

REVISIÓN

Interacciones de los nuevos inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la hepatitis C: telaprevir y boceprevir

E. Izquierdo-García* e I. Escobar-Rodríguez

Servicio de Farmacia, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Resumen

Introducción: Los nuevos inhibidores de la proteasa (IPs), telaprevir y boceprevir, con peginterferón y ribavirina, han aumentado la tasa de respuesta en pacientes con el Virus de la Hepatitis C genotipo 1. Ambos son metabolizados y son inhibidores del CYP3A y sustratos, y telaprevir inhibidor, de la glicoproteína P. Nuestro objetivo es analizar las interacciones entre estos IPs y otros medicamentos.

Métodos: Se realizó una revisión sistematizada en PubMed y Cochrane y en resúmenes de congresos (últimos 2-5 años). Se realizó otra búsqueda en Medline para revisar artículos de eficacia en fase II y III, en Micromedex y fichas técnicas.

Resultados: En PubMed se encontraron dos artículos sobre ensayos en fase I que cumplían los criterios de búsqueda, no así en las bases de datos de la Cochrane. Se seleccionaron catorce resúmenes de congresos, mayoritariamente estudios en fase I. En la búsqueda libre en Pubmed se localizó un ensayo preclínico in vitro/in vivo que analizaba IPs coadministrados con ritonavir. En los ensayos clínicos en fase II y III, no se hizo ninguna mención sobre interacciones.

Conclusiones: Actualmente, disponemos de estudios en fase I que establecen la alteración de parámetros farmacocinéticos al combinar los IPs con medicamentos representativos (potentes inductores, potentes inhibidores, fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, etc.), existiendo evidencias contradictorias de estas interacciones. Su incorporación a la terapéutica debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones complejas y no del todo conocidas, en cuanto a su mecanismo de acción, que pudieran comprometer su eficacia o incrementar su toxicidad.

PALABRAS CLAVE

Telaprevir; Boceprevir; Virus de la hepatitis C; Interacciones; Farmacocinética; Metabolismo

Systematic review of new protease inhibitors interactions: telaprevir and boceprevir

Abstract

Introduction: The new protease inhibitors (PIs), telaprevir and boceprevir, with peginterferon and ribavirin, have increased the response rate in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Both are metabolized by CYP3A and they are CYP3A inhibitors. Furthermore, they are substrates, also telaprevir is an inhibitor, for P-glycoprotein. Our aim is to analyze the interactions between these IPs and other medications.

Method: We performed a systematic review in PubMed and Cochrane database and in conference abstracts of the last 2-5 years. Another search was performed in Medline to check efficacy clinical trials in phase II and III, in Micromedex database and in label information.

Results: In PubMed we found two Phase I clinical trials; we did not find any article in the Cochrane database. 14 conference abstracts were selected, mainly there are phase I studies. In the free search in PubMed was located an in vitro / in vivo preclinical study which analyzed the co-administration of IPs and ritonavir. In phase II and III clinical trials, there was no mention about interactions.

Conclusions: Currently, there are pharmacokinetic Phase I studies about the interaction between PIs and representative drugs (potent inducers, potent inhibitors, high protein binding drugs, etc.), but the evidence of these interactions is contradictory. Its incorporation into the therapeutic have to take into account the possibility of complex interactions and not entirely known, about their mechanism of action, which might compromise its effectiveness or increase its toxicity.

KEYWORDS

Telaprevir; Boceprevir; Hepatitis C virus; Drug interactions; Pharmacokinetics; Metabolism

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elsaiquierdogarcia@gmail.com (E. Izquierdo García).

Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) afecta alrededor de 180 millones de personas en el mundo. Se trata de una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado y una indicación primaria para el trasplante hepático en el mundo occidental.

Existen al menos seis genotipos del VHC y alrededor de 100 cepas diferentes, cuya prevalencia varía geográficamente. El genotipo 1 es responsable de la mayoría de las infecciones en América del Norte, América del Sur y Europa¹. Los diferentes genotipos tienen diferente respuesta al tratamiento. Los pacientes con hepatitis C moderada o grave con genotipos 2 ó 3 tratados con peginterferón y ribavirina durante veinticuatro semanas, tienen una respuesta virológica sostenida (RVS) del 75-85%, es decir niveles indetectables de ARN del VHC a los seis meses tras finalizar el tratamiento. En cambio los pacientes con el genotipo 1, la RVS es de alrededor del 40-50% tras 48 semanas de tratamiento².

La caracterización molecular de las características virológicas y el ciclo vital del VHC ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos antivirales. Todas las enzimas del VHC, que son esenciales para la replicación del virus, son objetivos potenciales de acción farmacológica. Los inhibidores de la proteasa (IPs) no estructural 3 (NS3), por unión covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 (Ser139), inhiben la replicación vírica en las células huésped infectadas por el VHC. Dos inhibidores de la proteasa, telaprevir y boceprevir, fueron aprobados recientemente por el Food and Drug Administration (FDA)¹ para el tratamiento de VHC genotipo 1 en combinación con peginterferón y ribavirina; En Europa, la European Medicines Agency (EMA) ha dado una evaluación positiva al boceprevir el pasado mes de julio y al telaprevir en septiembre, estando el boceprevir ya comercializado en España en el momento de la revisión. Ambos fármacos se incorporarán a la terapéutica de la infección por VHC.

Los estudios con telaprevir o boceprevir junto con peginterferón y ribavirina en pacientes con VHC genotipo 1 no tratados previamente han demostrado su eficacia, aumentando la RVS desde un 40-50% en los tratamientos convencionales con peginterferón y ribavirina, hasta un 60-75%³⁻⁷ al añadir estos nuevos medicamentos al tratamiento, pudiendo incluso reducir la duración del mismo de 48 semanas a 24-28 semanas dependiendo del IP y de la respuesta virológica.

Sin embargo, la introducción de estas nuevas terapias no está exenta de complicaciones que suponen un reto para los profesionales sanitarios implicados en la atención a estos pacientes: a) el elevado número de formas farmacéuticas diarias requeridas con las dosis convencionales que pudieran originar dificultades de adherencia o cumplimiento del tratamiento; b) las reacciones adversas es-

pecíficas de estos fármacos, que se añaden a las de la doble terapia peginterferon + ribavirina, y c) las interacciones clínicamente relevantes, de lo que trata esta revisión.

El metabolismo de telaprevir se produce extensamente en el hígado por vías mediadas por el Citocromo P450 isoenzima 3A4 (CYP3A4) y por otras vías no mediadas por citocromos, incluyendo hidrólisis, oxidación y reducción, siendo estas últimas predominantes tras dosis múltiples de telaprevir. Estudios *in vitro* indican que telaprevir es un sustrato y un inhibidor de CYP3A4. No se ha observado *in vitro* inhibición de las isoenzimas de los CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6; ni inducción de CYP2C, CYP3A o CYP1A. Boceprevir se metaboliza fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa (AKR) a metabolitos reductores de cetonas que son inactivos contra el VHC⁸. Boceprevir experimenta también, en menor medida, metabolismo oxidativo por el CYP3A4/5. Además es un potente inhibidor del CYP3A4/5 pero no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450 (no inhibe al CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 *in vitro*). Ni induce a los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A4/5 *in vitro*). También se ha observado que telaprevir y boceprevir son sustratos *in vitro* de la glicoproteína-P (P-gp), y además telaprevir inhibidor de dicha proteína. *In vitro*, telaprevir se une aproximadamente entre un 59 y un 76% a proteínas plasmáticas, principalmente a la α -glicoproteína ácida y la albúmina (unión concentración dependiente, disminuyendo cuando incrementa la concentración de telaprevir). La unión a proteínas plasmáticas humanas de boceprevir es aproximadamente del 75%^{9,10}.

