



RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN UNA PACIENTE DIAGNOSTICADA DE β -TALASEMIA MAYOR TRATADA CON NUEVOS ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Cárdaba García ME., Abad Lecha E.
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Introducción

El tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes con β -talasemia mayor hasta hace poco tiempo se basaba en la combinación de interferón pegilado y ribavirina, aunque también se ha empleado interferón pegilado en monoterapia. El manejo de estos pacientes es complicado, debido a la anemia asociada al uso de estos dos fármacos, y a la sobrecarga de hierro que presentan, producida por las continuas transfusiones sanguíneas que reciben. Por otro lado, la sobrecarga de hierro empeora el pronóstico de la enfermedad hepática, reduciendo las posibilidades de alcanzar la respuesta viral sostenida, de forma que los pacientes que fracasan al tratamiento con esta biterapia presentan un riesgo elevado de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular, con la consiguiente necesidad de un trasplante hepático¹.

La introducción en la práctica clínica de nuevos fármacos antivirales de acción directa frente al VHC ha aumentado las opciones de tratamiento de estos pacientes. En las guías más recientes se propone su uso para tratar la hepatitis C crónica, ya que no empeoran la anemia en sujetos con β -talasemia mayor. Sin embargo, no hay estudios publicados que justifiquen el uso de estos fármacos en estos pacientes².

Además, es una población que cumple criterios de exclusión en la mayoría de los ensayos clínicos: en estos estudios no se incluyen pacientes con enfermedades autoinmunes, pacientes que padezcan alguna patología que pueda causar enfermedad hepática (como la hemocromatosis, habitual en pacientes con talasemia), o sujetos con niveles de hemoglobina por debajo del límite normal inferior. Por esta razón, los pacientes con β -talasemia mayor no están representados en ellos.

Descripción Del Caso

Antecedentes

Mujer de 34 años (peso 52,5 kg), sin alergias medicamentosas conocidas, con los siguientes antecedentes personales:

- β -talasemia mayor y hemocromatosis secundaria, en tratamiento con transfusiones sanguíneas cada 15 días, deferasirox e hidroxiurea.
- gastritis, en tratamiento con omeprazol.
- hepatitis crónica por VHC genotipo 1b, IL28B CC, paciente naïve.

Evolución clínica

Al inicio del tratamiento la paciente presenta cirrosis hepática (CHILD A5, 27,4 kPa en la elastografía de transición hepática) por infección crónica por VHC. Ante esta circunstancia se plantea tratar a la paciente con sofosbuvir y simeprevir. No se considera tratamiento con interferón pegilado y ribavirina debido a la patología de base, y tampoco fue posible optar por otros antivirales de acción directa de segunda



generación, debido a que en el momento de la solicitud sólo estaban disponibles en nuestro hospital los mencionados anteriormente. El 20 de Marzo de 2015 la paciente comenzó el tratamiento: sofosbuvir 400 mg y simeprevir 150 mg cada 24 horas durante 12 semanas. A las 4 semanas de iniciar el tratamiento, la carga viral fue no detectable (ND) y las transaminasas se habían normalizado (Tabla 1).

La paciente no requirió ingreso hospitalario por reacciones adversas durante el tratamiento; no obstante, refirió prurito, dolor abdominal y náuseas leves, aumento de la sudoración y de la diuresis y dificultad para conciliar el sueño durante el mismo. Durante la terapia antiviral la paciente continuó con su tratamiento habitual, como venía realizando. El tratamiento finalizó el 10 de junio de 2015 y se alcanzó respuesta viral sostenida. Además, se ha observado mejoría histológica del hígado, pues el valor de la última elastografía de transición hepática (13/11/2015) ha sido 14,3 kPa.

