

Carta al Director

María Pilar Ortega-García¹
Enrique Ortega-González²

Tratamiento libre de interferón de la infección por virus de la hepatitis C por manifestaciones extrahepáticas: vasculitis leucocitoclástica

¹Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

²Unidad de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Sr. Editor: la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se asocia a manifestaciones extrahepáticas que pueden llegar a ser graves. La vasculitis leucocitoclástica (VL) es una de ellas y clínicamente cursa con púrpura palpable y petequias normalmente en extremidades inferiores y con mononeuritis múltiple cuando además se afecta el vasa nervorum de los nervios periféricos de las extremidades inferiores¹. La carga viral del VHC juega un papel fundamental en el desarrollo de la VL y niveles altos de viremia se han asociado significativamente con la VL². El tratamiento antiviral, incluyendo interferón-alfa (IFN) y la eliminación de la carga viral, ha mejorado los síntomas de la vasculitis, pero el IFN también puede exacerbar la vasculitis o incluso en algunos casos provocarla, en forma de vasculitis neuropáticas por su efecto neurotóxico y antiangiogénico. Esto se ha descrito tanto para la vasculitis crioglobulinémica como no crioglobulinémica³ y también para la VL⁴. Por ello en pacientes con vasculitis relacionadas con la infección por el VHC deben buscarse alternativas antivirales que no incluyan IFN.

Mujer de 68 años diagnosticada de hepatopatía por VHC en 1995. Se trata de un virus con genotipo 1b con un grado de fibrosis F2 (7,5 Kpa, 1,1 IQR, 100% tasa de éxito) estimado por fibroscan. Desde 2008 presenta brotes episódicos de púrpura palpable en miembros inferiores. Ante la sospecha de vasculitis se determinó la presencia de autoanticuerpos, siendo negativos los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y los anticuerpos antifosfolípidos (AFL) y positivos los anticuerpos antinucleares (ANA). La presencia de crioglobulinas y crioglobulinas también fue negativa. El estudio histológico de una de las lesiones de púrpura de las piernas permitió el diagnóstico de VL. Desde 2010 la paciente presenta además sintomatología neuropática: mononeuritis múltiple sensitiva desde 2010 y

motora desde 2014 en miembro inferior derecho. Se le realizó en octubre de 2014 una biopsia del nervio sural con hallazgo de neuritis con infiltrado inflamatorio.

En septiembre de 2014 la paciente ingresó por fiebre que tras descartarse una infección activa, se atribuyó a su proceso autoinmune por lo que se inició tratamiento con 1 mg/kg/día de prednisona.

En octubre de 2014 ingresó para la realización de plasmáferesis pautaada por Neurología que se complicó con hemotórax masivo, hematoma pleural paramediastínico superior derecho sin sangrado activo e hidroneumotórax derecho libre serohemático.

En noviembre de 2014 ingresó de nuevo por proceso febril, derrame pleural derecho posiblemente por trombosis de la vena subclavia derecha y afección renal con proteinuria. Al ingreso la paciente presentaba púrpura generalizada de predominio en miembros inferiores, edema con fovea en miembros inferiores en región dorsal y perimaleolar, pie equino en miembro inferior derecho que conservaba fuerza en región plantar y 2/3 en flexión dorsal, pérdida de sensibilidad superficial perimaleolar inferior y pérdida de fuerza en mano derecha, sin alteración de la sensibilidad.

Se confirmó una infección por *Escherichia coli* en orina con bacteriemia asociada (hemocultivo positivo) que se resolvió con tratamiento antibiótico dirigido y se inició tratamiento con acenocumarol por la sospecha de trombosis de la vena subclavia.

Durante el ingreso se produjeron varias complicaciones que prolongaron la estancia hospitalaria a 48 días: infección respiratoria nosocomial tras resolverse la infección del motivo de ingreso; descompensación hiperglucémica por el tratamiento esteroideo; insuficiencia respiratoria multifactorial; clínica sugerente de pericarditis.

