

# Evolución del rol del farmacéutico clínico en el manejo integral del paciente infectado por el virus de la hepatitis C: más allá de las interacciones medicamentosas

E. Cachay<sup>1</sup>, A. Lázaro López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina y División de Enfermedades Infecciosas. Owen Clinic. Universidad de California en San Diego. California (Estados Unidos). <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara

A finales de 2015, se estimaba que 150 millones de personas estaban infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) en todo el mundo, y aproximadamente 5 millones de ellas también estaban coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>. Hasta hace poco, el tratamiento convencional para la infección causada por el VHC se basaba en inyecciones semanales de interferón y el uso oral de ribavirina<sup>2</sup>. Este tratamiento sólo curaba a una fracción menor de los pacientes tratados, y se asociaba a un sinnúmero de efectos adversos, que en algunos casos podían poner en peligro la vida de los pacientes<sup>3</sup>. Además, no debemos olvidar que en muchos países se invertía mucho dinero en costes directos e indirectos (fármacos, pruebas de laboratorio, manejo de efectos adversos, adherencia, etc.)<sup>4</sup>. Claramente, necesitábamos nuevas herramientas terapéuticas para curar el VHC, y añadir un modelo de manejo eficiente e integral de los pacientes infectados por el VHC<sup>5</sup>.

La llegada en los últimos años de antivirales de acción directa (AAD) para tratar el VHC nos brinda la oportunidad de curar a la mayoría de personas infectadas. Los resultados de los ensayos clínicos muestran que más del 90% de los pacientes tratados con AAD pueden alcanzar una respuesta viral sostenida (RVS), el equivalente práctico clínico de cura del VHC<sup>6,7</sup>. Es más, se considera que si tratamos masivamente el VHC, la infección crónica causada por este virus podría ser una enfermedad erradicable en nuestras so-

ciudades<sup>8</sup>. Con este objetivo, los sistemas occidentales de salud pública que gozan de una cobertura universal para sus ciudadanos, como el español, están realizando enormes esfuerzos para implementar campañas de cobertura nacional para las personas infectadas por el VHC<sup>9</sup>.

La terapia del VHC mediante el uso de AAD tiene muchas ventajas: es más corta, sencilla y con una tolerancia mucho mayor que la terapia con interferón y ribavirina. Si ahora en muchos casos sólo se requiere una pastilla diaria durante 8-24 semanas para curar la infección causada por el VHC, ¿cuál es la función del farmacéutico clínico en su tratamiento?, ¿es necesaria su participación?, ¿podríamos en el futuro inmediato prescindir del farmacéutico usando programas automáticos instalados en nuestros teléfonos inteligentes?

Sin duda alguna, la respuesta es un no rotundo. El enfoque y el manejo de la infección por el VHC requieren una visión global, basada en la colaboración y el trabajo en equipo, en que el farmacéutico hospitalario ha estado presente desde siempre de manera silenciosa pero muy activa. Para poner en perspectiva la labor del farmacéutico clínico en el manejo de la infección por el VHC, dividamos de manera práctica la evolución del tratamiento en tres periodos: a) primer periodo, o era de la terapia doble, mediante interferón y ribavirina; b) segundo periodo, o era de la triple terapia, en que se asocia un inhibidor de proteasa de primera generación al interferón y la ribavirina, y c) periodo actual, o era de los AAD sin interferón.

Poco tiempo después de que la Food and Drug Administration y la Agencia Europea del Medicamento

## Correspondencia:

E. Cachay.

Correo electrónico: ecachay@ucsd.edu

aprobaran la terapia doble<sup>10</sup> para el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes con una coinfección por el VIH en 2005, quedó claro que el tratamiento iba a ser largo y complicado. Las personas tratadas sufrían desde efectos sistémicos (fatiga, fiebre y mialgias) hasta supresión medular, anemia y síntomas neuropsiquiátricos<sup>3</sup>. El tratamiento era, para muchos pacientes, invalidante. Adicionalmente, el manejo de la infección por el VHC era centralizado. En la mayoría de los países occidentales, aproximadamente hasta 2008, era patrimonio casi exclusivo del hepatólogo. La logística de lidiar con tratamientos largos, complicados y potencialmente tóxicos fomentaba la siguiente filosofía: «esperemos una razón para que el paciente realmente necesite ser tratado». En la práctica, sólo se trataba a los pacientes con una enfermedad hepática avanzada.