	Carga viral (UI/mL)	AST ¹ (UI/L)	ALT ² (UI/L)	GGT ³ (UI/L)	FAL ⁴ (UI/L)	Brt ⁵ (mg/dL)	Alb ⁶ (g/dL)
22/12/2014	1.186.954	62	82	67	116	1,1	4,0
15/04/2015	ND	17	20	29	104	1,3	3,9
12/05/2015	ND	18	16	20	106	1,1	3,8
10/06/2015	ND	18	17	18	107	1,4	3,9
02/09/2015	ND	25	27	32	97	1,1	4,2
24/11/2015	ND	21	22	31	92	1,4	4,5

¹AST: aspartato aminotransferasa ²ALT: alanina aminotransferasa ³GGT: γ -glutamilttransferasa ⁴FAL: fosfatasa alcalina ⁵Brt: bilirrubina total ⁶Alb: albúmina

Tabla 1. Evolución de la carga viral y de los parámetros bioquímicos durante el tratamiento y hasta 24 semanas después de haberlo finalizado.

Discusión

Durante el tratamiento antiviral, la paciente tomaba omeprazol, hidroxiurea y deferasirox. Está descrito que sofosbuvir y simeprevir no interaccionan con omeprazol e hidroxiurea, sin embargo, al inicio del tratamiento, no se disponía de información suficiente sobre la posible interacción entre deferasirox y sofosbuvir y simeprevir.

Deferasirox es un quelante activo por vía oral con gran selectividad por el hierro (III), indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes en pacientes con β -talasemia mayor. Su principal vía de metabolización es la glucuronidación, principalmente por UGT1A1. Además, deferasirox induce el CYP3A4, pudiendo disminuir la concentración sérica de sustratos de este enzima³.

Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que inhibe la polimerasa ARN dependiente del ARN NS5B del VHC. En el hígado forma un trifosfato análogo de los nucleósidos farmacológicamente activo, GS-461203. Ni sofosbuvir ni su metabolito son sustratos ni inhibidores de CYP3A4, CYP1A2 ni CYP2C8³.

Simeprevir es un inhibidor específico de la serín proteasa NS3/4A del VHC. Sufre metabolismo hepático oxidativo, principalmente por el CYP3A4, de manera que los inhibidores moderados o potentes de este enzima aumentan significativamente la exposición plasmática a este fármaco, mientras que los inductores moderados o potentes la reducen³.



Teniendo en cuenta el metabolismo de estos fármacos, queda patente una interacción potencial entre deferasirox y simeprevir. Al inicio del tratamiento se recomendaba evitar la combinación de estos fármacos (fiabilidad escasa), ya que no hay estudios en los que se coadministran, y la información disponible se extrapola de situaciones en las que ambos fármacos se han tomado con otros inductores y/o inhibidores del CYP3A4³:

- el uso concomitante de simeprevir (150 mg) con un inductor del CYP3A4 (efavirenz 600 mg) durante 14 días, redujo la C_{min} de simeprevir en un 91% y el AUC de este fármaco un 71%.
- la administración concomitante de deferasirox con un sustrato del CYP3A4 (midazolam) provocó una disminución del 17% (IC80%: 8%-26%) en el AUC y un descenso del 23% en la C_{max} del segundo fármaco, en voluntarios sanos.

Debido a la ausencia de otras alternativas para tratar a esta paciente, se decidió administrar deferasirox concomitantemente con simeprevir y sofosbuvir, pese a no saber con certeza si la interacción entre estos los dos primeros fármacos iba a afectar negativamente al resultado de la terapia antiviral o no. La respuesta viral sostenida alcanzada por la paciente permite suponer que quizás deferasirox no reduce los niveles séricos de simeprevir y la exposición a este fármaco lo suficiente como para disminuir su eficacia. Aunque no es posible descartar la interacción que podría existir entre ambos, puede sospecharse que su significancia clínica es baja.

Actualmente, se recomienda monitorizar las terapias en las que se coadministran deferasirox y sustratos del CYP3A4 como simeprevir, sin desaconsejar el uso concomitante de estos fármacos (fiabilidad escasa).

Bibliografía

1. Kalafateli M, Kourakli A, Gatselis N, Lambropoulou P, Athanasios K, Tsamandas A, et al. Efficacy of Interferon A-2b Monotherapy in B-Thalassemics with Chronic Hepatitis C. *J Gastrointest Liver Dis* 2015; 24(2):189-196.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2015; 63:199-236.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [Sede Web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015 [acceso en febrero de 2015]. Disponible en: <http://aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>