

Antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C y amiodarona: una cuestión a debate

Rev. OFIL 2016, 26;4:334-335

Fecha de recepción: 16/04/2016 - Fecha de aceptación: 15/06/2016

CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA MA, EGÜÉS LUGEA A, HERRERO DOMÍNGUEZ-BERRUETA MC, DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA L, GALLEGU ÚBEDA M
Hospital Universitario del Henares. Coslada (España)

Sr. Director:

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye un problema de salud pública de alcance mundial, siendo la principal causa de cirrosis hepática, hepatocarcinoma y representando el principal motivo de indicación de trasplante hepático¹. La evolución del tratamiento en los últimos años ha sido espectacular. Hasta el año 2011 la terapia estándar y única disponible, consistía en la combinación de interferón pegilado α -2a o α -2b junto con ribavirina durante 24-48 semanas. Sin embargo, la biterapia presentaba discretos porcentajes de respuesta asociados a importantes tasas de efectos adversos, en ocasiones potencialmente mortales¹.

La llegada de los fármacos antivirales de acción directa (AAD) ha dibujado un futuro prometedor para el tratamiento de la hepatitis C, incluso para aquellos pacientes con un perfil terapéutico más desfavorable¹. Las nuevas generaciones de AAD frente al VHC han permitido incrementar las tasas de respuesta (definidas como respuesta viral sostenida) a >90% en todos los subgrupos de pacientes, a través de regímenes libres de interferón más sencillos y mejor tolerados¹⁻³. No obstante, estos nuevos tratamientos plantean nuevas dudas y retos, como la selección del régimen más efectivo y seguro en cada subgrupo de pacientes, el papel que podría ocupar en el tratamiento la ribavirina, así como el manejo de las interacciones².

Al hilo de esto último, resulta interesante comentar por su gravedad y complejo manejo, la interacción de amiodarona con las combinaciones de sofosbuvir-ledipasvir o sofosbuvir y daclatasvir detectada a través de notificaciones post-comercialización⁴⁻⁵. Diferentes Agencias reguladoras (FDA y AEMPS) han informado que estas combinaciones de AAD con amiodarona pueden ocasionar una reducción grave de la frecuencia cardíaca, cuando el medicamento antiarrítmico se administra concomitantemente con estos tratamientos⁴⁻⁵. Hasta abril de 2015, se han notificado un total de nueve casos a nivel mundial de bradicardia severa o bloqueo cardíaco con la

administración de sofosbuvir/ledipasvir, y con la combinación de sofosbuvir y daclatasvir o simeprevir, en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el antiarrítmico. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de una parada cardíaca y dos precisaron la implantación de un marcapasos. En 6 de los 9 pacientes, los síntomas se produjeron dentro de las 24 horas de la toma del ADD; en los otros 3 pacientes, el episodio de bradicardia ocurrió entre el día 2 y 12 de iniciado el tratamiento. En 3 pacientes que continuaron tomando amiodarona, la reexposición al ADD dio lugar a la reaparición de los síntomas.

A pesar de las recomendaciones a los profesionales sanitarios efectuadas por las Agencias, el manejo de esta interacción en la práctica clínica es complejo y plantea serias dudas, fundamentalmente debidas a las características farmacocinéticas de amiodarona, así como al propio mecanismo que origina la interacción, hasta ahora desconocido.

En los casos en los que sea posible, se recomienda el cambio de antiarrítmico, pero no se especifica cuándo debe iniciarse el tratamiento antiviral una vez suspendido el tratamiento con amiodarona. Asimismo, se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes en los que se instaure tratamiento con la combinación de sofosbuvir/ledipasvir o sofosbuvir y daclatasvir y que hayan suspendido amiodarona en los meses previos⁴⁻⁵.

Amiodarona presenta un perfil farmacocinético complejo caracterizado por una biodisponibilidad oral irregular, debida a un gran efecto metabólico de primer paso hepático, que varía entre un 30 y un 80% y una elevada unión a proteínas plasmáticas (>90%). Su naturaleza lipofílica le confiere un elevado volumen de distribución (66L/Kg), que condiciona un retraso en su inicio de acción por su acumulación en tejidos y una elevada semivida de eliminación plasmática (3-10 días). No obstante, la eliminación total de amiodarona de los depósitos tisulares no se consigue hasta los 13-142 días tras el cese del tratamiento (eliminación bifásica), siendo la duración de acción variable e impredecible y pudiendo extenderse de semanas a meses⁶.

Correspondencia:
Amaia Egüés Lugea
Hospital Universitario del Henares. Coslada (Madrid)
Correo electrónico: amaia.egues@salud.madrid.org

Amiodarona es metabolizada a desmetilamiodarona, metabolito activo con actividad antiarrítmica equipotente a amiodarona, por el sistema enzimático del citocromo P-450 (mayoritariamente isoenzimas CYP3A4 y 2C8). Por otro lado, amiodarona es inhibidor de CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y glicoproteína-P (Pg-P), dando lugar a potenciales interacciones con sustratos, inductores o inhibidores de estas proteínas. En este sentido cabe destacar que tanto sofosbuvir, ledipasvir como daclatasvir son sustratos de Pg-P, siendo además daclatasvir sustrato de CYP3A4.

Se han descrito varias hipótesis para explicar el mecanismo que origina la interacción de amiodarona con estos ADD, considerándose el más plausible, el desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas del antiarrítmico por los ADD provocando un aumento en las concentraciones de fármaco libre y, en consecuencia, un aumento de su efecto farmacológico⁶.

Teniendo en cuenta por un lado el potencial de interacciones de amiodarona, y por otro su semivida de eliminación, parece necesario plantearse: ¿cuánto tiempo es prudente esperar para iniciar el tratamiento con ADD tras la suspensión del antiarrítmico, para garantizar la seguridad del paciente?, ¿podría ser la monitorización de las concentraciones plasmáticas de amiodarona un parámetro útil, para definir el momento en que podría iniciarse el tratamiento con AAD de forma segura?, ¿es la vigilancia cardíaca estrecha durante las 2 primeras semanas del tratamiento con el AAD4-5 tras la suspensión de amiodarona suficiente?, ¿cómo manejar esta interacción en pacientes obesos y cirróticos, en principio más sensibles?, etc. El debate está abierto.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. European Association for Study of Liver (EASL) recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015 Jul; 63(1):199-236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025. Epub 2015 Apr 21.
2. Jiménez Galán R, Albacete Ramírez A, Monje Agudo P et al. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. *Farm Hosp.* 2014; 38(3):231-247.
3. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA.* 2014 Aug 13;312(6):631-40.
4. FDA Drug Safety Communication. FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatment containing sofosbuvir Harvoni o Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. Safety Announcement, 24 March 2015.
5. Sección Farmacovigilancia Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco asociado a la administración de Harvoni®, y la combinación de Sovaldi® más Daklinza®, con amiodarona. Publicado el 27 de Abril de 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_06-antivirales-VHC-amiodarona.htm.
6. Back DJ, Burger DM. Interaction between amiodarone and sofosbuvir based treatment for hepatitis C virus infection: potencial mechanisms and lessons to be learned. *Gastroenterology* 2015.149:1315-7