

INTOXICACIÓN GRAVE POR TACROLIMUS EN PACIENTE TRASPLANTADO HEPÁTICO VIH+ TRAS AÑADIR COBICISTAT AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Espadas Hervás, Noelia; Vélez Díaz-Pallares, Manuel; Gramage Caro, Teresa; Rodriguez Sagrado, Miguel Ángel; Bermejo Vicedo, Teresa
Hospital Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

Actualmente, los pacientes coinfectados por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus de la Hepatitis C (VHC) deben recibir tratamiento para ambas patologías, especialmente aquellos con alto grado de fibrosis o manifestaciones extrahepáticas¹.

La aparición del tratamiento antirretroviral (TAR) ha supuesto una disminución significativa en la mortalidad por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Esto ha hecho que la infección por VIH deje de ser una contraindicación en el trasplante de órgano sólido².

El tratamiento inmunosupresor asociado al trasplante hepático incluye corticoides, inhibidores de calcinerina (tacrolimus y ciclosporina), inhibidores de m-TOR (sirolimus y everolimus), inhibidores de la síntesis de nucleótidos (micofenolato, azatioprina y leflunomida) y anticuerpos monoclonales. Con el fin de evitar el rechazo crónico los fármacos más habituales son tacrolimus, micofenolato y corticoides.

Tacrolimus se metaboliza a través del CYP3A4 hepático y de la pared intestinal. El uso concomitante con sustancias que puedan inhibir o inducir dicho citocromo puede alterar los niveles séricos de tacrolimus. Por esto, la concentración sanguínea de este fármaco debe monitorizarse al combinarse con principios activos que actúen sobre el CYP3A4, como cobicistat³. Éste es un potente inhibidor de CYP3A4 utilizado en el TAR como potenciador de fármacos con acción antirretroviral.

A continuación, se presenta el caso de un paciente trasplantado hepático con tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo crónico, que sufrió una intoxicación por tacrolimus al cambiar su TAR a una formulación con cobicistat.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 46 años con infección por VIH diagnosticada en 1994 y tratamiento desde 1996, ex consumidor de drogas por vía parenteral. En sus antecedentes personales destaca cirrosis hepática por coinfección del VHC y Virus Delta, con descompensaciones hidrópicas de repetición que derivó en trasplante hepático en 2009. Tras el trasplante progresó de nuevo a cirrosis por lo que en 2015 se trató con antivirales de acción directa (sofosbuvir-daclatasvir), alcanzando respuesta viral sostenida en semana 12. Otras complicaciones post-trasplante fueron: infección por citomegalovirus, rechazo agudo a los dos meses del trasplante y rechazo crónico, insuficiencia renal con necrosis tubular de causa multifactorial y dislipemia. El paciente

ha estado en tratamiento inmunosupresor con micofenolato y tacrolimus (dosis de 2 mg al día, estable los últimos 22 meses con niveles séricos entre 2,20 y 5,70 ng/mL (niveles terapéuticos en mantenimiento: 5-20 ng/dL).

El paciente ha seguido numerosas líneas de TAR. Durante 23 meses estuvo en tratamiento con dolutegravir-abacavir-lamivudina. Dicho TAR se suspendió por dislipemia asociada a abacavir, manteniendo la biterapia con dolutegravir-lamivudina. Tras 13 meses con dicho TAR el paciente presentó un BLIP (2,03 log), que motivó el cambio de tratamiento a elvitegravir-cobicistat-emtricitabina-tenofovir alafenamida (Genvoya®). Al iniciar este tratamiento, se redujo la dosis de tacrolimus (Advagraf®) a la mitad (1 mg/día) debido a la potencial interacción de tacrolimus y cobicistat, reevaluando al paciente 4 días después en la unidad de trasplante hepático del servicio de gastroenterología. En esta visita, se observaron niveles infraterapéuticos de tacrolimus (1,8 ng/mL), por lo que su médico decidió subir de nuevo la dosis a 2 mg al día.

Cuatro días más tarde el paciente acudió al servicio de urgencias por un cuadro de 24 horas de evolución de náuseas, vómitos alimentarios (hasta 7) y diarrea de hasta 4-5 deposiciones tipo cólico. Además, presentó cefalea frontal opresiva y sensación distérmica. En la analítica se observaron niveles de potasio de 5,0 mM/mL (3,5-5,5 mM/mL), glucemia de 126 mg/dL (70-110 mg/dL), y deterioro de la función renal (Cr: 2,04 mg/dL; TFG: 35,33 mL/min), por lo que se decidió administrar sueroterapia intensiva (2 L de SSF en 24 horas), y suspender su medicación oral hasta conocer el origen del fracaso renal agudo. Al día siguiente se reevaluó al paciente, cuya función renal no mejoró a pesar de la hidratación (Cr: 2,05 mg/dL; TFG: 35,13 mL/min). Ante la sospecha de intoxicación por tacrolimus debida a la posible interacción con cobicistat, se pidieron los niveles séricos de tacrolimus, que alcanzaron niveles de 39,40 ng/mL. El paciente fue ingresado a cargo del servicio de enfermedades infecciosas y se notificó la interacción al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

Al ingreso se reintrodujo el tratamiento crónico del paciente a excepción de tacrolimus. Tras 24 horas de la suspensión de dicho fármaco se observó la recuperación de la función renal (Cr: 1,17 mg/dL; TFG: 67,11 mL/min) y un descenso progresivo de los niveles séricos de tacrolimus (29,90 ng/mL). Debido a la mejoría clínica del paciente, fue dado de alta tras 48 horas de ingreso hospitalario sin reintroducir tacrolimus y manteniendo una estrecha monitorización de los niveles séricos del fármaco al alta.

