

Interacciones farmacológicas

J. Casas Arrate¹, A. Lázaro López², M. de Miguel Cascón¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo (Vizcaya). ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara

RESUMEN

Los nuevos agentes antivirales de acción directa (AAD) permiten tratar a un gran número de pacientes infectados crónicamente por el virus de la hepatitis C de manera efectiva y segura. Es importante conocer y prevenir las posibles interacciones clínicamente significativas de estos fármacos y realizar los ajustes necesarios en los tratamientos de los pacientes antes, durante y tras finalizar el tratamiento con AAD para evitar toxicidades y/o fallos del tratamiento.

Palabras clave: Interacciones, antivirales.

ABSTRACT

Pharmacological interactions

The new direct-acting antiviral agents (DAAs) make it possible to treat a large number of chronically infected hepatitis C patients effectively and safely. It is important to identify and prevent possible clinically significant interactions and make the necessary adjustments to patient treatment before, during and after completing treatment with DAAs in order to prevent toxicity and/or treatment failure.

Keywords: Interactions, antivirals.

Introducción

Se estima que en todo el mundo existen 80 millones de personas con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)¹. Hasta el año 2011 el único tratamiento disponible para estos pacientes era la combinación de interferón pegilado y ribavirina (RBV), terapia asociada a unas bajas tasas de curación (<50%) y una elevada toxicidad. En 2011 surgió la primera generación de antivirales de acción directa (AAD), telaprevir y boceprevir, útiles exclusivamente en pacientes con genotipo 1 en combinación con interferón pegilado y RBV. Estos tratamientos mejoraron las tasas de respuesta viral sostenida (RVS) (70%)²; sin embargo, el perfil de seguridad, la tolerancia y el elevado número de interacciones farmacológicas limitaban su utilización.

La comercialización en 2014 de los nuevos AAD ha revolucionado el tratamiento de la infección crónica por el VHC. Las diferentes combinaciones entre AAD² (tabla 1) administrados durante 8-24 semanas permiten obtener unas tasas de RVS muy elevadas (>90%),

independientemente del genotipo (gt), el uso previo de otras terapias y la presencia o no de cirrosis, incluso descompensada (estado Child B y C).

La elevada efectividad y el buen perfil de seguridad de los nuevos AAD han permitido que los pacientes que hasta hace poco no tenían opción de recibir tratamiento puedan optar a él con garantías de curación. Estos pacientes tienen mayor edad y presentan más comorbilidades³, lo que conlleva la toma de más medicamentos y un mayor riesgo de interacciones entre ellos.

Por ello, el conocimiento y el manejo de las interacciones farmacológicas clínicamente significativas se ha convertido en un elemento importante en el manejo de estos pacientes^{4,5}.

Mecanismo de las interacciones farmacológicas

El hígado es el principal órgano de metabolización de fármacos. Este proceso se realiza fundamentalmente a través del complejo enzimático citocromo P450 y mediante glucuronidación. Los AAD emplean transportadores celulares, esto es, proteínas de membrana que permiten el intercambio de sustancias entre el

Correspondencia:

J. Casas Arrate.

Correo electrónico: javier.casasarrate@osakidetza.eus

Tabla 1

Regímenes de antivirales de acción directa empleados en la actualidad

Pauta	Genotipo
SOF + RBV	2
SOF/LDV ± RBV	1, 4, 5, 6
OMB/PTV/r + DSV ± RBV (3D ± RBV)	1
SOF + SMV ± RBV	1, 4
SOF + DCV ± RBV	1, 3, 4, 5, 6
OMB/PTV/r + RBV (2D + RBV)	4
SOF + PEG + RBV	3

DCV: daclatasvir; DSV: dasabuvir; OMB/PTV/r: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir; PEG: interferón pegilado; RBV: ribavirina; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir; SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir.

medio externo e interno, e influyen en la absorción, la distribución y la excreción de los medicamentos, como son los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos OATP1B1 y 1B3 (transportadores de entrada), la glucoproteína P (P-gp) y la *breast cancer resistant protein* (BCRP) (transportadores de salida)^{6,7}.

