

## **FRACASO RENAL AGUDO ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS HEPATITIS C Y VIRUS HEPATITIS B**

Izquierdo Muñoz, Sergio; Abad Lecha, Encarnación  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### **INTRODUCCION:**

La infección por los virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB) supone una importante carga sanitaria mundial. Además de la morbilidad relacionada con el hígado y la mortalidad debida a la descompensación hepática y al desarrollo de carcinoma hepatocelular, las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis C crónica (HCC) y hepatitis B (HB) son también frecuentes. Distintos tipos histológicos de enfermedades renales se asocian a la infección por VHC y VHB: glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN), nefropatía membranosa, glomeruloesclerosis segmentaria focal, glomerulonefritis fibrilar, glomerulopatía inmunotactoidea, nefropatía IgA, microangiopatía trombótica renal, afectación renal vasculítica y nefritis intersticial<sup>(1)</sup>. La glomerulopatía asociada al VHC más habitual es la MPGN de tipo I asociada a la crioglobulinemia mixta de tipo II. La patogénesis de las lesiones renales está relacionada con la deposición glomerular de complejos inmunes. Las guías internacionales recomendaban biterapia con interferón- $\alpha$  y ribavirina para tratar a los pacientes con glomerulopatías asociadas al VHC. La comercialización de los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) permiten una opción de tratamiento muy eficaz y libre de interferón para pacientes crónicos con HCC<sup>(3)</sup>. Sin embargo, la eficacia y seguridad de los AAD no están bien establecidas en pacientes con glomerulonefritis relacionada con el VHC.

### **DESCRIPCION DEL CASO:**

#### **ANTECEDENTES:**

Varón de 43 años (peso: 88 kg, talla: 186 cm) sin alergias medicamentosas conocidas, con los siguientes antecedentes personales:

- HCC desde 1993 (VHC genotipo 3, valor de FibroScan: 14,5 kPa, naïve).
- Portador VHB.
- Ex-adicto a drogas por vía parenteral, en tratamiento con metadona
- Bebedor (2 licores/día)
- Tratamiento habitual: alprazolam, omeprazol, clorazepato, metadona , mirtazapina.

#### **EVOLUCIÓN CLÍNICA:**

El día 24/01/2017 el paciente ingresa en el servicio de Urgencias. Refiere que en las últimas 24-48 horas, tras realizar 1 hora de actividad física, nota malestar general (mialgias, sudoración, decaimiento), seguido de vómitos de aspecto bilioso (2-3 al día) y una disminución progresiva de la diuresis, presentando oligoanuria en el momento del ingreso.

En el control analítico de Urgencias se observa elevación de productos nitrogenados e hiperpotasemia (urea: 218 mg/dL; creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>): 14.18 mg/dL; K<sup>+</sup>: 6.6 mEq/L),

por lo que se decide su ingreso en Nefrología y realizar hemodiálisis urgente. Se solicita estudio inmunológico por sospecha de fracaso renal secundario a VHC. El día 27/01/2017, tras tres sesiones de hemodiálisis y ante la gravedad de la situación se establece el diagnóstico: fracaso renal agudo probablemente secundario a infección por VHC/VHB. Ante esto, se decide iniciar tratamiento con sofosbuvir 400 mg cada 24 horas, daclatasvir 60 mg cada 24 horas y ribavirina 600 mg cada 12 horas durante 12 semanas, acorde al genotipo 3 del VHC, al grado de fibrosis (F4) y al peso (> 75 kg) pautado por los Servicios de Digestivo y Nefrología. Cabe mencionar que el tratamiento para la HCC estaba programado para su inicio, pero pendiente de citación para acudir al Servicio de Farmacia a la consulta de Atención Farmacéutica en Patologías Víricas.

Para el tratamiento de la HB, el paciente recibe entecavir 1 mg cada 24 horas de forma indefinida.

También se modifica el tratamiento concomitante del paciente para evitar interacciones: se suspenden omeprazol y sevelamer (pautado durante el ingreso para tratar la hiperfosfatemia, por posible interferencia con la absorción de los antivirales). El día 30/01/2017, tras intervención del Servicio de Farmacia, se ajusta la dosis y pauta del tratamiento antiviral a la función renal del paciente y al régimen de hemodiálisis.

Los AAD y la ribavirina se administran siempre tras hemodiálisis y la ribavirina se suspende durante 2 días (debido a que el paciente había recibido tratamiento a dosis plenas) y el día 01/02/2017 se reintroduce, a dosis de 200 mg cada 24 horas; la posología de sofosbuvir y daclatasvir se mantiene. El entecavir también se ajusta a la situación clínica del paciente: 0,5 mg 3 veces a la semana (días alternos), también administrado post-hemodiálisis.

Se inicia seguimiento de evolución de carga viral (tabla 1); siendo ésta no detectable a los 12 días tras la introducción del tratamiento antiviral.

