y de paso simplificar su tratamiento antirretroviral conservando la efectividad.

Desde el punto de vista del VIH, utilizamos un algoritmo de interpretación de resistencia para ver a qué fármacos conservaba sensibilidad el virus del paciente. Según el análisis del patrón de resistencias que realizamos, de los grupos clásicos (ITIAN, ITINN, IPr) solamente quedaban 2 fármacos con suficiente actividad (darunavir/ritonavir y etravirina), y los inhibidores de la integrasa a los que conservaba sensibilidad a todos. Esto limitaba las opciones terapéuticas: IP → darunavir con bajo nivel de resistencia, ITINN → etravirina con bajo nivel de resistencia (pero la descartamos por la posibilidad de interacciones con daclatasvir) y la posibilidad de añadir un inhibidor de la integrasa. Comprobamos también las posibles interacciones de Raltegravir y Dolutegravir, y no se detectaron con Daclatasvir ni con Sofosbuvirⁱⁱⁱ. Ya que el paciente sólo podía mantenerse en tratamiento con el IP potenciado y el inhibidor de la integrasa, se planteó un posible cambio de Raltegravir por Dolutegravir, debido a la posibilidad de pauta QD y a la mayor barrera genética de Dolutegravir.

En la sesión clínica conjunta semanal se presentó el caso y desde el Servicio de Farmacia recomendamos tratar el VHC con sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas y adaptar el tratamiento para el VIH. Se acordó simplificar el TAR con la biterapia Dolutegravir + Darunavir/cobicistat, y esperar a ver efectividad y tolerancia antes de iniciar tratamiento VHC. De esta forma se evitaba la interacción etravirina – daclatasvir, y se simplificaba el TAR del paciente (pasaba de tomar 6 comprimidos al día a 2 comprimidos).

Tras 1 mes de estar con el nuevo TAR en biterapia, el paciente inició sofosbuvir 400mg/24h + daclatasvir 60 mg c/24h durante 12 semanas para el VHC. En semana 4 la CV fue negativa, y las transaminasas habían descendido hasta AST/ALT 20/27 U/L. En la semana 12 post-tratamiento se obtuvo nuevamente una carga viral negativa, consiguiendo respuesta viral sostenida y objetivándose la curación del paciente. En el último fibroscan realizado antes de la presentación del caso clínico, se obtuvo un valor de 6.7 kPa con IQR 0.3. Analíticamente tiene las transaminasas AST/ALT en 20/13 U/L y plaquetas 212 x10⁹/L. Desde el punto de vista del VIH continúa en biterapia (dolutegravir+darunavir/cobicistat) actualmente con CV indetectable y 635 cel/mL. Se le mantendrá en seguimiento porque es un paciente coinfectado.

Discusión:

Con respecto al VHC, el paciente era un recaedor infectado por el genotipo 3, que es el genotipo más cirrogénico y carcinogénico. En el momento del caso (no estaba disponible sofosbuvir/velpatasvir), este genotipo es del que menos opciones terapéuticas disponíamos y con el que menores datos de eficacia se conseguían.

Además, en los pacientes recaedores, en general, se obtienen tasas de RVS inferiores que en los pacientes naive cuando son tratados con AAD. En VHC genotipo 3 en pacientes pretratados, con la combinación Sofosbuvir 400mg + PEG + RBV 12 semanas se obtiene una tasa de RVS en el 93%. La eficacia para conseguir RVS de la combinación Sofosbuvir 400 mg + Daclatasvir 60 mg 12 semanas en este grupo de pacientes es del 94% (estudio ALLY-3)ⁱⁱ. Debido a los efectos secundarios que producen PEG + RBV, actualmente no se recomienda utilizar regímenes que incluyan estos fármacos en el tratamiento de los pacientes con VHC genotipo 3, si no es estrictamente necesario (por contraindicación de los otros fármacos disponibles). Nosotros consideramos, por tanto, que lo razonable era proponer un tratamiento con Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas. Había que tener en cuenta en nuestro paciente, la posibilidad de interacciones con el tratamiento antirretroviral, así como el patrón de multiresistencia del VIH.

En los pacientes infectados por el VIH que acumulan mutaciones de resistencia, se recomienda realizar un algoritmo de interpretación de resistencia genotípica para conocer la actividad de los fármacos disponibles frente a su virus en concreto^{iv,v}. En nuestro caso, la utilización de la información del algoritmo dio lugar a la posibilidad de simplificación del tratamiento antirretroviral y de tratar el VHC con la mejor opción disponible de acuerdo con sus características.

Cabe destacar finalmente, que la integración del farmacéutico en el equipo clínico, y por tanto el enfoque multidisciplinar del caso permitió optimizar el tratamiento antirretroviral, manteniendo la efectividad del mismo, y tratar el VHC con el mejor régimen terapéutico posible, consiguiendo la curación del paciente.

Bibliografía:

ⁱ msssi.es [internet]. Madrid: centro de publicaciones msssi; 2015 [actualizado 21/05/2015; citado 06/03/2017] Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf

ⁱⁱ seimc.org [internet]. Madrid: seimc/aeeh; 2017 [actualizado 09/01/2017; citado 06/03/2017] Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2017-ManejoHepatitisC-AEEHySEIMC.pdf>

ⁱⁱⁱ hep-druginteractions.org [internet]. Liverpool: Podmedics; 2010 [actualizado 06/03/2017; citado 06/03/2017] Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/>

^{iv} Gesida-seimc.org [internet]. Madrid: GESIDA; 2013 [actualizado 15/01/2017; citado 06/03/2017] Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/TARGesidaPNS2017_Borrador.pdf

^v hivdb.stanford.edu [internet]. Stanford; 1998 [Actualizado 02/03/2017; citado 06/03/2017] Disponible en: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations/report/>