Las interacciones pueden ocurrir en las fases de absorción, distribución o metabolismo de los fármacos.

Todos los AAD son sustratos de la P-gp, y algunos de ellos de otros transportadores (BCRP; OATP1B1/1B3), además de tener capacidad inhibidora sobre los mismos (tabla 2). La administración de inductores potentes de la P-gp (fenitoína, carbamazepina, rifampicina, hipérico, etc.) puede disminuir su exposición y eficacia, por lo que está contraindicado su uso conjunto.

El sistema enzimático P450 (CYP450), particularmente la isoenzima CYP3A4, es responsable de la mayor parte de oxidación de los fármacos. La administración de inductores, inhibidores o sustratos de este sistema enzimático puede alterar las concentraciones plasmáticas de los fármacos, y con ello su respuesta farmacológica.

Sofosbuvir (SOF) requiere una fosforilación hepática para ser activo, y circula en la sangre principalmente como metabolito inactivo GS-331007. Es eliminado en un 80% por vía renal y en un 15% por las

heces sin sufrir metabolismo a través del citocromo. Es sustrato de P-gp y presenta un bajo riesgo de interacciones.

Ledipasvir (LDV) se coformula con SOF y presenta un bajo potencial de interacciones. Es eliminado fundamentalmente por vía biliar sin sufrir metabolismo a través del CYP450, pero es sustrato de P-gp y BCRP, e inhibidor de P-gp, BCRP y OATP1B1/1B3.

Daclatasvir (DCV) es metabolizado por el CYP3A4 y es sustrato de P-gp. Actúa como inhibidor de P-gp, OATP1B1 y BCRP.

Simeprevir (SMV) es metabolizado mayoritariamente por el CYP3A4 y actúa como inhibidor moderado intestinal del CYP3A4 (no hepático) y CYP1A2. Es sustrato de P-gp y OATP1B1 y 1B3, e inhibidor de P-gp, OATP1B1 y 1B3, así como MRP2. Presenta un perfil de interacciones más complejo.

Paritaprevir se coformula junto con ombitasvir y ritonavir (2D) (inhibidor potente del CYP3A4). Ombitasvir sufre hidrólisis amida, es sustrato de P-gp e inhibidor del CYP2C8 y UGT1A1. Paritaprevir es sustrato del CYP3A4, y sustrato e inhibidor de P-gp, BCRP y OATP1B1/1B3. Por tanto, esta combinación de AAD presenta un alto riesgo de interacciones farmacológicas.

Dasabuvir (DSV) se emplea junto con 2D en el gt1 (régimen 3D); es metabolizado principalmente por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4. También es sustrato e inhibidor de P-gp y BCRP, e inhibidor de UGT1A1, pero no tiene efectos sobre el CYP450.

Interacciones más frecuentes en la práctica real y su manejo

Las comorbilidades más habituales en los pacientes con infección crónica por el VHC son las de tipo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia) y gastrointestinal (úlceras, reflujo, etc.). Los pacientes con una coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC, así como los receptores de trasplante de órganos sólidos que reciben tratamiento inmunosupresor, son otras poblaciones importantes que cabe tener en cuenta debido al elevado número de interacciones farmacológicas.

Aunque en los últimos años se han publicado varias revisiones de las interacciones farmacológicas con los AAD^{8,9}, la web de la Universidad de Liverpool¹⁰ se ha

Tabla 2

Metabolismo, transporte y riesgo de interacción farmacológica de los antivirales de acción directa					
Medicamento	Metabolismo/excreción		Transportadores		Riesgo DDI
	Sustrato	Inh./Ind.	Sustrato	Inhibidor	
Ombitasvir	Hidrolisis amida	Inh. 2C8 Inh. UGT1A1	P-gp	–	+++
Paritaprevir	3A4	Inh. UGT1A1	P-gp; BCRP; OATP1B1 y 1B3		++++
Ritonavir	3A4; 2D6	Inh. Pot 3A4; Mod 2D6 Ind. 1A2; 2C9/19; 2C8 y UGT1A1	P-gp	P-gp; BCRP	++++
Dasabuvir	2C8>>3A4	Inh. UGT1A1	P-gp; BCRP		+++
Sofosbuvir	Renal (80%) Heces (15%)	–	P-gp; BCRP	–	+
Simeprevir	3A4	Inh. 3A4 intestinal y 1A2	P-gp; OATP1B1 y 1B3	P-gp; MRP-2; OATP1B1/B3	+++
Daclatasvir	3A4	3A4 sin importancia clínica	P-gp	P-gp; BCRP; OATP1B1	++
Ledipasvir	98% heces 1% orina	–	P-gp; BCRP	P-gp; BCRP; OATP1B1/1B3	+

