

Manejo de la infección por VHC en paciente coinfectado tras síncope vagal secundario a sofosbuvir/ledipasvir

CLIMENT BALLESTER S, POLACHE VENGUD J

Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Alicante (España)

Fecha de recepción: 12/09/2018 - Fecha de aceptación: 03/12/2018

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud pública¹. En el año 2015 se comercializaron en España nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) capaces de eliminar de forma sostenida la replicación viral en más del 90% de los pacientes infectados². Los fármacos AAD tienen un excelente perfil de seguridad y la duración del tratamiento está limitada a 8, 12 ó 24 semanas en función de una serie de parámetros^{3,4}. Los profesionales sanitarios tienen que trabajar en equipo para seleccionar el tratamiento más

adecuado para cada paciente teniendo en cuenta su situación clínica, sus comorbilidades y los tratamientos concomitantes. En 2015 la existencia de pacientes con infección por VIH coinfectados con VHC era de aproximadamente un 20%⁵ haciéndose imprescindible escoger el plan terapéutico con mejor perfil de interacciones. Se describe el caso de un paciente coinfectado con VIH y VHC que presenta una reacción adversa (RA), un síncope vagal, tras la primera administración de sofosbuvir/ledipasvir y que se repite tras la segunda administración, descartándose este tratamiento definitivamente.

Palabras clave: **Hepatitis C, antivirales de acción directa, sofosbuvir, ledipasvir, grazoprevir, elbasvir, reacción adversa, síncope vasovagal.**

Management of HCV infection in coinfecting patient after vagal syncope secondary to sofosbuvir/ledipasvir

SUMMARY

Infection with the hepatitis C virus (HCV) is a public health problem¹. In 2015, new direct-acting antiviral drugs (ADA) were commercialized in Spain, capable of eliminating the sustained viral replication in more than 90% of infected patients². AAD drugs have an excellent safety pro-

file and the duration of treatment is limited to 8, 12 or 24 weeks depending on a series of parameters^{3,4}. Health professionals have to work as a team to select the most appropriate treatment for each patient taking into account their clinical situation, comorbidities and concomitant treatments. In 2015, the existence of pa-

tients with HIV infection coinfecting with HCV was approximately 20%⁵, making it essential to choose the therapeutic plan with the best interaction profile. We describe the case of a patient coinfecting with HIV and HCV that presents an adverse reaction (RA), a vagal syncope, to the first administration of sofosbuvir/ledipasvir and that is repeated to the second administration, ruling out this treatment definitively.

Key Words: **Hepatitis C, direct acting antivirals, sofosbuvir, ledipasvir, grazoprevir, elbasvir, adverse events, vasovagal syncope.**

INTRODUCCIÓN

En España, el número de personas infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) se estima entre 526.000 y 877.000¹, y que 7 de cada 10 españoles que tienen hepatitis C lo desconocen por tratarse de una enfermedad mayoritariamente asintomática tras la infección.

Los fármacos antivirales de acción directa (AAD) son más eficaces, seguros y mejor tolerados que las terapias anteriores, con tasas de respuesta viral sostenida mayores del 90%².

Tienen unos mecanismos de acción que van dirigidos a inhibir las proteínas no estructurales de diferentes etapas del ciclo celular del VHC, como son la proteasa NS3/4A, la polimerasa NS5A y la polimerasa NS5B (Tabla 1)^{2-4,6-9}.

Los ADD, por sus características de especial seguimiento y motivos de eficiencia, requieren ser dispensados con una particular supervisión por parte del Servicio de Farmacia en los hospitales. La unidad destinada a esta actividad es la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 55 años diagnosticado de hepatopatía crónica por el VHC genotipo 1b coinfectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en estadio A3, al que se decide tratar con los nuevos antivirales de acción directa a principios del año 2016.

El paciente posee las siguientes comorbilidades: VIH, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, claudicación intermitente y polineuropatía sensitivomotora, es trasplantado renal por insuficiencia renal crónica (IRC), desarrollando una diabetes *mellitus* post-trasplante. La farmacoterapia que se asocia a cada uno de las patologías respectivamente es: abacavir, lamivudina, raltegravir, enalapril, ácido acetilsalicílico, beta-bloqueantes, atorvastatina, cilostazol, fentanilo, pregabalina, tacrolimus e insulínaglargin. También toma omeprazol y diazepam.

