



CARTAS CIENTÍFICAS

Tratamiento antiviral con sofosbuvir en pacientes con hepatitis C e insuficiencia renal severa



Sofosbuvir antiviral therapy in HCV patients with severe renal failure

En la actualidad disponemos de fármacos antivirales para el tratamiento de la hepatitis crónica C que consiguen unas altas tasas de curación, sin embargo, el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) continúa siendo un problema, ya que se disponen de pocos datos de seguridad del uso de los nuevos fármacos en estos pacientes¹.

Sofosbuvir es un inhibidor pan-genotípico de la polimerasa dependiente de la subunidad NS5B del ARN viral, esencial para la replicación del VHC. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico cuyo principal metabolito (> 90%) es el GS-331007². A diferencia de los pacientes con una función renal normal, el área bajo la curva de sofosbuvir es un 171% mayor en los pacientes con ERC severa y un 451% más alta el de GS-331007 que es de excreción renal^{1,2}.

Presentamos los datos de 4 pacientes con ERC severa y hepatitis C, que fueron tratados en nuestra sección con diferentes pautas antivirales que contenían sofosbuvir (tablas 1 y 2). Los 2 primeros se trataban de pacientes con ERC severa con aclaramiento de creatinina (ClCr) inferior a 30 ml/min, uno de ellos en programa de hemodiálisis peritoneal y en lista de trasplante hepatorenal, la otra era una paciente con ERC asociada a crioglobulinemia. Estos 2 pacientes habían presentado descompensación hidrópica y estaban en tratamiento diurético. Recibieron tratamiento por uso compasivo con sofosbuvir+daclatasvir durante 24 semanas, con desaparición de la ascitis y mejoría clínica. La tercera paciente tenía una ERC con ClCr de 30 ml/min y recibió 12 semanas de tratamiento con simeprevir+sofosbuvir, con elevación de la cifra de creatinina durante el tratamiento y con clara mejoría al finalizar el mismo. El último paciente presentaba ERC por nefropatía diabética con ClCr de 33 ml/min, y recibió 12 semanas de tratamiento con sofosbuvir+ledipasvir con elevación de la cifra de creatinina, que volvió cifras próximas a las basales al finalizar el tratamiento. Todos los pacientes tuvieron buena tolerancia al tratamiento, sin efectos adversos reseñables. No se asoció ribavirina en ninguno de los casos y los 4 alcanzaron respuesta viral sostenida en la semana 12 y 24 tras tratamiento.

Los nuevos fármacos antivirales orales frente al virus de la hepatitis C consiguen una alta tasa de curación y tienen pocos efectos secundarios. Aun así, hay grupos de pacientes donde todavía no se ha evaluado cual puede ser el tratamiento más adecuado, como es el caso de los pacientes con ERC severa con ClCr menor 30 ml/min. Las guías actuales^{3,4} siguen recomendando en estos pacientes el uso de interferón pegilado con bajas dosis de ribavirina en los genotipos 2, 3, 5 o 6. En el genotipo 1 o 4 recomiendan usar la triple terapia con dasabuvir+paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, pero la alta tasa de interacciones de estos fármacos, unido a la polimedicación de los enfermos con ERC terminal, hacen difícil su aplicabilidad en muchos casos. Otros fármacos recomendados en estos pacientes serían simeprevir y daclatasvir que en algún grupo de pacientes seleccionados podrían darse en combinación, aunque esta es una asociación que no está recogida en las guías actuales. En un futuro próximo la combinación de grazoprevir/elbasvir puede ser la pauta de elección en este tipo de pacientes, ya que ha demostrado unas altas tasas de eficacia en pacientes con ERC^{1,5}.

El sofosbuvir es un inhibidor NS5B de la polimerasa con actividad antiviral pangenotípica, que presenta una eliminación renal de su principal metabolito el GS-331007^{1,2}. En los pacientes con ERC los niveles en sangre del metabolito se incrementan notablemente. Aunque, hasta el momento no se ha podido demostrar una posible toxicidad de este metabolito, se recomienda la no utilización del sofosbuvir en aquellos pacientes con un ClCr inferior a 30 ml/min¹⁻⁴.

Existen pocas series de casos de pacientes con ERC severa tratados con sofosbuvir. En el congreso anual de la AASLD-2014 se presentó una serie de pacientes con ERC severa tratados con 200 mg de sofosbuvir al día más ribavirina, con buena tolerancia, pero con baja tasa de respuesta sostenida, no recomendándose esta dosis por ser subóptima⁶. Recientemente se han publicado, en el congreso anual de la AASLD-2015, pequeñas series de pacientes con ERC con ClCr < 30 ml/min tratados con combinaciones de antivirales, incluyendo en la pauta sofosbuvir a dosis de 400 mg/día. En ningún caso se encontraron efectos adversos de deterioro de la función renal, con altas tasas de curación y buena tolerancia por parte de los pacientes⁷⁻⁹.