Tabla 1: evolución carga viral VHC/VHB

FECHA	PCR VHC (UI/mL)	PCR VHB (UI/mL)
25/01/2017	442939	270
08/02/2017	ND	<20
21/02/2017	ND	<20
22/03/2017	ND	<20

ND: no detectable

Durante su ingreso el paciente requirió 7 sesiones de hemodiálisis, la última sesión de HD fue el día 01/02/2017

Comienza a recuperar diuresis y función renal (por lo que se retira el catéter de hemodiálisis), tras los resultados de las pruebas inmunológicas: Crioglobulinas negativas, ANA negativos; anticuerpos (Ac) anti-músculo liso negativos; Ac anti

reticulina negativos, Ac anti-LKM-1 negativos; C-ANCA negativo; P-ANCA negativo; IgG 942 mg/dl; IgA 81.8 mg/dl; IgM 49.5 mg/dl; Complemento: C3: 133 mg/dl y C4: 26.5 mg/dL. Se decide no realizar biopsia renal, dada la recuperación del paciente, y se atribuye como causa probable, una glomerulopatía secundaria a VHC (cuyo tratamiento es el del VHC)

Dada la recuperación de función renal y diuresis, con mejora analítica (tabla 2), se decide dar el alta programando revisiones en consulta de los Servicios de Nefrología, Digestivo y Farmacia.

Tabla 2: Evolución parámetros bioquímicos

FECHA	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	Hb (g/dL)	Cr (mg/dL)	Clcr (ml/min)
24/01/2017	186	--	--	14.0	14.18	8.27
25/01/2017	122	83	63	12.7	12.4	9.46
<b>27/01/2017 INICIO DEL TRATAMIENTO VHB/VHC</b>						
27/01/2017	51	49	69	12.4	8.0	14.67
30/01/2017	37	41	89	12.2	9.6	12.22
<b>01/02/2017 1<sup>ER</sup> AJUSTE DEL TRATAMIENTO</b>						
01/02/2017	30	--	--	12.5	9.81	11.96
02/02/2017	30	32	85	12.5	8.6	13.64
03/02/2017				12.5	7.88	14.89
05/02/2017				12.9	6.67	17.59
07/02/2017				13.4	4.80	24.44
10/02/2017				13.1	3.04	38.60
13/02/2017	30	26	72	11.6	2.1	55.87
<b>14/02/2017 FECHA DE ALTA + AJUSTE DEL TRATAMIENTO VHB/VHC</b>						
14/02/2017				12.0	2.03	57.80
08/03/2017	27	18	35	9.6	1.4	83.81
<b>10/03/2017 AJUSTE DE DOSIS DE RIBAVIRINA</b>						
23/03/2017	41	18	32	10.7	1.4	83.81

Hb: hemoglobina, Cr: creatinina, Clcr: aclaramiento de creatinina estimado según la fórmula de **Cockcroft-Gault**.

Seguirá el tratamiento pautado por Digestivo con la siguiente pauta:

- Sofosbuvir (SOF) 400 mg cada 24 horas + daclatasvir 60 mg un comprimido cada 24 horas, siempre a la misma hora del día (durante 12 semanas)
  - Ribavirina (RBV) 200 mg: dos comprimidos cada 12 horas (mañana y noche), siempre a la misma hora del día (durante 12 semanas) (ajustado a función renal)
- Estas 2 medicaciones hasta el día 20 de abril de 2017 incluido.
- Entecavir 0.5 mg: un comprimido diario por tiempo indefinido (ajustado a función renal)

El día 10/03/2017 en seguimiento por Farmacia y tras revisión de última analítica (08/03/2017) donde se observa una bajada del nivel de hemoglobina a 9.6 g/dL

(analítica anterior 14/02/2017 Hb: 12 g/dL) se propone ajuste de dosis de RBV a 200 mg desayuno - 400 mg cena, propuesta que es aceptada y tras revisión en analíticas posteriores se denota un aumento de la misma a 10.7 g/dL el 22/03/2017.

Actualmente se encuentra en tratamiento, quedan 4 semanas para finalizar el tratamiento de la HCC, presentando carga viral no detectable del VHC desde el día 12 tras el inicio del mismo así como una PCR VHB < 20 UI/mL.

### DISCUSIÓN:

La glomerulonefritis secundaria a infección crónica por VHC/VHB es una de las múltiples manifestaciones extra-hepáticas que pueden aparecer en el transcurso de dichas infecciones y cuyo tratamiento se basa en el propio de VHC/VHB, asociado en muchas ocasiones a tratamiento inmunosupresor y/o inmunomodulador. En nuestro caso se decide iniciar terapia dirigida frente a ambos virus con: sofosbuvir + daclatasvir + ribavirina (RBV) para tratar VHC y entecavir para VHB.

Merece la pena destacar el inicio con Sofosbuvir, a pesar de que la ficha técnica no aporta datos de seguridad en pacientes con Clcr < 30 ml/min, existen estudios <sup>(2)</sup> sobre el uso de Sofosbuvir en pacientes con Clcr < 45 mL/min que sugieren una eficacia similar en este grupo de población, sin embargo, la aparición de anemia, empeoramiento de la función renal y otros eventos adversos graves era superior, por lo que se recomienda una vigilancia más estrecha. En nuestro caso hay que sumar la posibilidad de desarrollar anemia por la propia insuficiencia renal y como reacción adversa asociada a la ribavirina (anemia hemolítica característica), lo que determina la necesidad de un seguimiento más estrecho del paciente para optimización del tratamiento. Dada la gravedad de la situación clínica y al no disponer de alternativas terapéuticas más seguras/eficientes, se establece el mismo.