En abril de 2008, en la Universidad de California-San Diego (UCSD) nos vimos obligados a crear un nuevo sistema de manejo del VHC para pacientes coinfectados por el VIH. Como el tratamiento del VHC mediante el uso de interferón y ribavirina era complejo, necesitábamos trabajar en equipo. Reconocimos que uno de los ejes primordiales para ello eran nuestros farmacéuticos clínicos, aun cuando en la era de terapia doble para el VHC, los problemas de interacciones medicamentosas con el interferón o la ribavirina eran menores. Por aquella época ya existía el concepto de que los farmacéuticos clínicos ejercían un papel activo que mejoraba el manejo de muchas enfermedades crónicas<sup>11,12</sup>. Los farmacéuticos clínicos ya venían participando exitosamente en el manejo de los pacientes infectados por el VIH desde hacía 10 años, y su participación se convertía en algo natural en muchos centros<sup>13-15</sup>.

La Clínica Owen de Hepatitis C de la UCSD no era el primer modelo comanejado por médicos y farmacéuticos clínicos. Un año antes, el Sistema de Salud de Veteranos (VA) de Estados Unidos había mostrado los beneficios de colaborar con los farmacéuticos clínicos en el tratamiento del VHC. El modelo de la UCSD se diferenció en que el farmacéutico clínico interactuaba en persona con el paciente tal como lo hace un médico tratante. Reconocíamos que la fuerza laboral e intelectual del farmacéutico clínico no reside en su función estática, fiscalizando medicinas o manejando a

distancia alguna interacción farmacocinética que pudiera resultar clínicamente peligrosa. Por el contrario, su mayor contribución se basa en su participación dinámica integrada en el equipo clínico de trabajo. Su interacción directa e individualizada con el paciente «sinergiza», complementa y mejora el manejo de los pacientes infectados por el VHC. La filosofía de este nuevo equipo fue diferente: «denos una razón convincente para no tratar el VHC en este paciente».

En España también tenemos experiencias acerca del impacto de la integración del farmacéutico hospitalario en los programas de atención multidisciplinaria, respecto a la mejora de la adherencia y la efectividad en los pacientes infectados por el VHC en esta era de la doble terapia<sup>16</sup>.

En aquella época, la labor del farmacéutico clínico se concentraba en tres grandes áreas: información y validación del tratamiento prescrito, monitorización de la adherencia al tratamiento y educación<sup>16,17</sup>.

Esta primera etapa, entre 2008 y 2011, nos permitió también validar el modelo de colaboración que habíamos iniciado. Usando un equipo comanejado por farmacéuticos clínicos, se incrementó el número de pacientes que iniciaban y completaban el tratamiento de manera satisfactoria, en comparación con los modelos clásicos manejados por hepatólogos sin participación de los farmacéuticos clínicos<sup>18</sup>. Aún más: se duplicó la proporción de pacientes con peor situación clínica (enfermedades neuropsiquiátricas, múltiples comorbilidades médicas y/o uso de drogas por vía parenteral), incrementándose los resultados clínicos<sup>18</sup>.

En 2011 llegó la era de la triple terapia: interferón y ribavirina en combinación con telaprevir o boceprevir. Los ensayos clínicos mostraban que se podía curar a cerca del 70% de nuestros pacientes<sup>19,20</sup>. Pero la complejidad terapéutica aumentaba (mayor número de pastillas, mayores restricciones alimentarias y mayor número de interacciones), al igual que la severidad de los efectos adversos<sup>21</sup>. El farmacéutico cobró mayor protagonismo, y así se pudieron resolver muchos problemas relacionados con el tratamiento, principalmente los efectos adversos y las interacciones farmacológicas<sup>22</sup>. Por otro lado, la comunicación farmacéutico-médico se estrechaba. Se empezaron a crear consultas monográficas de atención farmacéutica al

## Evolución del rol del farmacéutico clínico en el manejo integral del paciente infectado por el virus de la hepatitis C: más allá de las interacciones medicamentosas

paciente con patologías víricas<sup>23</sup>. Se minimizaron o evitaron los problemas relacionados con la medicación, las consultas innecesarias a los centros de atención primaria y especializada, los ingresos hospitalarios innecesarios y las interrupciones del tratamiento por falta de adherencia.