Las interacciones, definidas como «la aparición de un efecto farmacológico (terapéutico o tóxico) de una intensidad mayor o menor de la habitual o prevista como consecuencia de la presencia o acción simultánea de un fármaco sobre otro», representan un aspecto muy relevante a la hora del manejo clínico de los medicamentos, sobre todo en el caso de nuevos medicamentos, que se incorporan a la práctica asistencial con información lógicamente limitada de este aspecto. Por ello, se considera de especial importancia aproximarnos a su relevancia clínica para poder predecir el comportamiento de estos medicamentos y poder seleccionar el régimen terapéutico adecuado¹¹. Las interacciones de tipo farmacocinético son las que se producen cuando el fármaco desencadenante de la interacción altera la absorción, la distribución, el metabolismo o la eliminación del fármaco afectado, aumentando o disminuyendo las concentraciones plasmáticas de uno o de los dos fármacos. Un 70-80% de las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica tienen que ver con cambios en el aclaramiento sistémico (cambios en la actividad metabólica hepática en un 70-75% (inducción o inhibición enzimática), y un 20-30% con cambios en la biodisponibilidad (modificaciones en

el metabolismo sistémico, actividad de la P-gp o en el pH gastrointestinal)¹². Existen diferentes métodos que intentan clasificar la relevancia clínica de una interacción en base a la probabilidad o evidencia que existe sobre ella y a su gravedad. Actualmente uno de los métodos más adecuados para determinar la probabilidad de interacción es el «Algoritmo de Horn» o «Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas», semejante al algoritmo de Naranjo para reacciones adversas¹³. Algunos autores han intentado clasificar el nivel de significación clínica de la interacción a través de una serie de niveles de mayor a menor riesgo, como la clasificación del «Drug interaction facts» que establece cinco niveles de significancia clínica¹⁴ o la de Amariles et al.¹², con cuatro niveles. Existen otras fuentes que únicamente clasifican según gravedad y documentación sin establecer niveles de significancia, como la base de datos Micromedex que clasifica la documentación como establecida, teórica o probable, y la gravedad como contraindicada, principal, moderado o leve.

La evolución que está sufriendo la terapia de la infección por el VHC recuerda, en cierto modo, a la evolución de la infección por el VIH cuando se definió el concepto de terapia antirretroviral de alta actividad (TARGA). En los primeros momentos de la misma, el empleo de varios fármacos en combinación, con posologías complejas (número de unidades y número de tomas) y capacidad de generar o provocar interacciones clínicamente relevantes, obligó a tener muy en cuenta estos factores que afectaban, tanto a la adherencia como a la eficacia y seguridad de los medicamentos antirretrovirales. Un escenario similar parece establecerse con la incorporación de los nuevos IP al tratamiento de la infección por el VHC, por lo que parece razonable aplicar la experiencia pasada que permita prevenir y/o minimizar posibles problemas relacionados con estos nuevos fármacos.

El objetivo de esta revisión es analizar las interacciones farmacocinéticas de los nuevos inhibidores de la proteasa para el tratamiento de la infección por el virus VHC (VHC-IPs) según la evidencia disponible hasta el momento.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía científica para localizar los principales estudios acerca de las interacciones de los inhibidores de la proteasa, telaprevir (VX-950) y boceprevir (SCH-503034). Para este fin, se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed (entre los meses de julio y septiembre de 2011) utilizando como descriptores «telaprevir [Supplementary Concept]» OR «N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl) amino) carbonyl) amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo (3.1.0) hexan-2-carboxamide [Supplementary Concept]» AND «drug interactions», y como límite «clinical trials». Se realizó

otra búsqueda complementaria con los mismos términos pero sustituyendo el término «drug interactions» por «pharmacokinetics» y una búsqueda libre a partir de información parcial obtenida con las búsquedas anteriores.

Otras bases de datos revisadas fueron Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register, Health Technology Assessment Database y NHS Economic Evaluation Database.

Además se revisaron los resúmenes de congresos de los últimos cinco años del «Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections» (CROI) y de los últimos dos años del «International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy» (IWCPHT).

Asimismo se hizo una búsqueda en PubMed con los descriptores «telaprevir [Supplementary Concept]» OR «N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl) amino) carbonyl) amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo (3.1.0) hexan-2-carboxamide [Supplementary Concept]» y los límites «clinical trials» y lenguaje «inglés» y «español», para localizar otros ensayos clínicos realizados con estos medicamentos y posible información acerca de interacciones. Por último se revisó la base de datos Thomson Reuters Micromedex® 1.0 (Healthcare Series)¹⁵, la base de datos sobre interacciones de tratamientos para la hepatitis de la Universidad de Liverpool (<http://www.hep-druginteractions.org>)¹⁶ y las fichas técnicas de la EMA y FDA de Incivo®/Incivek®¹⁷ (telaprevir) y Victrelis®^{10,18} (boceprevir).

Resultados

En la primera búsqueda bibliográfica en PubMed no se encontró ningún artículo que cumpliera los criterios de búsqueda, tampoco en las bases de datos relacionadas con la Cochrane. En la segunda búsqueda con el término «Pharmacokinetics» se localizó un artículo relacionado con interacciones de telaprevir y otro en la búsqueda libre. En los resúmenes del congreso de la CROI se localizaron cinco artículos relacionados con telaprevir y seis con boceprevir, de los cuales se seleccionaron tres por tener relación con interacciones. Entre los resúmenes del IWCPHT, se localizaron veintiséis, de los cuales se incluyeron once porque estaban relacionados con interacciones de medicamentos. En la búsqueda libre en Pubmed se localizó un ensayo preclínico in vitro/in vivo que analizaba los inhibidores de la proteasa coadministrados con ritonavir. En los ensayos clínicos en fase II y III de eficacia de estos nuevos IPs junto con peginterferón y ribavirina, no se hizo ninguna mención sobre interacciones, por lo que se excluyeron de esta revisión.

Los datos obtenidos sobre interacciones de la base de datos Micromedex, la base de datos de la Universidad de Liverpool y de las fichas técnicas de ambos medicamentos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Interacciones entre los VHC-IPS y otros fármacos						
	Telaprevir	Boceprevir	Severidad	D	Mecanismo	Comentarios
Alfuzosina	↑ alfuzosina	↑ alfuzosina	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado. Riesgo de hipotensión ^{9,15,16,17,18}
Alprazolam	↑ alprazolam ³¹	↑ alprazolam	TVR: Mod BOC: P	E T	Inhibición del CYP3A4	Considerar disminuir la dosis de alprazolam IV. Monitorizar sus posibles EA (depresión respiratoria y sedación prolongada) ^{9,10,15,16,17,18}
Amiodarona	↑ amiodarona	↑ amiodarona	TVR: C ⁹ /P ¹⁵ BOC: P	T	Inhibición del CYP3A4	TVR: Uso concomitante contraindicado ⁹ (EMA). Precaución, monitorizar posibles EA de la amiodarona (FDA) ¹⁷ BOC: Monitorizar por posibles EA de la amiodarona (náuseas, vómitos, cambios visuales y arritmias) ^{10,15,16,18}
Amlodipino	↑ amlodipino ^{27,28}	-	P	E	Desconocido	Inicio: Rápido. Monitorizar y considerar reducción de dosis de amlodipino. Volver a la dosis habitual de amlodipino al finalizar el tratamiento con TVR ^{9,15,16,17,18}
Astemizol	↑ astemizol	-	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado ⁹
Atazanavir/r	↑ atazanavir ²² ↓ TVR ²²	-	Mod	Prob	Desconocido ¹⁵ Inhibición del CYP3A ⁹	Riesgo de EA de atazanavir y reducción de la eficacia de TVR. Seguimiento clínico y analítico, riesgo de hiperbilirrubinemia ^{9,15,16,17,18}
Atorvastatina	↑ atorvastatina ^{27,28}	↑ atorvastatina	TVR: C BOC: Mod	E T	Inhibición del CYP3A	TVR: Uso concomitante contraindicado ^{9,17} BOC: no exceder de 20 mg de atorvastatina diarios ^{15,16} . Riesgo de EA de atorvastatina (miopatía y rhabdomiolisis).
Bepidilo	↑ bepidilo	↑ bepidilo	C ^{9,10} /P ¹⁵	T	Inhibición del CYP3A	EMA: Uso concomitante contraindicado ^{9,10,16} FDA: Monitorizar posibles EA de bepidilo (nauseas, mareos, prolongación del intervalo QT y arritmias) ^{15,16,17,18}
Bosentán	↑ bosentán ↓ TVR ⁹	↑ bosentán	Mod	T	Inhibición por TVR, inducción por bosentán del CYP3A ⁹	Monitorizar posibles EA de bosentán ^{9,15,16}
Budesonida	↑ budesonida (↓ cortisol)	↑ budesonida (↓ cortisol)	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado, sobre todo durante periodos prolongados ^{9,15,16}
Buprenorfina	-	↑ buprenorfina	Mod	T	Desconocido	Monitorizar y ajustar dosis de buprenorfina ^{15,16}
Carbamazepina	↑ carbamazepina ↓ TVR	↑ carbamazepina ↓ BOC	TVR: C ⁹ /Mod ¹⁵ BOC: C ¹⁸ /P ¹⁵	T	Inhibición del CYP3A por VHC-IPs e inducción por carbamazepina	TVR: Uso concomitante contraindicado (EMA) ⁹ . Monitorizar y medir niveles de carbamazepina (FDA) ¹⁷ BOC: Uso concomitante contraindicado (FDA) ¹⁸ . Uso concomitante no recomendado (EMA) ¹⁰ . Posible pérdida de respuesta virológica.
Cisaprida	↑ cisaprida	↑ cisaprida	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado por los posibles EA de cisaprida (arritmias) ^{9,15,16}
Claritromicina	↑ claritromicina ↑ TVR	↑ claritromicina ²⁰	Mod	T	Inhibición del CYP3A4	Monitorizar posibles EA de claritromicina (elevación del intervalo QT y Torsade de Pointes). No es necesario ajuste de dosis en pacientes con función renal normal ^{9,15,16}
Colchicina	↑ colchicina	↑ colchicina	C	T	Inhibición del CYP3A4	Contraindicado en pacientes con IR/H. Ajustar dosis si función renal/hepática normal en coadministración y si el IP se administró en los últimos 14 días. Monitorizar posibles EA de colchicina ^{9,15,16}
Ciclosporina	↑ ciclosporina ^{24,25}	↑ ciclosporina	TVR: P BOC: Mod	Prob T	Inhibición del CYP3A, inhibición del trasporte de proteínas ⁹	Inicio TVR: Rápido. Monitorizar función renal, niveles y posibles EA de ciclosporina ^{9,10,15,16}
Dabigatrán	↑ dabigatrán	-	-	-	Trasporte mediado por P-gp intestinal	Precaución, seguimiento analítico y clínico ⁹
Darunavir/r	↓ darunavir ²² ↓ TVR ²²	-	P	E	Desconocido	Uso concomitante no recomendado, disminución de la respuesta viral ^{9,15,16}
Desipramina	↑ desipramina	↑ desipramina	Mod	T	Desconocido	Ajustar dosis y monitorizar posibles EA de desipramina (nauseas, mareos, hipotensión y síncope) ^{15,16}