Se seleccionó Entecavir para el tratamiento del VHB por su mejor perfil renal frente a Tenofovir disoproxil fumarato. Éste último se ha asociado a toxicidad renal, notificándose en la práctica clínica casos de fallo renal, insuficiencia renal, elevación de creatinina, hipofosfatemia y tubulopatía proximal (incluyendo Síndrome de Fanconi)<sup>(3)</sup>. La dosis de inicio de entecavir seleccionada es la recomendada en los casos de mutaciones de resistencias a análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa<sup>(3)</sup> ya que al no disponer de estudios de resistencias del virus y dada la urgencia del inicio, se propone como la más adecuada.

También cabe destacar la importancia del trabajo multidisciplinar coordinado para un ajuste de tratamiento lo más eficaz/eficiente, seguro e individualizado.

Hecho que se pone de manifiesto al inicio de tratamiento, viernes por la tarde donde los diferentes servicios implicados en el seguimiento del paciente (Digestivo, Nefrología y Farmacia) disponen de menos personal y tras ser pautado por el Servicio de Digestivo, el Servicio de Nefrología (donde se encuentra ingresado el paciente) lo prescribe, pero no se ajusta según la función renal del paciente (tabla 3). Cuando se recibe en el Servicio de Farmacia se hace la recomendación de dicho ajuste, pero no es hasta el lunes cuando tras revisión del tratamiento en conjunto con el servicio de Digestivo y Nefrología se modifican las dosis y pautas, ajustándose a la función renal cambiante del paciente.

Tabla 3: Ajuste dosis ribavirina y entecavir en insuficiencia renal:

Clcr mL/mi n	RIBAVIRINA			ENTECAVIR			
	Clcr > 50	Clcr : 50-30	Clcr < 30	Clcr ≥ 50	Clcr : 49-30	Clcr : 29-10	Clcr <10
DOSIS	No requiere ajuste	200-400 mg días alternos	200 mg /día (administrar tras hemodiálisis)	No requiere ajuste	0.5 mg/48h	0.5 mg /72h (administrar tras hemodiálisis)	0.5 mg/ 5-7 días (administrar tras hemodiálisis)

Clcr: alarmiento de creatinina según la fórmula **Cockcroft-Gault**.

Se pone de manifiesto la mayor efectividad de la participación del farmacéutico desde el inicio, donde es más factible actuar frente a la toma de decisiones que una vez éstas hayan sido tomadas por otros servicios e intervenga con posterioridad.

Éste aspecto se vuelve a poner de manifiesto una vez el paciente es dado de alta y en seguimiento por farmacia donde se detecta en un control analítico un descenso del nivel de hemoglobina a 9.6 g/dL (08/03/2017). Tras su comunicación al médico encargado del seguimiento se decide ajustar la dosis de la misma a 200 mg desayuno y 400 mg cena obteniéndose un aumento de la hemoglobina a 10.7 g/dL en el control de 23/03/2017, pauta que se decide mantener a la espera de nuevos controles.

Este caso pone de manifiesto la eficacia de los nuevos tratamientos con AAD en este grupo de pacientes con glomerulonefritis asociada al VHC/VHB, observándose una sustancial mejora de la funcionalidad renal (descenso del nivel de creatinina).

Estos pacientes requieren una estrecha vigilancia por parte de los servicios clínicos implicados para la adecuación del tratamiento según el estado de la función renal cambiante durante el proceso, incluyendo los regímenes de hemodiálisis si los hubiera, así como la vigilancia de aparición de efectos adversos clínicamente relevantes que requieran modificaciones en el manejo del proceso. Como podría ser la aparición de anemia la cual podría llegar a requerir transfusión sanguínea si ésta no se detecta a tiempo.

Destacar el beneficio de la colaboración del farmacéutico en el proceso para la adecuación del tratamiento, clave para una correcta evolución del caso en la detección de dosis inadecuadas así como de efectos adversos atribuibles al mismo, asesorando durante el proceso asistencial en la realización de los ajustes pertinentes.

#### BIBLOGRAFÍA:

1. N. Raveendran, P. Beniwal, A. D'Souza, R. Singh Tanwar, P. Kimmatkar, D. Agarwal, V. Malhotra. Profile of glomerular diseases associated with hepatitis B and C: A single-center experience from India. 355-361
2. V. Saxena, F. Koraishy, M. Sise, J. Lim, M. Schmidt, R. Chung, A. Liapakis, D. Nelson, M. Fried, N. Terraultand- Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in "JORNADAS 2017 DE ACTUALIZACIÓN EN ATENCIÓN FARMACEÚTICA AL PACIENTE CON PATOLOGÍAS VIRICAS"



hepatitis C-infected patients with impaired renal function. *Liver Int.* 2016; 36: 807–816.  
DOI: 10.1111/liv.13102

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (acceso Marzo 2017) disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>