En la era de la triple terapia ya empezaba a evidenciarse la importancia de las interacciones medicamentosas. La formación profesional del farmacéutico clínico lo convertía en un miembro ideal que facilitaba la monitorización clínica, articulaba la atención de pacientes cuando lo necesitaban y, sobre todo, guiaba el manejo de las interacciones medicamentosas.

En 2014, surgieron los regímenes de AAD sin interferón, y con ello el énfasis en nuestro vocabulario clínico recayó en las interacciones del citocromo hepático P-450 y las bombas transportadoras del enterocito y hepatocito<sup>11</sup>. Mediante los AAD, se ha reducido el número de pastillas para tratar el VHC, y se puede curar a más personas infectadas por este virus y con mayor número de comorbilidades. Resulta evidente la relevancia de la participación de los farmacéuticos clínicos, con cuya colaboración se han podido diseñar combinaciones poco convencionales, que han permitido tratar de manera segura y efectiva a los pacientes infectados por el VHC<sup>24</sup>.

El año 2015 nos trajo la ilusión y la posibilidad real de erradicar el VHC<sup>25</sup>, pero también retos importantes, a los cuales el farmacéutico clínico no ha permanecido ajeno. El ímpetu de tratar el VHC en el mayor número de pacientes contrastaba con el elevado coste de los AAD y la dificultad para acceder a ellos, especialmente las poblaciones que los necesitaban con más urgencia<sup>26,27</sup>. Esto ha recargado la labor asistencial, imposible de llevar a cabo eficientemente sin la participación en equipo. Una vez más, han sido los farmacéuticos clínicos quienes de manera silenciosa han invertido un gran tiempo en facilitar y documentar todos los múltiples requisitos para conseguir la aprobación de los AAD para cada paciente. A los dominios ya descritos, en la era de los AAD, hay que reconocer que el farmacéutico clínico es quien facilita el acceso a estos fármacos y verifica que no existan interacciones medicamentosas que pongan en peligro el éxito del tratamiento contra el VHC<sup>28</sup>.

En 2016, todos estamos tratando de implementar campañas nacionales para tratar el VHC en el mayor número posible de personas infectadas. Para alcanzar este objetivo, entre otras cosas necesitamos diagnosticar el VHC en las personas que no saben que están infectadas. En este sentido, el farmacéutico clínico también puede ser de gran ayuda.

El farmacéutico hospitalario ha venido ejerciendo, sin aspavientos, un rol importante en el manejo del paciente infectado por el VHC. En la actualidad, es prioritaria la implementación de políticas de salud para definir costes, descuentos y proveedores de los AAD. El farmacéutico conoce las rutas que navegar, y es el engranaje con los proveedores comerciales y/o subvencionados por el Estado<sup>29</sup>.

Finalmente, si el tratamiento del VHC se basa en la contribución de un equipo, la opinión y el voto del farmacéutico clínico deberían estar representados en los comités profesionales que elaboran las recomendaciones de tratamiento para el VHC, especialmente en la era de los AAD.

Dicen que «se hace camino al andar», y respecto al VHC el farmacéutico clínico lo ha venido haciendo junto a los médicos durante mucho tiempo. Esperamos poder seguir haciendo camino juntos, para alcanzar, en un futuro no muy lejano, la senda que nos conduzca a la erradicación del VHC de nuestras sociedades. ■