Tabla 1. Interacciones entre los VHC-IPS y otros fármacos (cont.)

	Telaprevir	Boceprevir	Severidad	D	Mecanismo	Comentarios
Dexametasona	↓ TVR	↓ BOC	P	T	Inducción del CYP3A por la dexametasona	Evitar uso concomitante en la medida de lo posible ^{9,15,16,17,18}
Digoxina	↑ digoxina ³⁰	↑ digoxina	P	E	Desconocido ¹⁵ / transporte P-gp intestinal ⁹	Inicio: Rápido. Monitorizar niveles, EA y ajustar dosis de digoxina, usar inicialmente la dosis más baja posible ^{9,15,16,17,18}
Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina	↑ ergóticos	↑ ergóticos	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado por toxicidad aguda por ergóticos (vasoespasmio periférico, isquemia en extremidades y otros tejidos) ^{9,10,15,16}
Diltiazem	↑ diltiazem	-	Mod	T	Desconocido ¹⁵ Inhibición CYP3A y/o efecto P-gp intestinal ⁹	Usar con precaución y monitorizar posibles EA de diltiazem ^{9,15,16,17,18}
Domperidona	↑ domperidona	-	-	-	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante no recomendado ⁹
Drospirenona	-	↑ drospirenona ²⁰	C ^{15,18} /P	Prob	Inhibición del CYP3A4/5	Uso concomitante contraindicado por hiperkalemia(FDA) ^{15,16,18} . Precaución en pacientes con predisposición a la hiperkalemia o con ahorradores de potasio, considerar alternativas (EMA) ^{10,16}
Efavirenz	↓ efavirenz ²² ↓ TVR ^{22,23}	↓ BOC	TVR: Mod BOC: P	E	Desconocido ¹⁵ Inducción CYP3A por efavirenz ⁹	Monitorizar posible pérdida de respuesta viral ¹⁵ . Si se administra conjuntamente se debe administrar TVR 1125mg/8h ^{9,16}
Eritromicina	↑ eritromicina ↑ TVR	-	Mod	T	Inhibición del CYP3A4	Monitorizar EA de eritromicina (elevación intervalo QT y Torsade de Pointes) ^{9,15,16}
Escitalopram	↓ escitalopram ²⁹	-	Mod	Prob	Desconocido	Inicio: Retardado. Ajustar dosis de escitalopram ^{9,15,16}
Estradiol Etinilestradiol Etinodiol Etonogestrel Levonogestrel Norelgestromina	↓ etinilestradiol ²⁶	↓ etinilestradiol ²⁰	TVR: Mod BOC: P	E Prob	Desconocido	Monitorizar signos de deficiencia estrogénica. La anticoncepción hormonal sistémica debe ser aumentada por dos formas alternativas de anticonceptivos eficaces que pueden incluir dispositivos intrauterinos y métodos barrera durante el tratamiento y 2 ⁹ -6 ^{15,17,18} meses tras la suspensión
Felodipino	↑ felodipino	↑ felodipino	Mod	T	Inhibición del CYP3A4 y/o efecto P-gp intestinal ⁹	Monitorizar posibles EA de felodipino (cefalea, edema periférico, hipotensión y taquicardia) ^{15,16,17,18}
Fenitoína	↑↓ fenitoína/↓ TVR	↓ BOC	TVR: C ⁹ / Mod ¹⁵ BOC: C	T	Inhibición del CYP3A por VHC-IPs e inducción por antiepilépticos	TVR: Uso concomitante contraindicado (EMA) ⁹ . Monitorizar y medir niveles de los antiepilépticos (FDA) ¹⁷ BOC: Uso concomitante contraindicado (FDA) ¹⁸ . Uso concomitante no recomendado (EMA) ¹⁰ . Posible pérdida de respuesta virológica
Fenobarbital	↑↓ fenobarbital ↓ TVR	↓ BOC				
Flecainida	↑ flecainida	↑ flecainida	P	T	Desconocido	Monitorizar posibles EA de flecainida (mareos, cambios visuales, ataques cardíacos y arritmias) ^{15,16,17,18}
Fluticasona	↑ fluticasona ↓ cortisol	↑ fluticasona ↓ cortisol	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado, sobre todo durante periodos prolongados ^{9,15,16,17,18}
Fosamprenavir/r	↓ fosamprenavir ²² ↓ TVR ²²	-	P	E	Desconocido	Uso concomitante no recomendado ^{9,15,17}
Halofantrina	-	↑ halofantrina	C	T	Inhibición CYP3A/5	Uso concomitante contraindicado ¹⁰
Hipérico	↓ TVR	↓ BOC	C	T	Inducción del CYP3A	Uso concomitante contraindicado ^{9,15,16,17,18}
Inhibidores de la tirosina quinasa	-	↑ inhibidores de la tirosin quinasa	C	T	Inhibición CYP3A/5	Uso concomitante contraindicado ¹⁰
Itraconazol	↑ itraconazol ↑ TVR	↑ itraconazol ↑ BOC	Mod	T	Inhibición del CYP3A4 por ambas drogas	Monitorizar posibles EA de itraconazol. La dosis de itraconazol no debe exceder 200 mg/día ^{9,10,15,16,17,18}
Ketoconazol	↑ ketoconazol ²³ ↑ TVR ²³	↑ ketoconazol ²⁰ ↑ BOC ²⁰	Mod	E	Inhibición del CYP3A4 por ambas drogas	Monitorizar posibles EA del ketoconazol (prolongación del intervalo QT). La dosis de ketoconazol no debe exceder 200 mg/día ^{9,10,15,16,17,18}

Tabla 1. Interacciones entre los VHC-IPS y otros fármacos (cont.)

