



NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE POLIMEDICADO: UN RETO PARA CLÍNICOS Y FARMACÉUTICOS

**R Cumbras Sánchez MJ., Gimeno Gracia M., Serrano Aullo T., Crusells Canales MJ.,
Salvador Gómez T.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza**

Introducción

Según datos recientes de la OMS más de 185 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el VHC, lo cual supone hasta un 3% de la población mundial.

En los países occidentales, la infección por VHC constituye la primera indicación de trasplante hepático (hasta el 40% de los trasplantes), y la recidiva del virus constituye la principal causa de pérdida del injerto.

En España, hasta el 30% de los pacientes presentan coinfección con VIH, porcentaje que asciende hasta el 90% en usuarios de drogas por vía parenteral [1]. Esto supone una complicación añadida, ya que la progresión de la fibrosis hepática por VHC es más acelerada en pacientes coinfectados, por lo que el tratamiento anti VHC conduce a una sustancial reducción de la morbimortalidad asociada al VIH [2] [3].

Diversos estudios señalan que los pacientes VIH están más expuestos al riesgo de sufrir más problemas relacionados con la medicación (PRM) que los adultos no VIH debido al elevado número de fármacos prescritos [4].

El caso que se presenta a continuación se trata de un paciente coinfectado VHC-VIH, trasplantado hepático, el cual va a comenzar un tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa para el VHC. Como veremos, este caso es un ejemplo de paciente susceptible de sufrir PRM si no se realiza un adecuado análisis global de su tratamiento.

Descripción del caso

Varón de 51 años, con antecedentes de coinfección por VHC, VHB y VIH. Trasplante ortotópico hepático en 2012 por cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh C, MELD score 20) por VHC genotipo 1a. Recidiva en 2014 del VHC en el injerto (elastografía hepática: 12 kPa, F3 en la escala METAVIR). Se solicita tratamiento VHC en febrero 2015 con sofosbuvir + daclatasvir.

- Tratamiento domiciliario: Tacrólimus 0.5mg cada 7 días, omeprazol 20 mg/24 h, dexclorfeniramina 2mg/24 h.
- Tratamiento antirretroviral (TAR): Fosamprenavir 600 mg/24h (dosis ajustada a insuficiencia hepática) + ritonavir 100 mg/24 h + tenofovir/emtricitabina (TDF/FCT) 200/245 mg/ 24 h.

El 3 de marzo de 2015 el paciente JBM comienza tratamiento con sofosbuvir 400mg/24 h. más daclatasvir 60mg/24 h.

El 16 de marzo del 2015 en la consulta de Enfermedades Infecciosas realizan cambio proactivo del TAR por potenciales interacciones farmacológicas de daclatasvir con fosamprenavir, pautándose TDF/FCT 200/245 mg/día + raltegravir 400mg/12 horas. El paciente continúa con su tratamiento inmunosupresor habitual de tacrólimus 0.5mg/7 días.



El 07 de abril en revisión de consulta de digestivo se objetivan lo siguientes datos analíticos (tabla 1):

Las concentraciones plasmáticas de tacrólimus son infraterapéuticas y los marcadores de colestasis están aumentados. Ante este escenario, suben dosis de tacrólimus a 0.5mg/día.

Concentraciones de tacrólimus	0.2 ng/mL (v.n: 5-20 ng/mL)
Bilirrubina	0.9 mg/mL dL (v.n 0.2-1.1)
GGT	259 U/L (v.n 0-60)
Fosfatasa Alcalina	136 U/L (v.n 40-130)

El 12 de mayo, en el siguiente control por digestivo, el paciente continúa presentando concentraciones infraterapéuticas de tacrólimus y un manifiesto incremento de los marcadores de colestasis (tabla 2). Deciden ingreso para estudio.

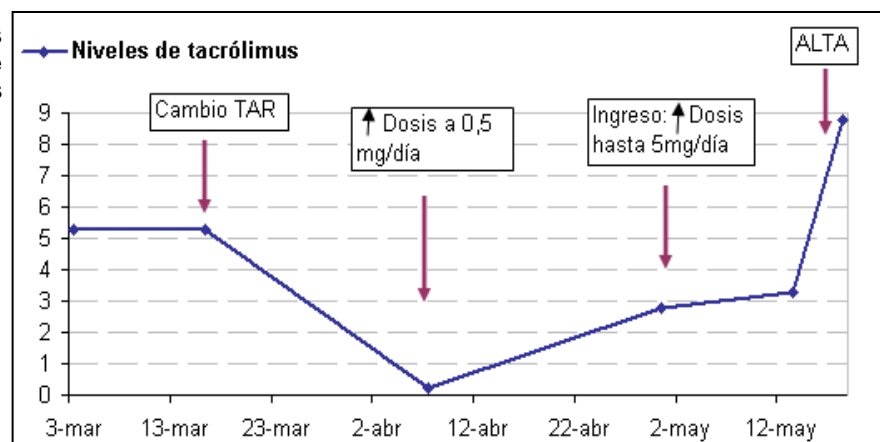
Concentraciones de tacrólimus	2.8 ng/mL
Bilirrubina	2.65 mg/mL dL
GGT	562 U/L
Fosfatasa Alcalina	227 U/L