Inh.: inhibidor; Ind.: inductor.

convertido en la herramienta más utilizada para conocer la existencia de interacciones farmacológicas con otros medicamentos y su relevancia clínica.

A continuación se presentan las interacciones farmacológicas de mayor relevancia entre los AAD y los antirretrovirales, inmunosupresores, antiácidos, antihipertensivos, antagonistas de los canales de calcio e hipolipemiantes. Otros grupos de fármacos presentan también interacciones importantes, por lo que se recomienda consultar en cada caso.

Antirretrovirales

Aproximadamente el 30% de los pacientes infectados por el VIH están coinfectados por el VHC. Las interacciones entre los antirretrovirales (ARV) y los AAD son frecuentes, ya que muchos son metabolizados por el CYP450 y/o son sustratos de diferentes transportadores. Algunos ARV pueden actuar induciendo (efavirenz) o inhibiendo (ritonavir y cobicistat) estas enzi-

mas o transportadores. En la tabla 3 se resumen las principales interacciones entre los ARV más frecuentemente empleados y los AAD del VHC.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos pueden emplearse conjuntamente con los AAD, ya que existen pocas interacciones clínicamente significativas documentadas. LDV puede aumentar la exposición al tenofovir, por lo que es necesario monitorizar la función renal, sobre todo cuando se administra junto con inhibidores de la proteasa (IP) potenciados o con efavirenz, particularmente en los pacientes con un mayor riesgo de toxicidad renal por factor de necrosis tumoral.

Los inhibidores de la integrasa (raltegravir o dolutegravir) pueden emplearse de manera segura con cualquier combinación de AAD; sin embargo, elvitegravir/cobicistat (EVG/c) está contraindicado con las pautas 2D y 3D, así como con SMV, y debe disminuirse la dosis de DCV a 30 mg/día.

Tabla 3

Resumen de las interacciones entre los antirretrovirales más utilizados y los nuevos antivirales de acción directa

	Sofosbuvir	Simeprevir	Ledipasvir	Daclatasvir	3D	2D
Inhibidores de la proteasa						
Darunavir/r	✓	✗	✓	✓		✗
Atazanavir/r	✓	✗	✓			✗
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos						
Efavirenz	✓	✗			✗	✗
Rilpivirina	✓	✓	✓	✓		
Nevirapina	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Etravirina	✓	✗	✓	✗	✗	✗
Inhibidores de la integrasa						
Raltegravir	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dolutegravir	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleótidos						
Tenofovir	✓	✓		✓	✓	✓

2D: ombitasvir y ritonavir; 3D: régimen 2D más dasabuvir.

Los IP son, en general, inhibidores potentes del CYP3A4. Cuando se administran junto con SMV, pueden aumentar su exposición hasta 6 veces, por lo que no se recomienda el empleo del SMV con ningún IP. Se debe disminuir la dosis de DCV cuando se administra junto con atazanavir, fosamprenavir o tipranavir en una dosis de 30 mg/día, debido a que aumenta la exposición a DCV. Con la combinación 3D puede emplearse darunavir sin potenciar a la vez que 3D (ya que ritonavir está incluido en la combinación 3D) en ausencia de resistencia extensiva a los IP, o atazanavir también simultáneamente y sin potenciar monitorizando los niveles de bilirrubina, debido a una mayor hiperbilirrubinemia, especialmente cuando el régimen de AAD contiene RBV.