	Telaprevir	Boceprevir	Severidad	D	Mecanismo	Comentarios
Lidocaína (IV)	↑ lidocaína	-	P	T	Inhibición del CYP3A	Monitorizar posibles EA de lidocaína ^{9,15,16,17}
Lopinavir/r	↓ TVR ²²	-	P	E	Desconocido	Uso concomitante no recomendado ^{9,15,16,17}
Lovastatina	↑ lovastatina	↑ lovastatina	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado por posibles EA de lovastatina (miopatía y rabdomiolisis) ^{17,18}
Lumefantrina	-	↑ lumefantrina	C	T	Inhibición CYP3A/5	Uso concomitante contraindicado ¹⁰
Metadona	↓ metadona ³²	↑ metadona	Mod	TVR: E BOC: T	Interferencia CYP3A ¹⁵ Desplazamiento de metadona de proteínas plasmáticas ⁹	No se recomienda ajuste de dosis inicial de metadona; monitorización y consiguiente ajuste de dosis puede ser necesario ^{9,10,15,16,17,18}
Metilprednisolona	↑ metilprednisolona	-	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado por posibles EA de metilprednisolona ^{15,16,17}
Midazolam	↑ midazolam ³⁰	↑ midazolam ²⁰	C	TVR: E BOC: Prob	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante contraindicado (oral). Si fuese necesario el uso de midazolam IV, monitorizar posibles EA (excesiva sedación, confusión, depresión respiratoria); considerar reducción de dosis de midazolam si se administra más de una dosis diaria ^{9,10,15,16,17,18}
Nicardipino	↑ nicardipino	↑ nicardipino	Mod	T	Inhibición del CYP3A4 y/o efecto en el transporte de la P-gp ⁹	Monitorizar posibles EA del bloqueante de los canales de calcio (cefalea, mareos, edema periférico, taquicardia) ^{9,15,16,17,18}
Nifedipino	↑ nifedipino	↑ nifedipino				
Nisoldipino	↑ nisoldipino	-				
Pimozida	↑ pimozida		C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado por posibles EA de pimozida (arritmias) ^{9,10,16,17,18}
Posaconazol	↑ posaconazol ↑ TVR	↑ posaconazol ↑ BOC	TVR: Mod BOC: P	T	Inhibición del CYP3A por ambas drogas y/o inhibición de la P-gp por posaconazol ¹⁵	Monitorizar posibles EA de posaconazol (aumento del intervalo QT y Torsade de Pointes) ^{9,10,15,16,17,18}
Prednisona	↑ prednisona	-	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado por posibles EA de prednisona ^{9,15,16,17}
Propafenona	↑ propafenona	↑ propafenona	P	T	Inhibición del CYP3A4	Monitorizar posibles EA de propafenona (nauseas, mareos, fallo cardiaco, arritmias) ^{15,16,17,18}
Quinidina	↑ quinidina	↑ quinidina	TVR: C ⁹ /P ¹⁵ BOC: P ¹⁵	T	Inhibición del CYP3A4	TVR: Uso concomitante contraindicado (EMA) ^{9,16} . Monitorizar posibles EA de quinidina (diarrea, nauseas, vómitos, ardor de estómago/esofagitis, arritmias) (FDA) ^{15,16,17} BOC: Precaución, monitorizar posibles EA de quinidina (diarrea, nauseas, vómitos, ardor de estómago/esofagitis, arritmias) ^{10,15,16,18}
Rifabutina	↑ rifabutina ↓ TVR	↑ rifabutina ↓ BOC	P	T	Inducción por rifabutina e inhibición por VHC-IPs del CYP3A4 ⁹	Uso concomitante no recomendado ^{9,15,16,17}
Rifampicina	↓ TVR ²³ ↑ rifampicina ⁹	↓ BOC	C	E	Inducción por rifampicina, inhibición por TVR del CYP3A4 ⁹	Uso concomitante contraindicado ^{9,15,16,17,18} BOC (EMA): Uso concomitante no recomendado ¹⁰
Salmeterol	↑ salmeterol	↑ salmeterol	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado por posibles EA del salmeterol (prolongación del intervalo QT, palpitaciones, taquicardia sinusal) ^{9,15,16,17,18}
Sildenafil	↑ sildenafil	↑ sildenafil	C/P	T	Inhibición del CYP3A	Hipertensión pulmonar: contraindicado el uso concomitante. Disfunción eréctil: no superar 25mg/48h, monitorizar posibles EA del inhibidor FD 5 (hipotensión, alteraciones visuales, síncope, priapismo) ^{9,15,16,17,18}
Simvastatina	↑ simvastatina	↑ simvastatina	C	T	Inhibición del CYP3A	Contraindicado uso concomitante por posibles EA de simvastatina (miopatía y rabdomiolisis) ^{9,15,16,17,18} BOC (EMA): Uso concomitante no recomendado ¹⁰

Tabla 1. Interacciones entre los VHC-IPS y otros fármacos (cont.)

	Telaprevir	Boceprevir	Severidad	D	Mecanismo	Comentarios
Sirolimus	↑ sirolimus	↑ sirolimus	P	T	Inhibición del CYP3A, inhibición del transporte de proteínas ⁹	Monitorizar EA y niveles plasmáticos de sirolimus ^{9,10,15,16,17,18}
Tacrolimus	↑ tacrolimus ^{24,25}	↑ tacrolimus	TVR: P BOC: Mod	Prob T	Inhibición del CYP3A, inhibición del transporte de proteínas ⁹	Inicio TVR: Rápido. Monitorizar niveles plasmáticos y posibles EA de tacrolimus (prolongación del intervalo QT) ^{9,10,15,16,17,18}
Taladafilo	↑ taladafilo	↑ taladafilo	C/P	T	Inhibición del CYP3A	Hipertensión pulmonar: contraindicado el uso concomitante. Disfunción eréctil: no superar 10 mg/72 h, monitorizar posibles EA del inhibidor FD5 (hipotensión, alteraciones visuales, síncope, priapismo) ^{9,15,16,17,18}
Telitromicina	↑ telitromicina ↑ TVR	-	Mod	T	Inhibición del CYP3A4 por ambas drogas	Monitorizar posibles EA de telitromicina (prolongación del intervalo QT) ^{9,15,16,17}
Tenofovir	↑ tenofovir ²²	-	P	E	Desconocido ¹⁵ Trasporte por P-gp ⁹	Monitorizar posibles EA de tenofovir ^{9,15,16,17}
Terfenadina	↑ terfenadina	-	C	T	Inhibición del CYP3A	Uso concomitante contraindicado ⁹
Trazodona	↑ trazodona	↑ trazodona	Mod	T	Inhibición del CYP3A4	Monitorizar posibles EA de trazodona (mareos, hipotensión, síncope) y considerar reducir la dosis de trazodona ^{9,15,16,17,18}
Triazolam	↑ triazolam	↑ triazolam	C	T	Inhibición del CYP3A	Contraindicado por posibles EA de triazolam (prolongación y aumento de la sedación y depresión respiratoria) ^{9,10,15,16,17,18}
Vardenafilo	↑ vardenafilo	↑ vardenafilo	P	T	Inhibición del CYP3A4	Uso concomitante no recomendado. Si fuese necesario no superar 2,5mg/72h (con TVR) o 2.5mg/24h (con BOC). Monitorizar posibles EA del inhibidor FD5 (hipotensión, alteraciones visuales, síncope, priapismo, prolongación del intervalo QT) ^{9,15,16,17,18}
Verapamilo	↑ verapamilo	-	Mod	T	Desconocido ¹⁵ Inhibición CYP3A y/o efecto P-gp intestinal ⁹	Monitorizar posibles EA de verapamilo ^{9,15,16,17}
Voriconazol	↑↓ voriconazol ↑ TVR	↑ voriconazol ↑ BOC	P	T	TVR: Interferencia en el CYP3A4 por ambos. BOC: Inhibición del CYP3A4 por ambos	Uso concomitante no recomendado. Solo utilizar si el beneficio supera los riesgos monitorizando los EA y eficacia de ambas drogas (prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes) ^{9,10,15,16,17,18}
Warfarina	↑↓ warfarina ³³	↑↓ warfarina	Mod	T	Desconocido ¹⁵ / modulación enzimas metabólicas ⁹	Monitorizar INR, EA y ajustar dosis de warfarina ^{9,15,16,17,18}
Zolpidem	↓ zolpidem ³¹	-	Mod	E	Desconocido	Monitorizar posible pérdida de eficacia, ajustar dosis ^{9,15,16,17}