El 13 de mayo el paciente ingresa en planta de digestivo. Continúa con tratamiento de sofosbuvir 400mg/día + daclatasvir 60mg/día, TDF/FCT 200/245 mg/día + raltegravir 400mg/12 horas y tacrólimus 0.5mg/día. Refiere dolor abdominal y analíticamente se constata citolisis y colestasis completa. Solicitan niveles de tacrólimus, que resultan ser de 3.3 ng/mL, por lo que aumentan dosis a 3 mg/día. Al día siguiente el paciente continúa con dolor abdominal y le aumentan la dosis de tacrólimus a 5mg/día.

El 17 de mayo el paciente presenta mejoría del estado general. Le realizan ECO abdominal que descarta patología biliar y se objetivan en la analítica concentraciones de tacrólimus en rango (8.8 ng/mL) y disminución de los marcadores. Deciden por tanto alta a domicilio el 18 de mayo con diagnóstico de disfunción del injerto en paciente TOH por niveles inadecuados de inmunosupresión.

Figura 1.: Fluctuación de las concentraciones plasmáticas de tacrólimus

Tratamiento al alta:
 Tacrólimus 5 mg/día, sofosbuvir 400mg/día + daclatasvir 60mg/día, TDF/FCT 200/245mg/día, raltegravir 400mg/12 h.



El 25 de mayo, el paciente finaliza el tratamiento con sofosbuvir + daclastavir. El 1 de junio, en su consulta de enfermedades infecciosas, el paciente insiste en retomar su anterior TAR ahora que ha finalizado el tratamiento anti VHC (asocia la patología



sufrida a raltegravir). Se vuelve a prescribir fosamprenavir 600 mg/24 h + ritonavir 100 mg/24 h + TDF/FCT 200/245 mg/24 h.

El 09 de junio, en la siguiente consulta de digestivo, ajustan de nuevo dosis de tacrólimus a 0.5 mg/semana al retomar TAR con fosamprenavir.

A los seis meses (diciembre 2015) el paciente se encuentra estable y ha alcanzado respuesta viral sostenida (RVS), negativizando por tanto el VHC. Durante todo el periodo la carga viral VHC ha estado indetectable.

Discusión

El paciente JBM sufrió una disfunción del injerto por niveles inadecuados de inmunosupresión. Esto fue debido a que tacrólimus es un sustrato del CYP3A4, sobre el cual fosamprenavir ejerce un efecto inhibitorio. Así, mientras el paciente estuvo en tratamiento con tacrólimus + fosamprenavir, las concentraciones de tacrólimus se mantuvieron estables dentro del rango terapéutico (5 – 20 ng/mL).

Cuando el paciente inició tratamiento para el VHC, se realizó un cambio proactivo de TAR a fin de evitar la potencial interacción fosamprenavir – daclatasvir (daclatasvir es sustrato del citocromo CYP3A, por lo que puede incrementar su concentración plasmática debido a la inhibición de CYP3A4 por fosamprenavir). Por tanto se retiró fosamprenavir y comenzaron a disminuir muy rápidamente las concentraciones de tacrólimus.

Este caso que se presenta ilustra la importancia de la comunicación entre profesionales, de tal forma que es clave la valoración integral del paciente por un equipo multidisciplinar sobre todo en aquellos con alta morbilidad y farmacoterapia compleja, como sucede en este paciente con medicamentos de estrecho margen terapéutico, tratamiento ajustado por interacción con medicación habitual del paciente e introducción de nuevo tratamiento y posibilidad de nuevas interacciones.

La revisión minuciosa de la historia farmacoterapéutica del paciente y la fluidez en la comunicación entre profesionales adquieren una importancia clave a fin de detectar potenciales PRM que puedan afectar a la seguridad del paciente.

Bibliografía

1. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH
2. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 2006; 166:1632-1641.
3. Arthur Y. Kim, Shauna Onofrey, and Daniel R. Church. An Epidemiologic Update on Hepatitis C Infection in Persons Living With or at Risk of HIV Infection. J Infect Dis 2013; 207:S1-S6.
4. C Iniesta-Navalón, JJ Franco-Miguel, JJ Gascón-Cánovas. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. HIV Medicine 2015; 16: 273–279.