



INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA INESPERADA EN PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS C Y EPILEPSIA FOCAL

R Fernández Román AB., Hernández Muniesa B., Ontañón Nasarre A., Andrés Rosado A., Mayo López C.
Hospital Universitario de Fuenlabrada

Introducción

La comercialización de los nuevos fármacos antivirales de acción directa (AAD) frente al virus de la hepatitis C (VHC) ha supuesto una mejoría radical en el tratamiento.

Es frecuente que estos pacientes presenten comorbilidades que requieren el uso de fármacos. Las interacciones farmacológicas de los AAD con la medicación concomitante y la evaluación de su repercusión clínica es de gran importancia en el manejo de estos pacientes ya que pueden interaccionar dando lugar a efectos adversos o comprometiendo la efectividad del tratamiento antiviral.^[1]

Todo esto, sumado a su alto coste y limitada experiencia clínica, hace que cada paciente en tratamiento requiera un estrecho seguimiento tanto médico como farmacéutico.

Se presenta un caso de una interacción a priori inesperada entre un AAD y un antiepiléptico, que conlleva un evento adverso con significación clínica.

Descripción del Caso

Mujer de 72 años diagnosticada en 1998 de hepatitis crónica por VHC, Genotipo 1b, tratada en dos ocasiones sin respuesta: primero con interferón + ribavirina (RBV) (interrumpido por anemia y broncoespasmo) y posteriormente, en el año 2010, con interferón pegilado + RBV (suspendido por diplopía secundaria a paresia del VI par derecho que cedió tras la retirada del tratamiento). Actualmente la paciente presenta cirrosis hepática con hipertensión portal (MELD 6, CHILD A6). Además, en el año 2000 fue diagnosticada de epilepsia focal de probable origen temporal.

Su tratamiento habitual era: lamotrigina 100mg/24h, zonisamida 25mg/24h, espiranolactona 100mg/24h, hierro sulfato 105mg/24h y omeprazol 20mg/24h.

En Junio de 2015 se propone tratar a la paciente con AAD. De forma consensuada entre el Servicio de Digestivo y el Servicio de Farmacia se evalúan las posibles opciones de tratamiento siguiendo las Guías EASL 2015 y las Instrucciones marcadas por la Consejería de Sanidad de la CAM: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+RBV 12 semanas o ledipasvir/sofosbuvir+RBV 12 semanas. Se revisan las interacciones de ambas opciones con la medicación concomitante: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir interacciona con lamotrigina, que obliga a modificar dosis de lamotrigina y realizar estrecha monitorización. Sin embargo esta interacción no se da con ledipasvir/sofosbuvir+RBV, por lo que se decide, aun no siendo la pauta más eficiente marcada por la Consejería, ledipasvir/sofosbuvir+RBV 12 semanas.

Ledipasvir es un inhibidor in vitro del transportador de fármacos glucoproteína P y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma



concomitante. Además, los datos in vitro indican que ledipasvir puede ser inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. [2]

Zonisamida se metaboliza principalmente a través de la descomposición reductora del anillo benzisoxazólico del fármaco original por CYP3A4 y también por la N-acetilación. Un estudio in vitro demostró que zonisamida es un inhibidor débil de la glucoproteína P y existe el riesgo potencial de que este fármaco afecte a la farmacocinética de las sustancias que son sustratos de esta glucoproteína. Por tanto, existe riesgo teórico de incremento de concentración de ledipasvir y/o zonisamida, sin clara significación clínica. [3] [4]

También se vio que la coadministración con omeprazol disminuye la concentración máxima y el área bajo la curva (AUC) de ledipasvir y aumenta la concentración máxima sin afectar al AUC de sofosbuvir. Estos fármacos pueden ser administrados simultáneamente si el omeprazol no se toma antes de ledipasvir/sofosbuvir. [4] Por ello, desde el Servicio de Farmacia se recomendó a la paciente que el omeprazol 20mg lo tomase a la vez que ledipasvir/sofosbuvir.

A los 10 días de iniciar el tratamiento antiviral, la paciente comunicó cansancio, inestabilidad, prurito en piel y cuero cabelludo que se relacionó con la RBV, por lo que se suspendió dicho fármaco y se prolongó el tratamiento a 24 semanas. Esta sintomatología cesó tras retirada de RBV.

Un mes después, la paciente acude a consulta de atención farmacéutica refiriendo haber sufrido cinco crisis epilépticas con caída al suelo, con movimientos de lucha, movimientos de brazos y pataleo con una duración de 2-3 minutos y pérdida de consciencia. La adherencia al tratamiento antiepiléptico había sido correcta. Ante esto, se comunica a digestivo, que decide derivarla a la consulta de neurología. Tras evaluarla, se aumentó la dosis gradualmente de zonisamida cada 5-7 días hasta llegar a 50mg/12h, por sospecha de interacción farmacológica.

Tras 15 días de tratamiento con zonisamida 50mg/12h la paciente comunicó pérdida de peso, de apetito y temblor en las piernas que limitaba incluso la deambulación. Por ello, el neurólogo redujo la dosis de zonisamida a 25mg/12h.

Mensualmente en la consulta de atención farmacéutica, se le siguió realizando el seguimiento tanto de efectos adversos como de interacciones, sin objetivar ningún otro hallazgo. Continuó con su tratamiento anticomicial sin presentar más crisis y la tolerancia al tratamiento antiviral fue buena, así como la adherencia. La respuesta viral durante el tratamiento fue completa ($CV < 10UI/ml$) y la respuesta viral sostenida tras 12 semanas de finalizado el tratamiento está pendiente en el momento actual (marzo 2016).

Discusión

El conocimiento de las diversas enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos así como de los posibles inductores o inhibidores de las mismas, permite anticipar las posibles interacciones entre fármacos debidas a fenómenos de inducción o inhibición. Aun así, es necesaria una correcta farmacovigilancia ya que la administración de la misma dosis de fármaco a distintos pacientes puede originar respuestas muy diferentes que dependen de distintos factores fisiológicos, genéticos, patológicos o exógenos.



Esto es de suma importancia cuando el fármaco tiene escasa experiencia clínica y en donde se esperaba una posible inhibición enzimática con una posterior reducción e dosis del antiepiléptico, ha sido necesaria, incluso, una subida de dosis por una posible inducción enzimática. Como se ha mencionado anteriormente, los datos in vitro indican que ledipasvir puede ser un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, la cuál es la responsable de la metabolización de zonisamida. Teniendo en cuenta el caso, esta inducción podría tener relevancia in vivo. Según la Escala de Probabilidad de Interacciones entre Fármacos propuesta por Hansten y Horn^[5] se trataría de una interacción probable, y habría que estudiar más el caso para aumentar la probabilidad de causalidad de la inducción del ledipasvir del CYP3A4.

Una buena coordinación y comunicación como en el caso que nos concierne, entre el servicio de digestivo y el de farmacia, incrementó notablemente la seguridad del tratamiento.

Bibliografía

1. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, et al. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015 Mar;11(3):333-41
2. Ficha Técnica EMA. Acceso 21/02/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf
3. Ficha Técnica EMA. Acceso 21/02/2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000577/WC500052431.pdf
4. The University of Liverpool. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/>.
Última revisión: 11 de febrero 2016
5. Horn JR, Hansten PD, Chan L-N. Proposal for a New Tool to Evaluate Drug Interaction Cases. *Ann Pharmacotherapy* 2007;41:674-680. The Drug Interaction Probability Scale is based on the Naranjo ADR Probability Scale adapted from Naranjo CA et al. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30-239.