Antes del ingreso de noviembre la carga viral del VHC era de 5.000.000 UI/mL, tras 43 días de ingreso se había incrementado a 15.900.000 UI/mL (figura 1). Ante la mala evolución de

Correspondencia:
María Pilar Ortega García
Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Av/Tres Cruces nº2 46014 Valencia
Tfno.: 963131855
E-mail: ortega_mpi@gva.es

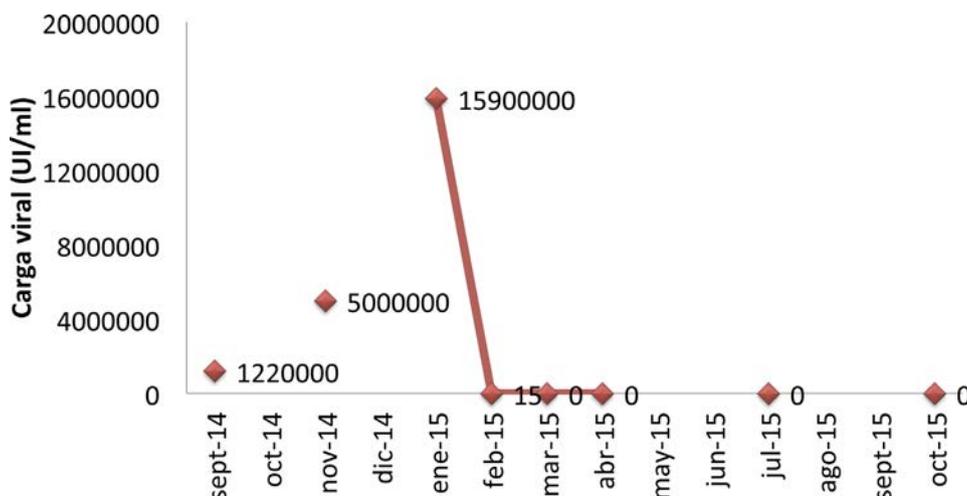


Figura 1 Evolución de la carga viral antes y durante el tratamiento antiviral. RVS 12 y 24 semanas

la paciente y la persistencia de la sintomatología neurológica se decidió iniciar tratamiento para la hepatitis C. La paciente era NAIVE porque la vasculitis contraindicaba el uso de IFN. Al estar ya disponibles terapias libres de IFN se propuso tratamiento con sofosbuvir 400 mg/día y simeprevir 150 mg/día durante 12 semanas, que era la única pauta libre de IFN comercializada en España en ese momento.

En el momento de la propuesta de dicho tratamiento, en la Comunidad Valenciana el tratamiento de la hepatitis C con antivirales directos requería de la autorización previa de la Consejería de Sanidad dentro del Programa de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (PAISE). Dentro de este programa existe un Subcomité Especializado de Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y/o Económico (SAISE) de antivirales para la hepatitis C, que eran los responsables de autorizar las prescripciones. La prescripción se realizaba de forma telemática en un formulario que requería de la firma médica, del Servicio de Farmacia y de la Gerencia del hospital.

Estos trámites se realizaron con la paciente del caso y el día 44 de ingreso pudo iniciar tratamiento con sofosbuvir y simeprevir. El tratamiento fue bien tolerado y coincidió con una mejoría del estado general de la paciente que permitió el alta 5 días después. Junto con el tratamiento antiviral se redujo la dosis de corticoides hasta suspender sin que se produjera un empeoramiento de las manifestaciones vasculíticas. A las 4 semanas de tratamiento antiviral la carga viral era inferior a 15 UI/ml (1,18 IgC/mL) y a las 8 y 12 semanas indetectable. Se ha alcanzado respuesta viral sostenida a las 12 y 24 semanas de finalizar el tratamiento (figura 1).