Con respecto a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, no se recomienda el empleo de 3D/2D con EFV debido al aumento de las enzimas hepáticas; tampoco con nevirapina (NVP) ni etravirina (ETV), dada la ausencia de datos al respecto y la posi-

bilidad de disminuir la exposición al AAD por el efecto inductor del CYP3A4 de los ARV. En combinación con rilpivirina, su uso sólo debería considerarse en los pacientes sin prolongación del intervalo QT y que no tomen ningún otro fármaco capaz de aumentar este intervalo, ya que puede incrementar su exposición y debe monitorizarse el electrocardiograma. No deben emplearse junto con SMV, ya que disminuyen la exposición al SMV por su efecto inductor sobre el CYP3A4, excepto la RPV, que puede emplearse al no tener esta capacidad inductora. Con DCV no deben emplearse ETV ni NVP, ya que no se dispone de datos al respecto; en caso de emplear EFV, debería aumentarse la dosis de DCV a 90 mg/día.

Inmunosupresores

La reinfección del injerto por el VHC se produce en todos los pacientes virémicos sometidos a un trasplante hepático, en quienes es la principal causa de pérdida del injerto. Además de una evolución más rápida del

VHC respecto a los sujetos inmunocompetentes, estos pacientes presentan una mayor morbimortalidad que los trasplantados VHC negativos. Los inmunosupresores más frecuentemente empleados son la ciclosporina y el tacrolimus.

La concentración de SMV aumenta alrededor de 6 veces cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, debido a la inhibición por parte de ésta de OATP1B1, P-gp y CYP3A4, por lo se recomienda evitar esta asociación. Cuando se administra con tacrolimus, el aumento de la concentración de SMV no es tan elevado y carece de significación clínica, aunque sí disminuyen los niveles pico ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva (AUC) de TAC un 24 y un 17%, respectivamente, por lo que deben monitorizarse los niveles y realizar los ajustes necesarios del inmunosupresor al inicio y durante el tratamiento, y reajustar de nuevo una vez finalizado éste.

Tacrolimus y ciclosporina pueden administrarse conjuntamente con SOF, LDV y DCV; hay que monitorizar las concentraciones del inmunosupresor y realizar los ajustes de dosis necesarios. Aunque la exposición a SOF aumenta cuando se administran simultáneamente, este incremento carece de significación clínica.

En el caso de emplear el régimen 3D como AAD, teniendo en cuenta que contiene ritonavir (inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp) y que puede aumentar de manera notoria las concentraciones de ciclosporina y tacrolimus, se recomienda reducir la dosis de tacrolimus al iniciar el tratamiento a 0,5 mg/sem y la dosis de ciclosporina una quinta parte, monitorizar los niveles del inmunosupresor y ajustar la dosificación de nuevo una vez finalizado el tratamiento.

Antiácidos e inhibidores de la bomba de protones

La solubilidad del LDV depende del pH del estómago, por lo que los medicamentos que alteran dicho pH (antiácidos, antihistamínicos H₂ e inhibidores de la bomba de protones [IBP]) pueden disminuir las concentraciones de LDV y comprometer la eficacia del tratamiento antiviral. Por ello, en el caso de los IBP se recomienda la administración simultánea junto con SOF/LDV y usar una dosis máxima de IBP equivalente a 20 mg/día de omeprazol. Los antihistamínicos H₂ pueden

administrarse simultáneamente o separados 12 horas, con una dosis que no supere los 40 mg de famotidina 2 veces al día o equivalente. El resto de antiácidos deben separarse un mínimo de 4 horas desde la toma del AAD.

El efecto de los IBP cuando se administran junto con las combinaciones 3D o 2D puede ser menor debido a la inducción del CYP2C19 por parte de los AAD, y puede ser necesario un aumento de dosis del IBP.

Antihipertensivos y fármacos cardiacos

Como norma general, se recomienda monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardiaca y/o disminuir la dosis del antihipertensivo, por inhibición de P-gp por LDV (irbesartán) o SMV (antagonistas de los canales de calcio), de OATP1B1 por paritaprevir/ritonavir (candesartán, irbesartán, IECA), y del CYP3A4 por ritonavir (clonidina, doxazosina, indapamida) o simeprevir (antagonistas de los canales de calcio).