Al igual que lo publicado por otros autores, en todos nuestros casos el tratamiento fue muy bien tolerado, sin presentar efectos secundarios y con una rápida mejoría clínica subjetiva de todos los pacientes. Aunque presentaron un leve aumento de la cifra de creatinina durante el tratamiento, no se modificó la dosis de ninguno de los fármacos

Tabla 1 Características de los pacientes

	Sexo/edad	Genotipo/carga	Grado fibrosis	Tratamiento previo	Tratamiento actual	RVR	RVS 12
Paciente 1	Varón 54 años	1a 1.714.067 UI/ml	F4	Naïve	SOF + DCL 24 semanas	Sí	Sí
Paciente 2	Mujer 70 años	3a 257.000 UI/ml	F4	Null-responder INF + RBV	SOF + DCL 24 semanas	Sí	Sí
Paciente 3	Mujer 78 años	1b 191.649 UI/ml	F4	Null-responder INF + RBV	SOF + SIM 12 semanas	No	Sí
Paciente 4	Varón 62 años	1b 508.122 UI/ml	F3	Recidivante INF + RBV	SOF + LDV 12 semanas	Sí	Sí

DCL: daclatasvir 60 mg/día; INF: interferón; LDV: ledipasvir 90 mg/día; RBV: ribavirina; RVR: respuesta viral rápida en semana 4 de tratamiento; RVS 12: respuesta viral sostenida en semana 12 tras tratamiento; SIM: simeprevir 150 mg/día; SOF: sofosbuvir 400 mg/día.

Tabla 2 Creatinina y aclaramiento de creatinina durante el tratamiento

	Basal	Semana 2	Semana 4	Semana 8	Semana 12	Semana 24	RVS 12
Paciente 1	Cr: 3,16 ClCr: 23,97	Cr: 4,17 ClCr: 15,04	Cr: 3,44 ClCr: 18,76	Cr: 3,61 ClCr: 17,77	Cr: 3,58 ClCr: 17,94	Cr: 3,42 ClCr: 18,91	Cr: 2,47 ClCr: 27,53
Paciente 2	Cr: 2,41 ClCr: 19,8	Cr: 2,56 ClCr: 18,53	Cr: 2,34 ClCr: 20,55	Cr: 2,47 ClCr: 19,31	Cr: 2,6 ClCr: 18,2	Cr: 2,4 ClCr: 19,96	Cr: 1,96 ClCr: 25,21
Paciente 3	Cr: 1,63 ClCr: 30	Cr: 1,87 ClCr: 26,04	Cr: 1,62 ClCr: 30,73	Cr: 1,5 ClCr: 33,58	Cr: 1,63 ClCr: 30,51	—	Cr: 1,15 ClCr: 45,64
Paciente 4	Cr: 2,06 ClCr: 33,3	Cr: 2,51 ClCr: 26,09	Cr: 2,23 ClCr: 29,91	Cr: 2,41 ClCr: 26,34	Cr: 2,58 ClCr: 25,28	—	Cr: 2,37 ClCr: 28,1

ClCr: aclaramiento creatinina (ml/min); Cr: creatinina (mg/dl).

y los valores de creatinina tras el tratamiento mejoraron respecto a los basales en 3 de los 4 pacientes.

Presentamos los datos de eficacia y seguridad de nuestra pequeña serie de pacientes con ERC tratados con sofosbuvir y, aunque consideramos que es necesario la realización de estudios prospectivos, creemos que se debe individualizar cada paciente y valorar la posibilidad de su utilización en determinadas ocasiones.

Bibliografía

- Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgará VM, Hussaini T. A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; pii: gfv361. [Epub ahead of print].
- Sovaldi®. [consultado 19 Nov 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
- American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Unique patient populations: patients with renal impairment, 2015 [consultado 7 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.hcvguidelines.org/full-report/unique-patient-populations-patients-renal-impairment>
- EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver. *J Hepatol*. 2015;63:199–236.
- Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H Jr, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): A combination phase 3 study. *Lancet*. 2015;386:1537–45.
- Edward JG, Richard AR, Maurizio B, Benedict M, Lin L, Karim S, et al. Safety, anti-viral efficacy and pharmacokinetics (PK) of sofosbuvir (SOF) in patients with severe renal impairment. *Hepatology*. 2014;60 Suppl 1:667A.
- Martin P, Gane EJ, Ortiz-Lasanta G, Liu L, Sajwani S, Kirby B, et al. Safety and efficacy of treatment with daily sofosbuvir 400 mg + ribavirin 200 mg for 24 weeks in genotype 1 or 3 HCV-infected patients with severe renal impairment. *Hepatology*. 2015;62 Suppl 1:765A.
- Dumortier J, Bailly F, Pageaux GP, Vallet-Pichard A, Radenne S, Habersetzer F, et al. Sofosbuvir-based antiviral therapy in HCV patients with severe renal failure. *Hepatology*. 2015;62 Suppl 1:781A.
- Kitzman G, Davis E, Monico J, Arendale E, Borg BB. Sofosbuvir is well tolerated and effective in chronic hepatitis C patients with advanced renal disease and/or on hemodialysis. *Hepatology*. 2015;62 Suppl 1:792A.

Francisco Javier Rodríguez Gil^{a,*} e Ignacia Pérez Garrido^b

^a Sección de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

^b Sección de Nefrología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patxir@msn.com (F.J. Rodríguez Gil).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.12.013>
0210-5705/

© 2016 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.