El ensayo clínico COSMOS⁵ en pacientes infectados por genotipo 1 del VHC (F0-F2 y F3-F4) encuentra tasas de respuesta viral sostenida a las 12 semanas de finalizar el tratamiento con sofosbuvir, simeprevir±ribavirina 12 o 24 semanas, siempre superior al 90%, sin diferencias en función del genotipo del VHC y del polimorfismo basal Q80K. En base a es-

tos resultados, las guías europeas de la European Association for the Study of Liver (EASL) del 2014⁶ recomendaban el uso de simeprevir y sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes genotipo 1. Del mismo modo, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en sus Informes de Posicionamiento Terapéutico⁷, sitúa el uso de simeprevir con sofosbuvir +/- ribavirina durante 12 semanas, como alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no toleran o no son candidatos al tratamiento con IFN y existe una necesidad de tratamiento urgente. En el momento en que la paciente inició tratamiento las opciones terapéuticas comercializadas en España eran sofosbuvir y simeprevir y por eso se eligió este tratamiento. Más tarde se publicó la "Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud"⁸, el documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C⁹ de la Asociación Española para el Estudio del Hígado, las nuevas guías europeas de la EASL¹⁰, la actualización del documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C¹¹ y las guías de la AASLD-IDSA¹². En todos estos documentos se sigue recomendando el uso de sofosbuvir+simeprevir en pacientes con genotipo 1b, NAIVE y no cirróticos, aunque también otras pautas como sofosbuvir-ledipasvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir y sofosbuvir+daclatasvir, comercializadas en España en abril de 2015. Ni las guías ni el plan estratégico nacional son estrictos recomendando una pauta sobre otras, aunque en el momento actual y para la paciente del caso se hubiera podido elegir una pauta con sofosbuvir-ledipasvir o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir, no tanto sofosbuvir+daclatasvir que se reserva más para genotipo 3. El papel del PAISE ha sido controvertido, ya que al principio era percibido más como una barrera a la prescripción que como una herramienta para la mejora de los resultados de salud y equidad de acceso de los medicamentos de alto impacto sanitario/económico. Tras la publicación del plan estratégico nacional se incorporaron sus recomendaciones

y se agilizaron los trámites con la informatización de la prescripción y sólo teniendo que evaluar el SAISE los tratamientos en pacientes F0-F1 o de más de 12 semanas.

La paciente en la actualidad permanece con carga viral indetectable, habiéndose alcanzado la respuesta viral sostenida a las 12 y 24 semanas.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

- Chopra S. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection (last updated: Dec 02, 2013). UpToDate® [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/extrahepatic-manifestations-of-hepatitis-c-virus-infection?source=machineLearning&search=vasculitis+leucocitocl%C3%A1stica&selectedTitle=4~150§ionRank=1&anchor=H5758040#H19109716..>
- El-Darouti MA, Mashaly HM, El-Nabarawy E, Eissa AM, Abdel-Halim MR, Fawzi MM et al. Leukocytoclastic vasculitis and necrolytic acral erythema in patients with hepatitis C infection: do viral load and viral genotype play a role?. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):259-65.
- Beuthien W, Mellinghoff HU, Kempis Jv. Vasculitic complications of interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C virus infection: case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24(5):507-15.
- Adisen E, Dizbay M, Hizel K, Ilter N. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:60-2.
- Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A. Simeprevir PLUS sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomised study. *Lancet* 2014; 384(9956):1756-65.
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html>.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Simeprevir (Olysio®). AEMPS. 20 de noviembre de 2014 [consultado 10-02-2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-simeprevir-olysio.pdf>
- Estrategia terapéutica para la hepatitis crónica causada por el virus de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2015. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/a77478e2a1147600cb9979b5992281cb.pdf>
- Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (AEEH). 12 de abril de 2015 [consultado 8-05-2015]. Disponible en: <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 [consultado 8-05-2015]. Disponible en: <http://www.easl.eu/medias/cpg/HEPC-2015/Full-report.pdf>
- Documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: http://seimc.org/contenidos/grupos-de-estudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-Tratamiento-de-la-HepatitisC_actualizacionJun2015.pdf
- HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD-IDSA. [consultado 8-11-2015]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/full-report-view>