TVR: Telaprevir/ BOC: Boceprevir/ D: documentación/ ↑: aumento de las concentraciones plasmáticas/ ↓: disminución de las concentraciones plasmáticas/ EA: efectos adversos/ IP: inhibidor de la proteasa/ C: Contraindicado/ P: principal/ Mod: Moderada/ E: Establecida/ Prob: probable/ T: Teórica/ IV: intravenoso/IR: insuficiencia renal/ IH: insuficiencia hepática/ FD5: Fosfodiesterasa 5/FDA: Food and Drug Administration /EMA: European Medicines Agency

Interacciones relacionadas con la inhibición, inducción o interferencia en la función del CYP3A4

Interacción entre VHC-IPs e inhibidores y/o inductores del CYP3A4

• **Fármacos antirretrovirales empleados para la infección por el VIH:** Un ensayo preclínico que combina pruebas in vitro (en microsomas hepáticos humanos) con pruebas in vivo (en rata) determinó las propiedades farmacocinéticas de telaprevir y boceprevir en presencia de bajas concentraciones de ritonavir. En microsomas hepáticos humanos, el metabolismo de telaprevir y boceprevir fue inhibido en presencia de ritonavir y en el modelo animal provocó un incremento significativo de los niveles plasmáticos de ambos fármacos (se incrementó el área bajo la curva (AUC) unas quince veces y sus concentraciones plasmáticas, después de 8 horas tras la administración, 50 veces)¹⁹.

En humanos en un estudio fase I, la administración de dosis múltiples de boceprevir junto con ritonavir provocó una disminución del AUC del boceprevir en un 19%²⁰. En otro estudio abierto, randomizado con grupos paralelos, a tres grupos de seis voluntarios sanos se les administró telaprevir y ritonavir (250/100 mg o 750/100 mg cada 12 horas durante 14 días) o telaprevir solo (750 mg cada 8 horas durante 14 días). El AUC de telaprevir administrado junto con ritonavir fue un 59-74% menor con la dosis de telaprevir 250 mg y un 15-32% menor con la dosis de 750 mg, tomando como referencia telaprevir sin ritonavir²¹.

Otros tres ensayos clínicos randomizados y cruzados fueron realizados en voluntarios VIH y VHC negativos. En dos estudios, los voluntarios recibieron dos tratamientos, 750 mg/8 h de telaprevir durante 10 días, seguidos de un periodo de lavado y, Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día, darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces

al día, fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día o lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 20 días con telaprevir 750 mg/8 h a partir del día 11, o viceversa. Los resultados revelaron una disminución del AUC y Cmin del telaprevir en todos los casos, y un aumento los parámetros farmacocinéticos, AUC y Cmin, de atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir y su disminución en el caso del darunavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir. En el tercer estudio, veinte voluntarios comenzaron con dosis de telaprevir de 750 mg/8 h durante 7 días seguidos de efavirenz/tenofovir 600/300 mg una vez al día durante 7 días después del periodo de lavado. Posteriormente, los voluntarios recibieron telaprevir 1.125 mg/8 h más efavirenz/tenofovir a las mismas dosis durante 7 días, y 1.500 mg/12 h de telaprevir y efavirenz/tenofovir durante 7 días más tras el periodo de lavado correspondiente. En este caso se produjo una disminución de los parámetros farmacocinéticos del telaprevir y efavirenz, y un aumento de los del tenofovir (tabla 2)²².

Existe otro estudio con veintiocho voluntarios donde se evaluó la modificación de los parámetros farmacocinéticos de telaprevir 750 mg/8 h con efavirenz 600 mg administrado en cuatro tomas. La coadministración resultó en una disminución del 9% en el Cmax, 47% en el Cmin y del 26% en el AUC del telaprevir²³.

• **Rifampicina (inductor potente del CYP3A):** Un estudio en dieciséis voluntarios evaluó el efecto de múltiples dosis de rifampicina (600 mg al día) con una dosis única de telaprevir (750 mg). La coadministración provocó una disminución del AUC del telaprevir en un 92% y de su Cmax en un 86%²³.

• **Ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A):** Existen dos estudios con voluntarios sanos donde se evaluó el efecto de una dosis única de 400 mg de ketoconazol con dosis únicas de telaprevir (en 17 voluntarios)

Tabla 2. Modificación de los parámetros farmacocinéticos de telaprevir y antirretrovirales tras su coadministración

	Antirretroviral	TVR AUC	TVR Cmin	ARV AUC	ARV Cmin
Telaprevir	ATZ/r	↓ 20%	↓ 15%	↑ 17%	↑ 85%
750 mg/8 h	DRV/r	↓ 35%	↓ 32%	↓ 40%	↓ 42%
	FAPV/r	↓ 32%	↓ 30%	↓ 47%	↓ 56%
	LPV/r	↓ 54%	↓ 52%	↑ 6%	↑ 14%
Telaprevir	EFV	↓ 18%	↓ 25%	↓ 18%	↓ 10%
	1125 mg/8h	TDF		↑ 10%	↑ 17%
Telaprevir	EFV	↓ 20%	↓ 48%	↓ 15%	↓ 11%
	1500 mg/12h	TDF		↑ 10%	↑ 6%

TVR: telaprevir. ATZ/r: atazanavir/ritonavir. DRV/r: darunavir/ritonavir. FAPV/r: fosamprenavir/ritonavir. LPV/r: lopinavir/ritonavir. EFV: efavirenz. TDF: Tenofovir disoproxil fumarato.

y ketoconazol 400 mg más telaprevir 1.250 mg/8 h (en 89 voluntarios). Tras la coadministración de las dosis únicas de ambos fármacos se produjo un incremento en el C_{max} del telaprevir de un 24% y de su AUC en un 62%. Sin embargo tras dosis múltiples de telaprevir, no hubo una diferencia considerable en las concentraciones plasmáticas de telaprevir²³. La coadministración con boceprevir, se evaluó en un ensayo en fase I, con dosis múltiples de boceprevir, donde se produjo un incremento del AUC del IP en un 131%²⁰.

- **Claritromicina (inhibidor potente del CYP3A4):**

En un ensayo de fase I en voluntarios sanos, claritromicina incrementó el AUC del boceprevir en un 21% y su C_{max} en un 36%²⁰.

Interacción entre VHC-IPs y sustratos del CYP3A

- **Ciclosporina y tacrolimus:** Se halló un ensayo en fase I abierto, donde diez voluntarios sanos recibieron una dosis única de 100 mg de ciclosporina, seguido de un periodo mínimo de 8 días de lavado. Telaprevir fue administrado a dosis de 750 mg/8 h durante 11 días y ciclosporina fue coadministrado en una dosis única de 10 mg el día 1 y 8. Un segundo grupo de otros diez sujetos recibieron una dosis única de 2 mg de tacrolimus, seguido de un periodo de lavado de al menos 14 días, tras los cuales se administró telaprevir 750 mg/8 h durante 13 días y una dosis única de tacrolimus 0,5 mg el día 8. La coadministración con telaprevir incrementó el AUC de ciclosporina 4,6 veces y su semivida de eliminación de 12 a 42 horas; no encontrándose diferencias entre los parámetros farmacocinéticos entre el día 1 y tras alcanzar el estado estacionario (día 8). En el caso del tacrolimus su AUC aumentó unas setenta veces y su semivida de eliminación alrededor de cinco veces (de 40,7 horas a 196 horas)^{24,25}.

- **Estrógenos y progestágenos:** En un estudio en fase I, abierto y no randomizado con veinticuatro mujeres sanas, se evaluó el efecto de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de telaprevir 750 mg/8 h y de etinilestradiol/noretisterona 0,035/0,5 mg durante al menos tres meses. El estudio incluía un ciclo 1 donde la contracepción oral se administró durante 21 días, seguido de 7 días de descanso; un segundo ciclo donde la contracepción oral se administró junto con telaprevir durante 21 días seguidos de 7 días de descanso y por último un periodo de seguimiento. Cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos con y sin telaprevir se redujo el AUC del etinilestradiol un 28%, C_{max} un 26% y C_{min} un 37%. Los parámetros farmacocinéticos de noretisterona no se vieron alterados de forma significativa²⁶.