Respecto a su hepatopatía, posee un grado de fibrosis clasificado con la escala METAVIR de F4 (cirrosis) y un Fibroscan® de 14,5 kpa.

Para seleccionar el tratamiento más adecuado a las características clínicas del paciente se consultó la última guía de recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C de la European Association for the Study of the Liver (EASL)³, publicada en marzo de 2015. Considerando que se trata de un paciente genotipo 1b del VHC, coinfectado, con hepatopatía crónica compensada (Child-Pugh A), cirrótico y sin tratamientos previos para el VHC, la guía ofrecía en ese momento 6 posibles tratamientos: pegIFN- α /ribavirina (RBV)/sofosbuvir, pegIFN- α /RBV/simeprevir, sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV), ritonavir/paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir, sofosbuvir/simeprevir o sofosbuvir/daclatasvir. Las dos primeras opciones con pegIFN- α fueron descartadas debido a la vía de administración y sus muy frecuentes efectos adversos. Debido a la farmacoterapia concomitante se evaluó el perfil de interacciones¹⁰ y SOF/LDV resultó el más seguro por tener un menor número de interacciones potenciales y ser estas de fácil manejo. La posología de SOF/LDV de comprimido al día facilita la adherencia al tratamiento, y también en ese momento era el fármaco más coste-efectivo.

El paciente inicia el tratamiento y tras la ingesta del primer comprimido de SOF/LDV sufre una reacción adversa (RA), un síncope vagal, por lo que acude al Servicio de Urgencias del hospital. Tras la aplicación del algoritmo de Naranjo¹¹ (Tabla 2) para determinar la asociación entre la RA y la toma de SOF/LDV, da como resultado una asociación "posible". Se suspende el tratamiento y dos meses después se decide, en conformidad con el paciente, reanudar el tratamiento ocasionándole un segundo síncope vagal tras la ingesta de un nuevo comprimido de SOF/LDV, por lo que se decide la suspensión definitiva de SOF/LDV y no administrar alternativas de tratamiento con SOF. Se aplica de nuevo el algoritmo de Naranjo¹¹ (Tabla 2) dando como resultado una asociación "probable". En ese momento el paciente no cuenta con más opciones de tratamiento para el VHC debido a las RAs tras la administración de SOF/LDV y al complejo perfil de interacciones. Posteriormente, en septiembre de 2016, se publicó la actualización de la guía de recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C de la EASL⁴, donde desaparecen las recomendaciones de tratamientos con pegIFN- α y sofosbuvir/simeprevir para genotipo 1b, y añaden para

Tabla 1. Antivirales activos frente VHC genotipo 1b según las recomendaciones para el tratamiento de la hepatitis C de la EASL publicada en 2015³, y sus mecanismos de acción^{2,4,6-9}

Fármaco antiviral	Mecanismo de acción
pegIFN- α	El mecanismo exacto de acción no se conoce completamente
RBV	Se desconoce el mecanismo por el que ribavirina en combinación con otros medicamentos ejerce sus efectos frente al VHC
Sofosbuvir	Inhibidor polimerasa NS5B
Simeprevir	Inhibidor proteasa NS3/4A
Ledipasvir	Inhibidor polimerasa NS5A
Paritaprevir	Inhibidor proteasa NS3/4A
Ombitasvir	Inhibidor polimerasa NS5A
Dasabuvir	Inhibidor polimerasa NS5B
Daclatasvir	Inhibidor polimerasa NS5A