Tras el alta hospitalaria el paciente fue reevaluado por la unidad de trasplante hepático, quien reintrodujo tacrolimus a dosis de 0,5 mg dos veces en semana alta (niveles de tacrolimus de 5,10 ng/mL una semana después). Durante los meses sucesivos el paciente continuó con revisiones quincenales, donde se siguieron ajustando las dosis de tacrolimus según los niveles séricos del paciente. En la figura 1 y figura 2 se presenta la evolución de la función renal del paciente en relación con los niveles séricos de tacrolimus desde el inicio del tratamiento con Genvoya®. La dosis

actual del paciente es 0,5 mg cada 6 días, y mantiene un buen estado de la función renal (Cr: 1,10 mg/dL; TFG: 71,75 mL/min).

Figura 1. Evolución de niveles de tacrolimus

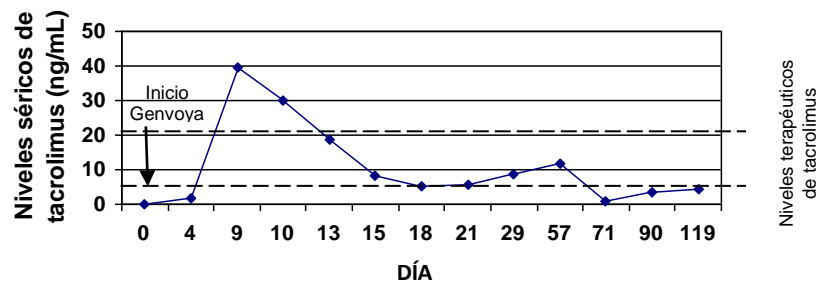
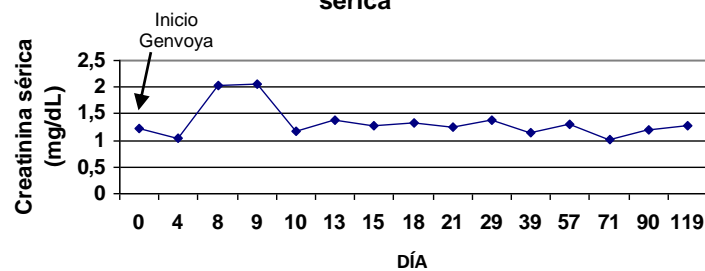


Figura 2. Evolución de valores de creatinina sérica



DISCUSIÓN

Nuestro paciente sufrió una intoxicación por tacrolimus tras incluir cobicistat en su TAR. En su visita a urgencias, además de presentar niveles tóxicos de dicho fármaco, presentó síntomas de sobredosis por tacrolimus, como cefalea, náuseas, vómitos y aumento en la creatinina sérica. Al aplicar la escala de probabilidad de interacción de fármacos (Drug Interaction Probably Scale-DIPS)⁵ se obtiene una puntuación de 7, lo que determina la relación causal de interacción entre Advagraf® y Genvoya® como “probable” (5-8). De forma paralela, Han et al.⁴ describen la interacción entre tacrolimus (Prograf®) y tenofovir-emtricitabina-elvitegravir-cobicistat (Stribild®), obteniendo una puntuación de 6 aplicando la misma escala, por lo que se puede establecer como probable la interacción entre dichos fármacos.

En la actualidad numerosos TAR incluyen en su formulación fármacos potenciadores farmacocinéticos como ritonavir y cobicistat que han permitido simplificar los regímenes en comparación con las primeras combinaciones, es decir, con un menor número de tomas y/ o la frecuencia reducida, así como lograr una supresión virológica de alto nivel y sostenible. Hasta hace poco el potenciador farmacocinético de elección ha sido ritonavir, ya que a dosis bajas logra, a través de la inhibición del metabolismo mediado por las enzimas del citocromo P4503A (CYP3A), un aumento de la exposición sistémica de los inhibidores de la proteasa. Existen numerosas

publicaciones en la actualidad que describen la interacción de este potenciador farmacocinético con distintos fármacos, habiendo resultado algunas de ellas incluso fatales.

Hoy en día el uso de cobicistat se está extendiendo. Cobicistat actúa de forma selectiva sobre el CYP3A4, lo que teóricamente reduciría el riesgo de interacciones potenciales con un número elevado de fármacos, como se ha descrito para ritonavir (que inhibe más citocromos). Además, cobicistat carece de actividad antiviral, por lo que existe un menor riesgo de desarrollo de resistencias, si bien de nuevo esta ventaja no ha sido formalmente demostrada. Estas ventajas potenciales sin embargo no deben hacernos olvidar la menor experiencia de uso con dicho medicamento y por tanto debemos estar expectantes y vigilantes ante nuevas interacciones no descritas en la ficha técnica de los medicamentos coformulados con cobicistat.

BIBLIOGRAFÍA

1. GeSIDA [sede web]. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Actualización de Enero de 2017, acceso 30 de marzo de 2017) <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
2. José M. Miró, Julián Torre-Cisneros^b, Asunción Moreno, Montserrat Tuset, Carmen Quereda, Montserrat Laguno, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):353-62
3. Astellas Pharma Europe B.V Advagraf (tacrolimus) [ficha técnica]
4. Han Z, Kane BM, Petty LA, Josephson MA, Sutor J and Pursell KJ. Cobicistat significantly increases tacrolimus serum concentrations in a renal transplant recipient with immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2016;36(6):e50-e53.
5. Horn J, Hansten P, Chan L. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (4):674-80.