### Bibliografía

1. Platt L, Easterbrook P, Gower E, et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 (en prensa).
2. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; 351: 438-450.
3. Witthöft T, Möller B, Wiedmann KH, et al. Safety, tolerability and efficacy of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C in clinical practice: the German Open Safety Trial. *J Viral Hepat*. 2007; 14: 788-796.
4. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013; 57: 2.164-2.170.
5. Adashi EY, Geiger HJ, Fine MD. Health care reform and primary care: the growing importance of the community health center. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2.047-2.050.
6. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1.889-1.898.
7. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. 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: 1.756-1.765.
8. Hagan LM, Wolpe PR, Schinazi RF. Treatment as prevention and cure towards global eradication of hepatitis C virus. *Trends Microbiol*. 2013; 21: 625-633.
  9. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf) [consultado el 11 de abril de 2016].
  10. Disponible en: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2005-02-28.htm> [consultado el 31 de marzo de 2016].
  11. Borenstein JE, Graber G, Saitiel E, et al. Physician-pharmacist comanagement of hypertension: a randomized, comparative trial. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 209-216.
  12. Reilly V, Cavanagh M. The clinical and economic impact of a secondary heart disease prevention clinic jointly implemented by a practice nurse and pharmacist. *Pharm World Sci*. 2003; 25: 294-298.
  13. Cantwell-McNelis K, James CW. Role of clinical pharmacists in outpatient HIV clinics. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002; 59: 447-452.
  14. Geletko SM, Poulakos MN. Pharmaceutical services in an HIV clinic. *Am J Health Syst Pharm*. 2002; 59: 709-713.
  15. Nevo ON, Lesko CR, Colwell B, Ballard C, Cole SR, Mathews WC. Outcomes of pharmacist-assisted management of antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a risk-adjusted analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2015; 72: 1.463-1.470.
  16. Carrión JA, González-Colominas E, García-Retortillo M, Cañete N, Cirera I, Coll S, et al. A multidisciplinary support programme increases the efficiency of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C. *J Hepatol*. 2013; 59(5): 926-933.
  17. Kolor B. Patient education and treatment strategies implemented at a pharmacist-managed hepatitis C virus clinic. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1.230-1.241.
  18. Cachay ER, Hill L, Ballard C, et al. Increasing hepatitis C treatment uptake among HIV-infected patients using an HIV primary care model. *AIDS Res Ther*. 2013; 10: 9.
  19. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1.827-1.838.
  20. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1.195-1.206.
  21. Cachay ER, Wyles DL, Torriani FJ, et al. High incidence of serious adverse events in HIV-infected patients treated with a telaprevir-based hepatitis C virus treatment regimen. *AIDS*. 2013; 27: 2.893-2.897.
  22. González-Colominas E, Broquetas T, Retamero A, García-Retortillo M, Cañete N, Coll S, et al. Drug-drug interactions of telaprevir and boceprevir in HCV-monoinfected and HIV/HCV-coinfected patients can modify the adherence. *Liver Int*. 2015; 35(5): 1.557-1.565.
  23. Disponible en: <http://www.farmacaviamecpv.com/> [consultado el 15 abril de 2016].
  24. Cachay E, Ballard C, Colwell B, Torriani F. Real-world effectiveness of direct-acting antivirals for hepatitis C among HIV-infected patients with genotype 1. 5th International Conference on Viral Hepatitis (ICVH 2016). San Francisco, CA. 14-15 de marzo [oral abstract 036].
  25. Barreiro P, Fernández-Montero JV, De Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Towards hepatitis C eradication from the HIV-infected population. *Antiviral Res*. 2014; 105: 1-7.
  26. Lo Re V 3rd, Gowda C, Urlick PN, et al. Disparities in absolute denial of modern hepatitis C therapy by type of insurance. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; Supl 1: 542 [Epub ahead of print].
  27. Do A, Mittal Y, Liapakis A. Drug authorization for sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni) for chronic HCV infection in a real-world cohort: a new barrier in the HCV care cascade. *PLoS One*. 2015; 10: e0135645.
  28. Cachay E, Wyles D, Hill L, et al. The impact of direct-acting antivirals in the hepatitis C-sustained viral response in HIV-infected patients with ongoing barriers to care. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2: ofv168.
  29. Pietrandoni G. No one left behind: optimizing the viral hepatitis care continuum. 5th International Conference on Viral Hepatitis (ICVH 2016). San Francisco, CA, 15 de marzo [oral presentation].