el genotipo 1b sofosbuvir/velpatasvir o grazoprevir/elbasvir (EBR/GZR)^{12,13} durante 12 semanas. En ese momento ninguna de las nuevas opciones está comercializada en España. En cuestión de meses se comercializa EBR/GZR. Se revisa el perfil de interacciones y al resultar seguro, se decide iniciar tratamiento con EBR/GZR (única opción de tratamiento válida disponible en ese momento). El paciente ingresa en el hospital a cargo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas durante 24 horas para supervisar la toma del primer comprimido del tratamiento EBR/GZR debido a sus antecedentes, que se produce sin ninguna incidencia, recibiendo el alta. A los 14 días se cita al paciente en la UFPE del Servicio de Farmacia para un seguimiento más estrecho y posteriormente acude según procedimiento establecido para este tipo de terapias, realizándole la dispensación de EBR/GZR y seguimiento farmacoterapéutico. El paciente evolucionó sin la aparición de ninguna RA. Tras finalizar el tratamiento la carga viral fue indetectable y se mantuvo hasta las 12 semanas, alcanzándose, por tanto, la respuesta viral sostenida (RVS) como a las 24 semanas.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento para el VHC es curar la infección alcanzando la RVS definida como ARN del VHC indetectable 12 semanas tras finalizar el tratamiento. En el estudio en fase III, C-EDGE COINFECTION¹², 218 pacientes con genotipo 1, 4 ó 6, naïve y pretratados, coinfectados con VIH (97% con tratamiento antirretroviral) recibieron EBR/GZR durante 12 semanas. La proporción global de pacientes con RVS fue del 96,3% y en el caso de pacientes con genotipo 1b del 95,5%.

Las guías de recomendaciones EASL y las guías de la Asociación Española para el Estudio del Hígado junto con la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (AEEH/SEIMC) para el tratamiento de la Hepatitis C², son una herramienta para ayudar a los médicos y farmacéuticos, en la toma de decisiones para el tratamiento del VHC dependiendo del perfil de cada paciente.

Tabla 2. Aplicación del algoritmo de Naranjo¹¹ para analizar la relación de causalidad entre la administración de SOF/LDV y la aparición del síncope vagal

Algoritmo de Naranjo	Sí	No	Se desconoce	Puntuación	
				Primera exposición	Segunda exposición
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	0	0
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	+2	+2
3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	+1	+1
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	0	+2
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	-1	-1
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0	0	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	0	+1
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	+1	+1
Puntuación total:				3	6
Puntuación: segura >9; probable 5-8; posible 1-4; improbable 0				<i>Posible</i>	<i>Probable</i>

Actualmente se siguen comercializando fármacos ADD para tratar pacientes que han fracasado a los primeros ADD. Además, es importante disponer de distintos fármacos con distintas dianas terapéuticas, distintos perfiles de interacciones y de efectos adversos para poder ofrecer a los pacientes otras opciones de tratamiento en función de las comorbilidades, perfil de interacciones y posibles RA.

Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de HARVONI 90mg/400mg comprimidos recubiertos con película. Consulta: febrero 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114958001/FT_114958001.pdf.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de ZEPATIER 50 mg/100 mg comprimidos recubiertos con película. Consulta: febrero 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161119001/FT_1161119001.pdf.
3. Bruggmann P, Berg T, Øvrehus ALH, Moreno C, Brandão Mello CE, Roudot-Thoraval F, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014 Mayo; 21 Supl 1:5-33. Consulta: febrero 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvh.12247>.
4. "Campaña Informativa Hepatitis" [Internet]. Asociación Española para el Estudio del Hígado. Consulta: febrero 2017. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2013/10/Campaña-Informativa-Hepatitis.pdf>.
5. Web de consulta de interacciones medicamentosas. University of Liverpool website. Consulta: julio 2016. Disponible en: <https://www.hep-druginteractions.org/>.

6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®). Consulta: febrero 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ledipasvir-sofosbuvir-harvoni.pdf>.
7. Informe de Posicionamiento Terapéutico de elbasvir y grazoprevir (Zepatier®) en hepatitis C crónica. Consulta: febrero 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elbasvir-grazoprevir-Zepatier-hepatitisC.pdf>.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* (2015). Consulta: julio 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* (2016). Consulta: febrero 2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
11. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Asociación Española para el estudio del Hígado. Guías AEEH/SEIMC de manejo de la Hepatitis C (junio 2016). Junio 2016. Consulta: febrero 2017. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/guiasclinicas/seimc-clinicasclinicas-2016-Manejo_HepatitisC.pdf.
12. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV*. Agosto 2015; 2(8):e319-27. Consulta: febrero 2017. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9).
13. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, Pockros PJ, Ben Ari Z, Zhao Y, et al. Grazoprevir-Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naive Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. Julio 2015. 7; 163(1):1-13. Consulta febrero 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.7326/M15-0785>.