Otro estudio fase I con boceprevir en dosis múltiples más etinilestradiol y drospirenona, provocó una disminución del AUC del estrógeno en un 24% (no así su

C_{max}) y un incremento del AUC y C_{max} de la drospirenona en un 99% y 57% respectivamente (con el consiguiente riesgo de hiperkalemia), sin producirse cambios farmacocinéticos en el boceprevir²⁰.

- **Amlodipino y atorvastatina:** En un ensayo, abierto y no randomizado, con veintiún voluntarios sanos se pretendió determinar el efecto de telaprevir en la farmacocinética de un bloqueante de los canales de calcio y una estatina. Para ello se administró una dosis única de una coformulación de amlodipino 5 mg/atorvastatina 20 mg en el día 1, y de telaprevir 750 mg/8 h entre los días 11 y 26 más otra dosis única de amlodipino/atorvastatina el día 17. Los resultados fueron un aumento del 27% y 179% en el C_{max} y AUC de amlodipino respectivamente y, un aumento del C_{max} y del AUC en 10,6 veces y 7,88 veces de atorvastatina respectivamente^{27,28}.

- **Escitalopram:** Un estudio abierto, randomizado, cruzado con dieciséis voluntarios VHC negativo, se administró en dos sesiones separadas al menos de 14 días, escitalopram 10 mg dosis única (tratamiento A), y tras el periodo de lavado telaprevir 750 mg/8 h durante 14 días junto con escitalopram 10 mg en dosis única el día 8 y 14 (tratamiento B). La coadministración con escitalopram no influyó en los parámetros farmacocinéticos de telaprevir, en cambio los parámetros farmacocinéticos de escitalopram disminuyeron (C_{min} en un 42%, C_{max} en un 30% y el AUC en un 35%)²⁹.

- **Derivados benzodiazepínicos (midazolam y alprazolam) y zolpidem:** En un estudio abierto, con veinticuatro voluntarios sanos, se administró una dosis intravenosa de 0,5 mg de midazolam y 2 mg oral como control y en combinación con dosis múltiples de telaprevir 750 mg/8 h. En presencia de telaprevir el midazolam intravenoso aumentó su AUC 3,4 veces, y el midazolam oral aumentó su C_{max} 2,86 veces y su AUC casi nueve veces³⁰. Cuando en otro ensayo con voluntarios sanos se administró junto con boceprevir en estado estacionario, se incrementó el C_{max} del midazolam en un 177% y el AUC en 430%²⁰.

En un estudio abierto con dos grupos de veinte voluntarios cada uno, se administró una dosis única de zolpidem 5 mg sola y en combinación con dosis única de telaprevir 750 mg y telaprevir 750 mg/8 h. El otro grupo recibió una dosis única de alprazolam 0,5 mg aislada y en combinación con dosis múltiples de telaprevir 750 mg/8 h. Los resultados con el zolpidem fueron diferentes cuando se compararon los parámetros farmacocinéticos con la dosis única de telaprevir y el telaprevir en estado estacionario, no encontrándose prácticamente diferencias tras la dosis única y en cambio con una disminución del AUC de un 48% y del C_{max} de un 47% del zolpidem. Además su semivida de eliminación se vio reducida de 4,32 horas a 3,37 horas tras dosis múltiples

de telaprevir. La administración con alprazolam, reveló un aumento del AUC en un 35% y su semivida de eliminación se incrementó desde 13,4 a 18,7 horas en presencia de telaprevir³¹.

- **Metadona:** En un estudio con voluntarios VHC negativo en tratamiento con metadona, la coadministración con telaprevir 750 mg/8 h durante 7 días produjo una reducción del C_{min} del 31%, C_{max} 21% y del AUC del 21% de la R-metadona (forma activa), sin producir síndrome de abstinencia. La C_{min} de la forma R de la metadona no unida a proteínas plasmáticas no se vio afectada de forma significativa por el telaprevir³².

Interacciones relacionadas con la inhibición e interferencia de la glicoproteína P (P-gp)

- **Digoxina (sustrato de la P-gp):** Un estudio en fase I, con 24 voluntarios sanos, determinó que la administración de telaprevir en dosis múltiples (750 mg/8 h) junto con digoxina 0,5 mg oral en dosis única provocó un incremento del C_{max} en un 50% y AUC en un 85% de la digoxina, sin alteración en su aclaramiento renal³⁰.

Interacciones relacionadas con inhibidores de la aldo-ceto reductasa (AKR)

- **Diflunisal e ibuprofeno (inhibidores de la AKR):** En un ensayo de interacción farmacológica en fase I con dosis múltiples de boceprevir junto con diflunisal e ibuprofeno, no se observó un aumento significativo en el AUC del boceprevir²⁰.

Interacciones relacionadas con el desplazamiento o unión a proteínas plasmáticas

- **Warfarina (fármaco con alta unión a proteínas plasmáticas):** Un estudio in vitro en plasma humano evaluó el efecto del telaprevir en varias concentraciones con warfarina unida a proteínas plasmáticas. La unión de la warfarina a proteínas plasmáticas fue de un 98%, porcentaje que no se vio modificado por la presencia de telaprevir. En cambio la fracción libre de telaprevir se vio incrementada en un 30% con la presencia de warfarina, cuando existían concentraciones bajas de telaprevir, no así con concentraciones altas de dicho IP³³.

Interacciones relacionadas con la disminución del pH gástrico por fármacos

- **Esomeprazol:** En un estudio abierto, randomizado, cruzado con 24 voluntarios VHC negativos, se administró, con un periodo de lavado de al menos 7 días entre tratamientos, una dosis única de telaprevir de 750 mg (tratamiento A) y esomeprazol 40 mg durante 6 días más una dosis única de telaprevir (750 mg) el día 6 (tratamiento B).

La coadministración con esomeprazol no influyó en los parámetros farmacocinéticos del telaprevir de forma importante³⁴.

Discusión

Como es lógico en nuevos medicamentos, no existe una evidencia claramente establecida para poder determinar la relevancia clínica de las interacciones entre los nuevos VHC-IPs y otros medicamentos. Principalmente existen algunos ensayos en fase I con voluntarios sanos que establecen la alteración de parámetros farmacocinéticos al combinar los IPs con algunos medicamentos representativos (potentes inductores, potentes inhibidores, fármacos con alta unión a proteínas plasmáticas, etc.). La mayoría de estos ensayos no están aun publicados en revistas científicas, sino que se encuentran como comunicaciones a congresos, lo que hace difícil un análisis completo de los mismos. Además, en los ensayos clínicos en fase II y fase III no se hace mención alguna sobre el posible riesgo de interacciones. Asimismo se desconoce como se alterarán exactamente los parámetros farmacocinéticos de estos IPs en pacientes con otras comorbilidades, con cirrosis descompensada o con las alteraciones propias de la infección por el VHC en sus diferentes estadios. Una aproximación de esta última situación se realizó en un estudio en fase I donde se observó una reducción de la exposición de telaprevir en un 40-50% en pacientes con alteraciones hepáticas moderadas, no así con alteraciones leves, y con unos niveles de albúmina significativamente menores que en voluntarios sanos, observándose por ello una correlación positiva entre los niveles de albúmina y los niveles de telaprevir³⁵.

Las interacciones entre los IPs y muchos otros fármacos, pueden llegar a ser importantes debido a que el tipo de pacientes al que van dirigidos estos VHC-IPs pueden tener otras comorbilidades, que hacen que el número de medicamentos que se coadministran puede ser alto, aumentando con ello el riesgo de efectos adversos. Un ejemplo de ello es la coinfección VHC y VIH, que afecta a un 25-30% de los pacientes VIH³⁶ o la utilización de inmunosupresores, en pacientes VHC positivos, para evitar el rechazo tras el trasplante hepático, ya que la recurrencia del VHC ocurre en un 100% de los pacientes trasplantados donde no se erradicó el virus anteriormente.

Una de las interacciones más estudiada, es la relativa a los Citocromos P 450, una familia de enzimas oxidativas metabolizadoras de fármacos que se expresan tanto en hígado como en intestino. Una de las isoenzimas más importantes de este grupo el CYP3A4, es la isoforma más abundante en humanos, metabolizando casi la mitad de los medicamentos utilizados. Aunque tiene una actividad catalítica selectiva, el CYP3A4 tiene una amplia capacidad para el metabolismo oxidativo y puede biotransformar una variedad de sustratos estructuralmente diversos³⁷. A falta de estudios con todos los medicamentos

que son sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4 se presupone el efecto de algunos de ellos al administrarse concomitantemente con los VHC-IPs, que se metabolizan y son potentes inhibidores de dicha isoenzima.

Como norma general, los fármacos inhibidores reducen la actividad de la enzima y dan lugar a un aumento de la concentración del fármaco con el consiguiente riesgo de reacciones adversas; en cambio los inductores aumentan la actividad del sistema enzimático, reduciendo la concentración del fármaco activo y por tanto su eficacia. A pesar de ello, telaprevir o boceprevir, no se han comportado siempre de la manera esperada. Es el caso de su interacción con el ritonavir, potente inhibidor del CYP3A4, donde un estudio preclínico en microsomas hepáticos y en ratas, sugería que estos nuevos IPs tienen una similitud estructural con los IPs usados en el tratamiento de la infección por el VIH (VIH-IPs) y podrían por tanto compartir una ruta metabólica común debido a que el metabolismo de telaprevir y boceprevir fue inhibido en presencia de bajas concentraciones de ritonavir^{19,38}. En cambio, cuando se coadministraron en voluntarios sanos la administración de ritonavir junto con los IPs no produjo el efecto potenciador del ritonavir que se esperaba. La coadministración de los VIH-IPs potenciados, sustratos e inhibidores del CYP3A, provocaron, al contrario de lo que cabría esperar, una disminución del AUC y C_{min} de telaprevir. Además se produjo un aumento de los parámetros farmacocinéticos de atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir y una disminución en el caso de darunavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir, por un mecanismo no del todo conocido. Una posible explicación de este efecto puede ser debido a que ritonavir, a pesar de ser un potente inhibidor del CYP3A y CYP2D6, puede comportarse como inductor de otras vías mediadas por otros citocromos o de algunas enzimas de reacciones de fase II (conjugación o síntesis), en especial de la glucuroniltransferasa, lo que puede llevar al fracaso terapéutico de fármacos que se eliminan fundamentalmente por esta vía¹². Algo semejante a lo ocurrido con telaprevir y boceprevir se ha observado en el caso de etinilestradiol, que además de su metabolismo principal a través de los citocromos sufre glucuronidación y sulfatación; en estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, ritonavir inhibió el metabolismo de etinilestradiol, mediado presumiblemente por el CYP3A, pero tras su administración en un ensayo en mujeres sanas se produjo una reducción de sus parámetros farmacocinéticos (reducción de su C_{max} un 32% y de su AUC un 41%)³⁹. En cambio, no se ha demostrado hasta el momento que el metabolismo de estos VHC-IPs esté mediado por otras vías diferentes a las anteriormente citadas, y por tanto se desconoce el papel que podría tener la glucuronidación en su metabolismo⁸.

Esta disminución de los parámetros farmacocinéticos se observa también con la coadministración de los VHC-IPs y estrógenos, a pesar de ser sustratos del CYP3A4. La importancia de la disminución de la concentración, y por

tanto de la protección contraceptiva del etinilestradiol, radica en que dichos IPs se administran junto con ribavirina, un medicamento con un importante potencial teratogénico y/o embriotóxico. En todas las especies animales en las que se han realizado estudios, ribavirina es embriotóxica o teratogénica, o ambas, a dosis muy por debajo de la dosis humana recomendada. Se han evidenciado malformaciones de cráneo, paladar, ojos, maxilar, miembros, esqueleto y tracto gastrointestinal. La incidencia y la importancia de los efectos teratogénicos aumentaron con la elevación de la dosis del fármaco, reduciendo además la supervivencia de los fetos y de las crías⁴⁰. Por ello, cuando se coadministran ambos tratamientos, se recomienda que dicha anticoncepción hormonal sistémica deba ser aumentada por dos formas alternativas de anticonceptivos eficaces que pueden incluir dispositivos intrauterinos y métodos barrera durante el tratamiento y tras la suspensión, siendo la recomendación según las fichas técnicas de la FDA de 6 meses tras la suspensión^{17,18} y de 2 meses según la EMA⁹.

Asimismo se ha observado un aumento del aclaramiento de metadona tras la administración conjunta con telaprevir. El metabolismo y aclaramiento de la metadona se atribuye principalmente al CYP3A4, basado en una extrapolación de estudios de metabolismo *in vitro*. Además es sustrato del la P-gp, teniendo gran influencia en la absorción, el acceso al cerebro, etc. aunque su papel en la disposición de la metadona y sus efectos clínicos es pobremente entendido. En general el aclaramiento de metadona disminuye con medicamentos que inhiben la actividad de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 como el ketoconazol⁴¹. A pesar de ello, existen situaciones con algunos inhibidores del CYP3A4 que provocan un incremento paradójico de la eliminación de metadona a pesar de la inhibición del citocromo, como ocurre con el estudio analizado con telaprevir. Además, no se conoce exactamente el motivo de la ausencia de síndrome de abstinencia a pesar de la reducción de las concentraciones plasmáticas de metadona. El mecanismo de esta interacción podría estar relacionado con una inducción de ciertas isoenzimas del citocromo P450 y/o glucuroniltransferasas en el hígado o en la mucosa gastrointestinal, inducción de la P-gp, alteración de la unión a proteínas plasmáticas o un desigual efecto y metabolismo de los isómeros de la metadona⁴². En el estudio analizado, la C_{min} de la forma R de la metadona (forma activa) no unida a proteínas plasmáticas no se vio afectada de forma significativa por el telaprevir, lo que podría explicar en cierta medida esta ausencia de síndrome de abstinencia.

Al igual que con los sustratos anteriormente citados, el estudio de escitalopram junto con telaprevir produjo una disminución de los parámetros farmacocinéticos de escitalopram. Es muy frecuente durante el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina efectos sobre el SNC, en particular depresión, ideas e intento de suicidio incluso después de la interrupción del tratamiento (se han ob-

servado sobre todo durante el periodo de seguimiento de seis meses). Algunos estudios han demostrado que antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser útiles en la disminución de la depresión inducida por interferón⁴³. La coadministración con antidepresivos, como citalopram o escitalopram podría llegar a ser frecuente, por lo que la interacción y por tanto, la disminución de las concentraciones plasmáticas del antidepresivo puede afectar a su efectividad en la práctica clínica.

Por otro lado, ciclosporina y tacrolimus, inmunosupresores que se utilizan frecuentemente en los trasplantes hepáticos, son sustratos del CYP3A y P-gp. La magnitud de la interacción, que se ha estudiado con telaprevir y se presupone con boceprevir, podría ser similar a la interacción entre los VIH-IPs potenciados, donde la dosis y la frecuencia de los inmunosupresores es ajustada en función de los niveles plasmáticos^{24,25}. A pesar de ello, el VHC provoca cambios en la función hepática, como la inhibición de los citocromos mitocondriales, por lo que el efecto de la coadministración podría ser variable durante el curso de la terapia antiviral⁴⁴.

Otra de las interacciones más importantes entre fármacos, es la relativa a la glicoproteína-P (P-gp). Esta proteína es una «bomba» que se halla en las membranas de ciertas células que puede impulsar metabolitos y fármacos al exterior de las células y ejercer una considerable influencia sobre el grado de absorción (intestinal) o eliminación (por orina y bilis) de los fármacos⁴⁵. Telaprevir y boceprevir son sustratos *in vitro* de la P-gp, y telaprevir es también su inhibidor. Existe la posibilidad de que los inhibidores de este transportador aumenten las concentraciones de telaprevir y boceprevir; aunque se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones. Basado en este efecto, telaprevir puede que incremente la exposición de los sustratos de la P-gp por inhibición o saturación del transportador a nivel intestinal, como ocurre en el caso de la digoxina, aunque se cree que la inhibición a nivel sistémico es poco probable³⁰.

Conclusiones

A pesar de las limitaciones de los datos actualmente disponibles, como norma general es recomendable extremar las precauciones del uso de telaprevir y boceprevir cuando se administran con tres grandes grupos de medicamentos: los que son altamente dependientes del CYP3A4 y la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia con acontecimientos adversos graves (midazolam, triazolam, alfuzosina, cisaprida, estatinas, colchicina, pimozida, inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (para el tratamiento de la hipertensión arterial), derivados ergotamínicos, hipérico, etc), los que pudieran reducir significativamente la exposición plasmática de los IPs y disminuir la respuesta antiviral (dexametasona, rifampicina, rifabutina, fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) o aquellos me-

dicamentos que prolongan el intervalo QT (amiodarona, quinidina, metadona y algunos neurolépticos). Por último es imprescindible monitorizar todos los posibles efectos adversos asociados a un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados, y monitorizar niveles plasmáticos de aquellos en los que sea posible. Boceprevir puede administrarse simultáneamente con inhibidores de la AKR y ambos IPs con medicamentos que modifiquen el pH gástrico. Es necesario tener precaución con fármacos que tienen una alta unión a proteínas plasmáticas, porque se desconoce si podrían desplazar los IPs de su lugar de unión e incrementar la fracción libre.

La falta de datos hace que las recomendaciones de los organismos sean en algunos casos diferentes, por ejemplo la amiodarona, carbamazepina, bemipirilo, fenitoína, fenobarbital o quinidina, están contraindicados según las fichas técnicas de la EMA^{9,10} y en cambio se recomienda monitorización y seguimiento clínico según la FDA^{17,18}. O en el caso concreto del boceprevir, su utilización con drospirenona, rifampicina o simvastatina, está contraindicado según la FDA¹⁸ y no según la EMA¹⁰; la alfuzosina, cisaprida o hipérico la FDA los lleva a la tabla de contraindicaciones y la ficha técnica de la EMA no hace ninguna mención sobre estos y en cambio la lumefantrina, halofantrina o los inhibidores de la tirosin quinasa son contraindicados según la ficha técnica del boceprevir en Europa¹⁰ y no se mencionan en la de la FDA.

Al no existir estudios de interacciones entre telaprevir y boceprevir *in vitro* o con voluntarios sanos, no se puede predecir exactamente como se comportarán estos fármacos en pacientes con alteraciones hepáticas por el VHC y/o otras comorbilidades que puedan alterar los parámetros farmacocinéticos de los fármacos, ni se conocen las dosis apropiadas durante la administración conjunta de estos tratamientos en dichas situaciones clínicas. Asimismo, hay que tener en cuenta que la relevancia clínica de una interacción no siempre está directamente relacionada con la alteración de los parámetros farmacocinéticos del fármaco. Además, el desconocimiento del mecanismo de interacción de algunos de los fármacos estudiados, comportándose algunos de ellos de manera diferente a la que cabría esperar, hace difícil el establecer unas recomendaciones precisas. Esta incertidumbre, en algunos casos se irá resolviendo con la utilización de estos nuevos medicamentos en la práctica clínica. En cualquier caso, si conviene tener muy presentes estos aspectos en el seguimiento de la respuesta clínica (eficacia y seguridad), de los pacientes tratados con estos nuevos medicamentos.

Bibliografía

1. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2429-38.
2. NICE technology appraisal guidance 106. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. November 2007. Disponible en: www.nice.org.uk/TA106.

3. Jang JY, Chung RT. New treatments for chronic hepatitis C. *Korean J Hepatol.* 2010;16:263-77.
4. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827-38.
5. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-50.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011;364:2405-16.
7. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376:705-16.
8. Ghosal A, Yuan Y, Tong W, Su AD, Gu C, Chowdhury SK, et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:510-21.
9. Ficha técnica Incivo® (telaprevir) (EMA). [citado 3-10-2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf
10. Ficha técnica Victrelis® (boceprevir) (EMA). [citado 29-09-2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf
11. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* 2010;125:230-48.
12. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aproximación para establecer y evaluar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc).* 2007;129:27-35.
13. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41:674-80.
14. Rodríguez Terol A, Santos Ramos B, Caraballo Camacho M, Ollero Baturon M. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas. *Med Clin (Barc).* 2008;130:119.
15. Thomson Healthcare. Micromedex: DRUG-REAX. [citado 1-08-2011]. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
16. Hep-druginteractions.org. University of Liverpool. [citado 25-11-2011]. Disponible en: <http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx>
17. Product Monograph Incivek® (telaprevir) (FDA). [citado 15-07-2011]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/201917lbl.pdf
18. Product Monograph Victrelis® (boceprevir) (FDA). [citado 15-07-2011]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202258lbl.pdf
19. Kempf DJ, Klein C, Chen HJ, Klein LL, Yeung C, Randolph JT, et al. Pharmacokinetic enhancement of the hepatitis C virus protease inhibitors VX-950 and SCH 503034 by co-dosing with ritonavir. *Antivir Chem Chemother.* 2007;18:163-7.
20. Kasserra C, Hughes E, Treitel M, et al. Clinical pharmacology of boceprevir: metabolism, excretion, and drug-drug interactions [abstract 118]. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 27-Mar 2, 2011, Boston, USA.
21. Garg V, Luo X, McNair L, et al. Low-dose ritonavir and the pharmacokinetics of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir in healthy volunteers [abstract 629]. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 27-Mar 2, 2011, Boston, USA.
22. Van Heeswijk RPG, Vandevoorde A, Boogaerts G, et al. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers [abstract 119]. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 27-Mar 2, 2011, Boston, USA.
23. Garg V, Chandorkar G, Yang Y, et al. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir [abstract PK_13]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
24. Garg V, van Heeswijk R, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology.* 2011;54:20-7.
25. Garg V, Van Heeswijk RPG, Lee JE, et al. Significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on cyclosporine and tacrolimus pharmacokinetics [abstract PK_16]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
26. Garg V, Yang Y, Smith F, et al. The pharmacokinetic interaction between an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone and telaprevir [abstract PK_17]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
27. Lee JE, van Heeswijk R, Alves K, Smith F, Garg V. Effect of the hepatitis C virus protease inhibitor telaprevir on the pharmacokinetics of amlodipine and atorvastatin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4569-74.
28. Lee JE, Van Heeswijk RPG, Alves K, et al. The pharmacokinetic interaction between amlodipine or atorvastatin and the HCV protease inhibitor telaprevir [abstract PK_14]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
29. Van Heeswijk RPG, Boogaerts G, De Paepe E, Van Solingen-Ristea R, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic (PK) interaction between escitalopram and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract 12]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 23-24, 2010, Boston, USA.
30. Garg V, Chandorkar G, Smith F, et al. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin [abstract PK_12]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
31. Luo X, Van Heeswijk RPG, Alves K, et al. The effect of telaprevir on the pharmacokinetics of alprazolam and zolpidem in healthy volunteers [abstract PK_11]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
32. Van Heeswijk RPG, Vandevoorde A, Verboven P, et al. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract PK_18]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
33. Chakilam A, Chavan A, Smith G, et al. Telaprevir binding to isolated human plasma proteins and protein binding displacement interactions between telaprevir and ritonavir or warfarin [abstract PK_20]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
34. Van Heeswijk RPG, Boogaerts G, De Paepe E, De Backer K, Garg V, Beumont M. The pharmacokinetic (PK) interaction between esomeprazole and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir [abstract 11]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 23-24, 2010, Boston, USA.
35. Adiwijaya B, Chandorkar G, van Heeswijk R, McNair L, Kwo PY, Gordon S, et al. Effect of Mild and Moderate Hepatic Impairment on Telaprevir Pharmacokinetics [abstract PK_1]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy, June 22-23, 2011, Cambridge, MA.
36. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 1:6-9.
37. Sevrioukova IF, Poulos TL. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:18422-7.
38. Seden K, Back D, Khoo S. New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interaction with antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1079-85.

39. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;46:111-6.
40. Ficha técnica Rebetol® (ribavirina) (EMA). [citado el 1 agosto de 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000246/WC500048210.pdf
41. Ficha técnica Metasedin® (metadona) (EMA). [citado el 1 agosto de 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62423&formato=pdf&formulario=FICHAS>
42. Clarke S, Mulcahy F, Bergin C, Reynolds H, Boyle N, Barry M, et al. Absence of opioid withdrawal symptoms in patients receiving methadone and the protease inhibitor lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1143-5.
43. Martín-Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:257-65.
44. Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents-a potentially lethal cocktail. *Hepatology*. 2011;54:3-5.
45. Stockley I, editor. *Stockley Interacciones farmacológicas*. 1ª ed. Barcelona: Pharma Editores, SL;2004.