La combinación 3D está contraindicada con eplerenona, a causa del aumento de las concentraciones plasmáticas del antihipertensivo y, con ello, de los efectos adversos y la toxicidad debido a una inhibición fuerte del CYP3A4 por ritonavir.

No se recomienda utilizar doxazosina y candesartán en los pacientes con una insuficiencia hepática severa. Furosemida requiere disminuir un 50% la dosis, por aumento de la $C_{\text{máx}}$ en un 42% cuando se utilizan con 2D o 3D.

Los datos obtenidos poscomercialización han mostrado que SOF/LDV o SOF en combinación con otros AAD y amiodarona puede producir una bradicardia sintomática y eventos cardiacos mortales. En algunos casos se ha observado que la bradicardia puede suceder en horas o hasta 2 semanas después del inicio del tratamiento antiviral¹⁰. Siempre que sea posible, se recomienda suspender la administración de amiodarona un mínimo de 4-8 semanas antes del inicio de SOF. Si no se puede sustituir amiodarona por otro fármaco, se recomienda realizar una estrecha monitorización de la función cardiaca.

Hipolipemiantes

En el caso de que se deban administrar conjuntamente las estatinas con el tratamiento AAD, se recomienda

el uso de la menor dosis necesaria de la estatina y la monitorización de sus posibles efectos tóxicos, a causa del mayor riesgo de miopatía y rhabdomiolisis.

SOF/LDV está contraindicado con rosuvastatina debido a un aumento de la exposición del hipolipemiente por inhibición de P-gp y BRCP por LDV.

Las concentraciones plasmáticas de las estatinas, fundamentalmente rosuvastatina, atorvastatina y simvastatina, pueden incrementarse cuando se administran con SMV. No se recomienda sobrepasar los 10 mg/día de rosuvastatina y los 40 mg/día de atorvastatina en combinación con SMV.

Las combinaciones 2D o 3D están contraindicadas con simvastatina, lovastatina y atorvastatina, por un aumento de la exposición de éstas por inhibición del CYP3A4 y OATP1B1 por ritonavir y paritaprevir, respectivamente. Se debe reducir la dosis de pravastatina un 50% al iniciar el AAD ($D_{\text{máx}}$ 40 mg/día), y rosuvastatina puede emplearse hasta una dosis máxima de 10 mg/día.

El uso de gemfibrozilo con el régimen 3D está contraindicado, ya que la exposición del DSV aumenta aproximadamente 10 veces por inhibición de su metabolismo a través del CPY2C8, incrementándose el riesgo de prolongación del intervalo QT. Ezetimiba y los fibratos no interactúan con los AAD, aunque no se recomienda su empleo en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se aconseja suspender las estatinas mientras el paciente reciba AAD, si es posible, debido al elevado

número de interacciones farmacológicas que presentan. ■

Bibliografía

1. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61 Supl 1: 45-57.
2. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236.
3. Höner Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Marra F, Deterding K, Port K, Manns MP, et al. Drug-drug interactions with novel all oral interferon-free antiviral agents in a large real-world cohort. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(5): 561-567.
4. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1.176-1.192.
5. Back D, Else L. The importance of drug-drug interactions in the DAA era. *Dig Liver Dis.* 2013; 45 Supl 5: 343-348.
6. Espósito I, Labarga P, Barreiro P, Fernández-Montero JV, De Mendoza C, Benítez-Gutiérrez L, et al. Dual antiviral therapy for HIV and hepatitis C: drug interactions and side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14(9): 1.421-1.434.
7. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(3): 331-341.
8. Back D, Else L. The importance of drug-drug interactions in the DAA era. *Dig Liver Dis.* 2013; 45 Supl 5: 343-348.
9. Dick TB, Lindberg LS, Ramírez DD, Charlton MR. A clinician's guide to drug-drug interactions with direct-acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C viral infection. *Hepatol.* 2016; 63(2): 634-643.
10. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/> [consultado el 13 de abril de 2016].
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de Harvoni®, y la combinación de Sovaldi® más Daklinza®, con amiodarona [consultado el 15 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm