



**Interacciones
clínicamente relevantes
de los antirretrovirales**

Dra. Montse Tuset

(Servicio de Farmacia. Hospital Clínic, Barcelona.)

[INTRODUCCIÓN]

Los antirretrovirales son fármacos con un gran número de interacciones, especialmente de tipo farmacocinético, que en numerosas ocasiones pueden tener importancia clínica. Entre los antirretrovirales, los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) son los que presentan un mayor riesgo por su carácter inhibidor o inductor enzimático. Por otro lado, muchos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas) pueden actuar también como inductores o inhibidores enzimáticos.^{1,2}

A la hora de realizar la anamnesis farmacológica de estos pacientes es también necesario investigar el uso de productos naturales. El *Hypericum* (hierba de San Juan) está contraindicado con antirretrovirales, ya que, por su carácter inductor enzimático, puede reducir la eficacia de estos fármacos. La equinácea está también contraindicada en pacientes con infección por VIH porque se desconocen las posibles repercusiones de su efecto sobre el sistema inmunitario en estos pacientes.^{1,2}

También existen interacciones farmacodinámicas de interés, especialmente algunas asociaciones con toxicidad aditiva, p. ej aumento de incidencia de acidosis láctica y/o pancreatitis con la asociación de ribavirina y ddI (\pm d4T) o el antagonismo a nivel de fosforilación intracelular que se ha observado in vitro entre ribavirina y AZT/d4T. Se desconoce la importancia clínica de este antagonismo y se recomienda monitorizar la eficacia de estos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIANs) en combinación con ribavirina.

Sin embargo, las interacciones más habituales son las farmacocinéticas de tipo metabólico que afectan al citocromo P-450. Los antirretrovirales pueden actuar como sustratos, inductores o inhibidores de los principales isoenzimas del citocromo P-450. También se producen algunas interacciones metabólicas a nivel de glucuronidación hepática.^{1,2}

Las interacciones metabólicas en el citocromo P-450 (Tabla1)

Tabla 1.

Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los substratos sobre los que éstos actúan.

Familia	Subfamilia	Enzima	Substratos	Inductores	Inhibidores
CYP1	A	1/2	Antidepresivos (Imipramina, Fluvoxamina) Cafeína Clozapina Ondansetron Paracetamol Riluzol Tacrina Teofilina R-Warfarina	Fenitoina Fenobarbital Diltiazem Eritromicina Omeprazol Rifampicina Ritonavir Humo del tabaco Ahumados	Cimetidina Diltiazem Eritromicina Fluvoxamina Isoniazida Ketoconazol Nelfinavir* Quinolonas Zumo de pomelo
CYP2	B	6	Bupropión, Ciclofosfamida, Efavirenz , Ifosfamida, Nevirapina	Nevirapina Efavirenz Fenobarbital Rifampicina	RTV, EFV, NFV , cimetidina, tiotepa
	C	8/9/10	AINEs (Diclofenaco, Ibuprofeno, Meloxicam, Naproxeno, Piroxicam) Celecoxib Cotrimoxazol Fenitoina Fluoxetina Fluvastatina Losartan, Irbesartan Rosiglitazona Tamoxifeno Tolbutamida, Gliburida, Glipizida S-Warfarina Nelfinavir	Ritonavir (2C9) Carbamacepina Fenitoina Fenobarbital Rifampicina	Amiodarona Atovaquona Cimetidina Cotrimoxazol Delavirdina Efavirenz* Fenilbutazona Fluconazol Fluvastatina Isoniazida Ritonavir Metronidazol
		19	Antidepresivos (Amitriptilina, Citalopram, Clomipramina, imipramina) Ciclofosfamida Diazepam Metadona Nelfinavir Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol Proguanil Propranolol, R-Warfarina	Carbamacepina Rifampicina Ritonavir Prednisona	Delavirdina Efavirenz* Fluconazol Fluoxetina Fluvoxamina Nelfinavir* Omeprazol Tanlicipromina
	D	6	Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina) Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Venlafaxina) Antiarrítmicos clase I (Encainida, Flecaínida, Mexiletina, Propafenona) B-bloqueantes (Carvedilol, Metoprolol, Propranolol, Timolol) Neurolepticos (Clorpromazina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina) Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Tramadol) Otros: Exstasis, Fenformina, Metoxianfetamina, Ondansetron, Tamoxifeno, Delavirdina, Nevirapina, Nelfinavir, Ritonavir, Indinavir.	Dexametasona ¿Rifampicina?	Bupropión Cimetidina Fluoxetina Haloperidol Nelfinavir* Paroxetina Propafenona Quinidina Ritonavir Tioridazina
E	1	Anestésicos (Enflurane, Halotano, Isoflurane, Sevoflurane) Dapsona, Etanol, Paracetamol, Teofilina	Etanol Isoniazida	Cimetidina Disulfiram Isoniazida Ketoconazol	
CYP3	A	3,4,5	Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nifedipina, Verapamilo) Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaina, Quinidina) Anticonceptivos (Ethinilestradiol) Antifúngicos imidazólicos (itraconazol, ketoconazol) Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina, Terfenadina) Benzodicepinas (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam) Carbamacepina Cisaprida Cicostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Taxol) Cocaína Hormonas esteroideas (Cortisol, Hidrocortisona, Progesterona, Testosterona) Dapsona Estatinas (excepto Pravastatina) INNTI, Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus) Macrólidos Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona) Sildenafilio (Viagra [®])	Carbamacepina Dexametasona Efavirenz Fenitoina Fenobarbital Hierba de San Juan Nevirapina Rifampicina Rifampicina	Amiodarona Antifúngicos imidazólicos Cimetidina Ciprofloxacino Delavirdina Diltiazem Efavirenz Fluoxetina Fluvoxamina Inh. Proteasa Isoniazida Macrólidos (excepto azitromicina) Nefazodona Verapamil Zumo de pomelo

Aparecen en negrita los fármacos antirretrovirales. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: nevirapina (NVP), delavirdina (DLV) y efavirenz (EFV);
inhibidores de la proteasa: ritonavir (RTV), indinavir (IDV), saquinavir (SQV), nelfinavir (NFV) y amprenavir (APV).

se producen cuando un fármaco causa una inducción o inhibición de los isoenzimas hepáticos, lo que puede alterar el metabolismo de un segundo fármaco que es metabolizado a través de este isoenzima. La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas (en función de la mayor o menor vida media del fármaco que actúa como inductor). Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los sustratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico. Las rifamicinas (rifampicina>>rifabutina), antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina, así como nevirapina y efavirenz son los principales inductores enzimáticos. En el caso de rifampicina, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días, aproximadamente el mismo tiempo en que tarda en desaparecer este efecto una vez suspendida. Cabe destacar que rifampicina, si bien actúa como inductor sobre diversos enzimas del citocromo P-450 no se metaboliza por esta vía, por lo que otros inductores/inhibidores metabólicos habitualmente no alteran las sus concentraciones plasmáticas. Rifabutina es un inductor enzimático menos potente, pero que, a diferencia de rifampicina sí se metaboliza a través del citocromo P-450, por lo que los inductores/inhibidores metabólicos sí pueden alterar sus concentraciones plasmáticas.³



La inhibición enzimática es un proceso inmediato y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor, pues es producido principalmente a través de un mecanismo competitivo entre el inhibidor y el sustrato por la enzima. Los fármacos inhibidores aumentarán la concentración de los sustratos, con lo cual pueden incrementar su toxicidad. Ello será principalmente importante en el caso de que los sustratos sean fármacos con un estrecho margen terapéutico o se alcancen concentraciones plasmáticas muy elevadas del sustrato. En estos casos puede ser necesario reducir la dosis o suprimir el sustrato y buscar un tratamiento alternativo. En este contexto es necesario tener en cuenta el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis, que en asociación a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente. Los principales inhibidores enzimáticos son: IP (ritonavir +/- lopinavir>>indinavir=nelfinavir=amprenavir>>saquinavir), antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor del CYP3A4), macrólidos

(azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio), quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim. Efavirenz, aunque principalmente es un inductor, también ha mostrado un efecto inhibitor in vitro sobre algunas isoenzimas del citocromo P450. El efecto inhibitorio máximo se alcanza al cabo de unas 24-48 horas en el caso de los IP.³

Con respecto a la glucuronidación hepática (Tabla 2) ésta se efectúa, después de la oxidación, a través del complejo enzimático de las uridindifosfato-glucuroniltransferasas (UDPGT). Los fármacos que actúan como inductores de la glucuronidación pueden reducir las concentraciones plasmáticas de los sustratos, con el potencial riesgo de fracaso terapéutico, por lo que se debería incrementar la dosis de sustrato o retirar el inductor enzimático. Contrariamente, los inhibidores de la glucuronidación pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos con riesgo de toxicidad.³

Tabla 2.

Principales familias y subfamilias de las UDP-glucuroniltransferasas (UDPGT), inductores e inhibidores enzimáticos y sustratos sobre los que estos actúan.

FAMILIA	SUBFAMILIAS	SUBSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
UDPGT	UDPGT1 UDPGT2	AINEs ^a Amitriptilina Atovaquone Benzodiazepinas ^c Betabloqueantes ^d Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Etinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valproato Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir Rifampicina Rifabutina Ritonavir ^a y potencialmente otros inductores del citocromo P-450	AINEs ^a Antihistamínicos-H2 ^b Benzodiazepinas ^c Clofibrato Codeína Fenitoina Fluconazol Interferon beta Morfina Probenecid Valproato

^a: Acido acetilsalicílico, diflunisal, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno. ^b: Cimetidina, ranitidina, famotidina. ^c: Lorazepam, oxazepam, temazepam. ^d: Alprenolol, oxprenolol.

Como el ritonavir y en menor medida el nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y la oxidación es un paso previo al de la glucuronoojugación, en algunos sustratos como la amitriptilina o los betabloqueantes pueden incrementarse las Cp al predominar el efecto inhibitor sobre el citocromo P450 sobre el efecto inductor de la glucuronoojugación.

De entre los antirretrovirales, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tienen pocas

interacciones metabólicas. La zidovudina (AZT) se glucuronida, por lo que otros fármacos pueden alterar su glucuronidación. Presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. La lamivudina (3TC), la estavudina (d4T) y la zalcitabina (ddC) se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles de padecer interacciones metabólicas, en cambio, los nefrotóxicos pueden reducir su eliminación. En cuanto a la didanosina (ddI), la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas. La presentación en cápsulas gastroresistentes, además de una mejor tolerancia, presenta un menor riesgo de interacción a nivel de absorción. Respecto a los ITINN, nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, efavirenz es básicamente un inductor del CYP3A4, aunque in vitro se comporta también como inhibidor de algunos isoenzimas como el CYP2B6. Los IP comercializados hasta la actualidad son inhibidores metabólicos. Ritonavir inhibe los isoenzimas: CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 y es inductor del CYP1A2, CYP2C9/19 y de la glucuronidación. Nelfinavir es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 (es poco probable que una interacción en estos últimos tenga significación clínica), y actúa como inductor de la glucuronidación. Se ha demostrado recientemente que tanto ritonavir como nelfinavir pueden actuar como inhibidores de CYP2B6, por lo que podrían aumentar los niveles plasmáticos que bupropión. Indinavir, saquinavir y amprenavir son inhibidores del CYP 3A4. La combinación lopinavir/ritonavir inhibe el CYP3A4 in vitro y, en menor proporción, el CYP2D6. In vivo induce su propio metabolismo e induce la glucuronidación.¹⁻³

Es necesario recordar que cuando se realiza un ajuste de dosis en base a una interacción, hay que reajustar la dosis al suspender el fármaco responsable de la interacción. Algunos fármacos tienen una vida media de eliminación larga, por lo que su efecto puede persistir largo tiempo aún después de suspenderlos. Por ejemplo, el efecto inhibitorio enzimático de amiodarona puede persistir varias semanas y el efecto inductor de fenitoína, fenobarbital o carbamacepina, durante una semana o más después de suspenderlos. Es muy importante asegurar una buena adherencia al tratamiento, ya que los ajustes de dosis se realizan en base a ello.

Asimismo, también pueden producirse interacciones farmacocinéticas que afectan a la distribución, a través de la glicoproteína-P. Esta bomba de membrana celular es capaz de alterar la biodisponibilidad de diversos fármacos (entre ellos antirretrovirales) y su distribución por el organismo. Fellay y cols. demostraron que la variabilidad interindividual en las concentraciones de antirretrovirales alcanzadas podría venir determinada por los polimorfismos genéticos en la glucoproteína P (P-gp) y el CYP2D6.⁴ Estos autores estudiaron 63 pacientes caucásicos que recibieron tratamiento triple con un IP o efavirenz y que mostraban una carga viral (CV) inferior a 400 copias/mL. Los dividieron en tres grupos, según las concentraciones plasmáticas de antirretrovirales alcanzados. En el grupo de pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas, un 63% presentaba el alelo CC en el codón 1145 de la P-gp y/o fenotipo metabolizador lento para el CYP2D6 (odds ratio: 2,2), mientras que, de los que mostraban concentraciones plasmáticas bajas, un 50% presentaba el alelo TT en el codón 1145 de la P-gp o fenotipo metabolizador ultrarrápido para CYP2D6 (odds ratio: 8,4). Estos datos podrían tener interés de cara a predecir concentraciones plasmáticas, fallo terapéutico o toxicidad.⁴

[RIESGO DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS]

Debido al efecto inhibitorio sobre el citocromo P-450 (especialmente del CYP3A4) de los IP, la asociación de estos antirretrovirales con una serie de fármacos está contraindicada por el posible riesgo de toxicidad. Los principales son los siguientes: cisaprida, astemizol, terfenadina y pimozida (por riesgo de arritmias cardíacas graves), midazolam y triazolam (riesgo de sedación prolongada), derivados de la ergotamina (vasoconstricción e isquemia), así como algunas estatinas y antiarrítmicos. Bupropión está contraindicado con efavirenz, ritonavir y nelfinavir (riesgo de convulsiones),¹⁻³

El riesgo de interacción metabólica con un determinado fármaco vendrá dado en parte por su toxicidad, margen terapéutico y grado en que el metabolismo hepático interviene en su eliminación. Por ello, ante una asociación

contraindicada, hemos de buscar como alternativa terapéutica fármacos del mismo grupo que se eliminen por otras vías alternativas al citocromo P-450, ya sea por vía renal o por glucuronidación hepática. Por ejemplo, en el caso de las benzodiazepinas se puede utilizar lorazepam; en lugar de cisaprida, puede administrarse metoclopramida; como anticonvulsivantes tendremos menor riesgo con ácido valproico, gabapentina o vigabatrina; y como antihistamínico, el riesgo será menor con cetirizina.¹⁻³

En general, deberemos tener precaución con cualquier fármaco en cuyo metabolismo intervenga el CYP3A4 de forma mayoritaria. Algunos grupos terapéuticos tienen un especial interés por su mayor uso y son los que se detallan a continuación.

Estatinas

Es de prever que aumente el uso de las estatinas en relación con las alteraciones lipídicas producidas por los antirretrovirales. La combinación de las estatinas con los inhibidores del metabolismo como los IP entraña un riesgo de toxicidad, ya que la mayoría de las estatinas (simvastatina> lovastatina> atorvastatina) son sustratos del CYP3A4. La fluvastatina se metaboliza a través del CYP2C9 y es un potente inhibidor de esta isoenzima, por lo que tampoco está exenta de interacciones metabólicas. En cambio, la pravastatina no es sustrato del citocromo, por lo que presenta un menor riesgo.⁵

Los efectos secundarios más habituales de las estatinas son las alteraciones gastrointestinales, hepatitis y mialgias.⁶ En ausencia de inhibidores del CYP3A4 la hepatotoxicidad es poco común. La miopatía es rara y dosis dependiente y ocurre con mayor frecuencia cuando se asocian estatinas con otros fármacos miotóxicos o que puedan aumentar sus niveles plasmáticos. La incidencia de alteraciones musculares puede aumentar hasta 10 veces en asociación a gemfibrozilo, niacina, eritromicina, itraconazol, ciclosporina y diltiazem, entre otros.⁷ La reciente retirada del mercado de cerivastatina nos alerta sobre la importancia de este tema.

En voluntarios sanos, el nelfinavir aumentó un 500% el área bajo la curva de la simvastatina y un 74% la de la atorvastatina.⁸ Con lopinavir/ritonavir, el área bajo la curva de la atorvastatina aumentó unas seis veces (utilizar dosis bajas de atorvastatina y monitorizar cuidadosamente), mientras que la de la pravastatina aumentó sólo ligeramente (30%).⁹ RTV/SQV 400/400 mg cada 12 h aumentaron 25 veces el área bajo la curva de la simvastatina y un 74% la de la atorvastatina.¹⁰

De los estudios anteriores se deduce que es mejor evitar la administración de simvastatina. Si se pretende usar atorvastatina, se recomienda empezar con dosis bajas (10 mg/día) y aumentar cuidadosamente, según la tolerancia. La pravastatina es la estatina que presenta menor riesgo de interacción.¹⁻³ De hecho, incluso puede ser necesario aumentar las dosis de pravastatina junto con algunos IP.¹¹ Por ejemplo, la asociación RTV/SQV 400/400 mg cada 12 h redujo un 47% el área bajo la curva de la pravastatina.¹⁰ Cabe recordar que el zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones de las estatinas de forma significativa.¹²

Metadona

La interacción más relevante con la metadona la producen los ITINN nevirapina y efavirenz, que reducen aproximadamente un 60% el área bajo la curva de la metadona, pudiendo producir un síndrome de abstinencia a los 4-8 días.¹³ Con RTV se ha descrito algún caso de síndrome de abstinencia a partir del cuarto día de tratamiento. Con LPV/r 400/100 mg cada 12 h se reduce un 40-50% el AUC de metadona, sin embargo la experiencia demuestra que habitualmente no se requiere ajuste de dosis.¹⁴⁻¹⁶ Al igual que en el caso anterior, los pacientes tratados con nelfinavir rara vez requieren un ajuste de dosis ya que, aunque se han observado reducciones de alrededor del 40% en el área bajo la curva del enantiómero activo R(-) de metadona, no suele aparecer síndrome de abstinencia.¹⁷ Lo mismo ocurre en los pacientes tratados con la combinación RTV/SQV 400/400 mg cada 12 h. Parece que ello se debe a que, aunque la cantidad total de metadona es menor, por desplazamiento de las proteínas plasmáticas la cantidad de metadona libre no varía.¹⁸ Metadona redujo un

57% el área bajo la curva de la ddi en su fórmula clásica de comprimidos tamponados. Por ello, es preferible utilizar ddi en cápsulas entéricas que no presenta esta interacción.¹⁹

Otros antirretrovirales no alteran de forma significativa la farmacocinética de la metadona, por lo que no es de esperar que se produzcan interacciones clínicamente importantes o, en todo caso, los ajustes de dosis serían menores. Tal es el caso de abacavir, estavudina, amprenavir, indinavir y saquinavir.¹³

Tuberculostáticos

La rifampicina reduce un 35% el área bajo la curva del ritonavir, un 81% la del amprenavir, un 89% la del indinavir, un 82% la del nelfinavir, un 80% la del saquinavir y un 75% la del lopinavir.¹⁴ Ritonavir a dosis ≥ 400 mg c/12h puede asociarse con rifampicina sin que se requiera un ajuste de dosis.²⁰⁻²² La asociación entre rifampicina y el resto de IP está contraindicada por el riesgo de ineficacia. Se está investigando la asociación de rifampicina con IP en combinación con dosis bajas de RTV. Aunque los datos son alentadores, no existe suficiente información para recomendarlo en la práctica clínica y, en caso de usar estas combinaciones, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos. La administración de SQV/RTV 1600/200 mg c/24h (+2NRTI)+ rifampicina 600 mg c/24h en 20 pacientes naive a la terapia antirretroviral con tuberculosis mostró una buena eficacia virológica e inmunológica a las 48 semanas y se alcanzó la curación de la tuberculosis.²³ LPV/r a las dosis habituales no se puede administrar con rifampicina ya que se reduce un 75 el AUC de LPV. Se investigó en voluntarios sanos la posibilidad de asociarlos ajustando las dosis de LPV/RTV a 800/200 mg c/12h ó 400/400 mg c/12h. Desde el punto de vista farmacocinético, los resultados fueron mejores con LPV/RTV 400/400 mg c/12h (niveles de LPV similares a la pauta estándar de Kaletra® sin rifampicina), sin embargo un elevado número de voluntarios abandonaron el estudio por intolerancia.²⁴

En un estudio realizado en 10 pacientes con infección por VIH y tuberculosis, tras la administración de rifampicina asociada con nevirapina a las dosis habituales, se produjeron

reducciones significativas en el AUC y la C_{\max} de nevirapina del 31% (de 56.2 a 32.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) y 36% (de 5.6 to 4.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), respectivamente, mientras que la C_{\min} se redujo un 21% (no significativo). La farmacocinética de rifampicina no se alteró por la presencia de NVP. Dado que la C_{\min} de NVP fue más de 40 veces superior a la CI_{50} (ajustada por la unión a proteínas plasmáticas) para la cepa salvaje de VIH, los autores indican que rifampicina puede asociarse con NVP sin necesidad de ajustar la dosis.²⁵ Sin embargo, datos recientes del ensayo ANRS 088 indican que no es infrecuente hallar niveles plasmáticos subterapéuticos de nevirapina incluso en ausencia de inductores potentes como la rifampicina. Es por ello que se recomienda determinar los niveles plasmáticos de nevirapina cuando ésta se asocie a rifampicina, especialmente en pacientes con fracasos virológicos previos. Cuando efavirenz se combina con rifampicina, se recomienda aumentar la dosis de EFV a 800 mg cada 24 horas. En un estudio reciente, al asociar rifampicina (480 mg-720 mg en función del peso) con EFV, en el grupo que recibía EFV 600 mg/24 horas, siete de ocho pacientes presentaron reducciones del 30%, 24% y 22% en la C_{\max} , C_{\min} y el área bajo la curva de EFV respectivamente, mientras que todos los enfermos que recibieron 800 mg/24 horas de EFV presentaron concentraciones dentro del rango terapéutico.²⁶



La rifabutina ofrece un mayor margen de manipulación que la rifampicina. Al asociar rifabutina con amprenavir, nelfinavir e indinavir, se recomienda aumentar la dosis de indinavir a 1000 mg cada 8 horas, mientras que amprenavir y saquinavir (cápsulas blandas) no requieren ajuste de dosis. Para nelfinavir, pueden mantenerse 1250 mg/12 horas. En todos estos casos, la dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg al día ó 300 mg tres veces por semana, excepto con saquinavir en cápsulas blandas, con el que no se requiere ajuste de dosis de rifabutina (saquinavir en cápsulas duras está contraindicado).^{16, 17} Cuando la rifabutina se asocia a RTV (sólo o en combinación con otros IP, p. ej Kaletra®), la dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg tres veces por semana.²¹⁻²²

El efavirenz reduce un 35% el área bajo la curva de la rifabutina, por lo que se recomienda aumentar la dosis de rifabutina a 450 mg al día ó 600 mg tres veces por semana (excepto si el tratamiento antirretroviral incluye también IP, en cuyo caso

deberan ajustarse las dosis en función de las concentraciones plasmáticas). La rifabutina no altera las concentraciones de efavirenz. La nevirapina puede asociarse a rifabutina de forma segura sin que se requiera ningún ajuste de dosis.²¹⁻²²

Sildenafil (Viagra®)

Debido al efecto inhibitor de los IP sobre el CYP3A4, es posible que se reduzca el metabolismo del sildenafil y aumente su toxicidad (hipotensión, priapismo, cefalea, dispepsia, congestión nasal, diarrea, vértigo, exantema y alteraciones visuales). De hecho, con saquinavir (cápsulas blandas), indinavir y ritonavir se han observado aumentos de 3,1, 4,4 y 10,5 veces, respectivamente, del área bajo la curva del sildenafil. Se ha descrito un caso mortal en que un hombre de 53 años, en tratamiento con RTV+SQV durante más de un año, falleció de infarto de miocardio tras la administración de sildenafil (el paciente presentaba otros factores de riesgo cardiovascular).²⁷ Se recomienda ajustar la dosis de sildenafil a un máximo de 25 mg en un período de 48 horas. El sildenafil no altera las concentraciones plasmáticas de los IP. En cambio, con nevirapina y efavirenz es posible que aumente el metabolismo del sildenafil, reduciéndose su eficacia terapéutica debido a su efecto inductor sobre el CYP3A.¹⁻³



Inmunosupresores

Tanto ciclosporina como sirolimus y tacrolímús sufren un intenso metabolismo hepático en el CYP3A4, por lo que es necesario tener precaución con los inductores e inhibidores de este isoenzima. El Dr Frassetto y cols., de la Universidad de San Francisco, comunicaron en la última Conferencia de Retrovirus su experiencia en 17 pacientes transplantados de hígado y riñón. El manejo de ciclosporina fue más complejo con los IP, ya que se requirió una reducción importante de la dosis de ciclosporina inicialmente así como una reducción de dosis progresiva a lo largo del tiempo hasta incluso del 75%. Sin embargo, con los

NNRTIs, ciclosporina requirió sólo pequeños ajustes de dosis.²⁸ Se ha descrito una interacción importante entre nelfinavir y tacrolimus que requirió reducir la dosis de tacrolimus 20 veces para que las concentraciones se mantuvieran dentro del rango terapéutico.²⁹ Micofenolato de mofetilo se metaboliza por glucuronidación por lo que, teóricamente, ritonavir y nelfinavir podrían reducir sus concentraciones plasmáticas.

Antidepresivos ISRS

Muchos pacientes infectados por VIH requieren tratamiento con antidepresivos. Los más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La paroxetina es el que presenta un menor riesgo de interacción (excepto con RTV). La fluoxetina, metabolizada por diversos isoenzimas hepáticos, entre ellos CYP3A4, es un potente inhibidor del CYP2D6. Tiene un metabolito activo, la norfluoxetina, que actúa como inhibidor del CYP3A4. Por ello, pueden verse aumentadas tanto las concentraciones plasmáticas de IP como las de fluoxetina. La fluvoxamina se metaboliza principalmente a través del CYP2D6, por lo que RTV puede aumentar sus concentraciones plasmáticas, pero no es de esperar que el resto de IP las incrementen de forma importante. La fluvoxamina actúa como inhibidor moderado del CYP3A4, por lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los IP. La paroxetina se elimina principalmente a través del CYP2D6 e inhibe el CYP2D6 y el 2C19. No es probable que sus concentraciones plasmáticas se alteren con los IP, a excepción de RTV, que puede aumentarlas. En cuanto a sertralina, se metaboliza también mayoritariamente a través del CYP3A4, por lo que los inhibidores de la proteasa (IP) pueden aumentar sus concentraciones; asimismo, es un inhibidor débil del CYP2D6, por lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de RTV.¹⁻³

Los antidepresivos IRSS (paroxetina, sertralina o fluoxetina) no parecen afectar significativamente los parámetros farmacocinéticos de efavirenz, aunque cabe recordar el perfil de reacciones adversas a nivel de sistema nervioso central de este antirretroviral.³⁰

Productos naturales

Es muy importante incluir los productos naturales en la anamnesis farmacológica, ya que a menudo se considera que son productos con poca actividad y no se tienen en cuenta, del mismo modo que los pacientes no indican a sus médicos que los toman porque no los consideran medicamentos.³⁰ Cabe esperar que las interacciones entre los antirretrovirales y los productos naturales adquieran cada vez un mayor protagonismo debido al amplio uso de estos productos en el colectivo de los pacientes infectados por VIH. Sin embargo, se conoce poco acerca de ellas.

La hierba de San Juan (*Hypericum*) redujo un 20% la concentración plasmática de nevirapina³¹ y un 57% el área bajo la curva de indinavir.³² Es probable que tenga el mismo efecto sobre otros IP. No se recomienda esta asociación porque podría contribuir al desarrollo de resistencia a IP y a un fracaso terapéutico.

El extracto de ajo se utiliza por su capacidad de reducir el colesterol. Se ha observado un empeoramiento de la tolerancia a ritonavir en los pacientes que toman extracto de ajo. Sin embargo, administrado durante cuatro días no alteró significativamente el área bajo la curva de RTV (tan sólo la redujo ligeramente). No obstante, parece que los productos naturales deben administrarse de forma continuada (por lo menos durante 14 días) para que pueda observarse alguna interacción.³³ Los suplementos de ajo administrados dos veces al día durante 20 días redujeron un 50% el área bajo la curva, la C_{min.} y la C_{máx.} del SQV (1200 mg/8 h, con alimentos). Además, tras diez días de período de lavado, seguido de la nueva administración de SQV durante tres días, tan sólo se alcanzaron el 60%-70% de las concentraciones plasmáticas basales, lo que sugiere que el extracto de ajo tiene un efecto prolongado. Los pacientes que toman saquinavir como único IP deben tener precaución en utilizar los suplementos de ajo.³⁴

La equinácea se utiliza para el tratamiento de afecciones de vías respiratorias y urinarias. Debido a su actuación sobre el sistema inmunológico, no se recomienda su administración a pacientes con infección por VIH, tuberculosis u otras enfermedades sistémicas o autoinmunes, ya que se desconoce su posible repercusión sobre estas enfermedades.³⁵

En algunos lugares, se utiliza la marihuana para estimular el apetito y tratar el síndrome emaciante o de debilitamiento ("wasting syndrome") asociado al sida. Administrada en forma de cigarrillos, con un contenido del 4% de marihuana, redujo un 17% el área bajo la curva y la C_{min} de NFV, y un 24% y 22%, respectivamente, el área bajo la curva y la C_{min} de IDV. Se observó una gran variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos. Aunque las reducciones en el área bajo la curva fueron estadísticamente significativas, no parece que a corto plazo vayan a tener relevancia clínica, ya que no se observaron cambios estadísticamente significativos en la CV ni en el recuento de CD4 en los pacientes estudiados. Se desconoce si estos cambios pueden ser clínicamente relevantes a largo plazo.³⁶

El zumo de pomelo ha demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de muchos fármacos, entre ellos saquinavir; por ello, muchos autores recomiendan la ingesta conjunta con saquinavir para mejorar su farmacocinética.¹⁻³ Sin embargo, en otros casos, esta interacción podría dar lugar a interacciones clínicamente relevantes desde el punto de vista de la toxicidad (ciclosporina, midazolam, triazolam, verapamilo, terfenadina, astemizol, dihidropiridinas, simvastatina, carbamazepina y buspirona, entre otros).³⁷ Es difícil predecir la magnitud de la interacción debido a la falta de estandarización en la composición del zumo de pomelo.

Otros productos naturales podrían alterar el metabolismo, como el ginseng, la melatonina y el Ginkgo biloba. Sin embargo, en la actualidad se dispone de datos limitados en humanos.³¹

[BENEFICIO DE LAS INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS]

Para lograr una adecuada eficacia antirretroviral es necesario conseguir una adecuada exposición al fármaco (AUC). Ello depende de una serie de factores como la biodisponibilidad, la unión a proteínas plasmáticas, varias bombas celulares de eflujo como la glucoproteína P y el sistema enzimático del citocromo P-450, entre otros.³⁸

En la actualidad, la inhibición enzimática que producen algunos antirretrovirales como los inhibidores de la proteasa (en especial ritonavir) se utiliza para potenciar la farmacocinética de otros antirretrovirales que son sustratos del citocromo P-450. Con ello, se logran pautas más asequibles para el paciente, con mayor probabilidad de un cumplimiento adecuado del tratamiento (reducción del número de tomas y de comprimidos diarios), y se omiten las restricciones dietéticas. De hecho, parece ser que hasta un 40% de los IP se utilizan en combinación con otros IP (a menudo RTV), tanto en pautas de inicio como de rescate.³⁸ Este beneficio se ha empleado en nuevas combinaciones de antirretrovirales como lopinavir-ritonavir.

El RTV ha demostrado potenciar la farmacocinética de nuevos IP en investigación, como atazanavir (BMS-232632), aumentando varias veces su área bajo la curva.³⁹ La mejora de la farmacocinética de los IP permite mejorar también la actividad frente a cepas resistentes de VIH (lopinavir-ritonavir)⁴⁰⁻⁴¹ o compensar el efecto inductor enzimático que ejercen algunos ITINN.³⁸

Uso de ritonavir para potenciar otros IP e intensificación del tratamiento

El ritonavir actúa como un inhibidor reversible del citocromo P-450 tanto en hígado como en intestino. Habitualmente, produce un aumento en la concentración plasmática mínima (C_{min.}) y del área bajo la curva del fármaco; dependiendo de la dosis, puede también aumentar la concentración plasmática máxima (C_{máx.}). En general, la eficacia de los IP se correlaciona más con la C_{min.} y el área bajo la curva, mientras que la C_{máx.} se asocia más a la toxicidad.³⁸

Indinavir-Ritonavir

Una de las asociaciones más estudiadas es la de ritonavir con indinavir. Una de las pautas más utilizadas es la de IDV/RTV 800/100 mg/12 h, aunque con otras pautas (400/400 mg u 800/200 mg cada 12 h) se ha alcanzado también una buena respuesta virológica.⁴²

Es interesante el hecho de que se pueda intensificar el tratamiento con RTV y, de este modo, rescatar una pauta con un IP que haya fallado, sin necesidad de sustituirlo por otro. En un estudio prospectivo en pacientes con fallo terapéutico a terapias con RTV o IDV, que incluyó 59 pacientes con una concentración basal de CD4 de 248 células/mm³ y una CV basal de 3,9 log₁₀ copias/mL, se administró la asociación IDV/RTV 800/100 mg cada 12 h. Se alcanzó una reducción de 1 log₁₀ en la CV en un 61% de pacientes, y un 38% alcanzaron una CV inferior a 50 copias/mL a las 24 semanas.⁴³ Esto se debe a que, con esta asociación, indinavir alcanzó concentraciones de tres a cuatro veces mayores a la IC₉₅ de aislados incluso con alto grado de resistencia a IDV.

En un estudio en 37 pacientes tratados con IDV+2 ITIAN con una CV de 50 a 50.000 copias/mL, la intensificación del tratamiento con RTV (IDV/RTV 400/400 mg cada 12 h) aumentó la Cmin. de IDV un 650% y se produjo una reducción de -0,7 log₁₀ en la CV.⁴³ La respuesta a la intensificación con RTV del tratamiento con IDV se ha correlacionado con el cociente inhibitorio virtual (CIV): $CIV = Cmin. / (FV \times CE_{50})$ para la cepa salvaje del VIH ajustado para el contenido en suero), siendo FV el fenotipo virtual. Un CIV de IDV mayor de 2 predijo una buena respuesta virológica.⁴⁵

Nelfinavir-ritonavir

En un estudio en voluntarios sanos, ritonavir aumentó la Cmin. de NFV de un modo dependiente de la dosis: un incremento del 45% con 100 mg RTV cada 12 h y del 90% con 200 mg RTV cada 12 h. El área bajo la curva de NFV aumentó un 30% y la de su metabolito M8 un 90% con ambas dosis de RTV.⁴⁶ Habitualmente, se ajusta la dosis a NFV 500-750mg/12h+ RTV 400 mg/12 h.⁴⁷

Saquinavir-ritonavir

RTV aumenta unas 20 veces el área bajo la curva de saquinavir. Es importante administrarlos simultáneamente y con alimentos. El incremento que produce RTV en las concentraciones plasmáticas de SQV es independiente de la dosis de RTV (comparable para dosis de entre 100 mg y 400 mg) y se correlaciona con la dosis de SQV administrada.⁴⁸ No se observan diferencias importantes en las concentraciones plasmáticas de SQV en pacientes

tratados con Fortovase®/RTV frente a Invirase®/RTV, por lo que se prefiere el uso de Invirase por las ventajas que supone (menor coste, mejor tolerancia y no hace falta guardarlo en la nevera). La combinación más recomendada en la actualidad es Invirase®/RTV 1000/100 mg c/12h.⁴⁷

Amprenavir-ritonavir

Se utilizan dosis de 600 mg cada 12 h de APV, junto con 100 mg cada 12 h de RTV o 1200mg de APV + 200mg de RTV cada 24 h. En tratamientos de rescate, APV/RTV 600/100-200 mg cada 12 h aumentó la C_{min}. de APV, de modo que algunas veces permitía superar las concentraciones inhibitorias de las cepas de VIH multirresistentes.³ En pacientes naïve, la combinación APV/RTV 600/100 mg cada 12 h mejoró la farmacocinética y la tolerancia de APV, manteniendo la eficacia respecto a APV no asociado a RTV.⁴⁹

Amprenavir-lopinavir/ritonavir

Al administrar esta combinación se ha visto que se reducen tanto los niveles plasmáticos de APV como los de LPV. Las dosis recomendadas son 750 mg c/12h de amprenavir y valorar un aumento de Kaletra® a 4 cápsulas c/12h en pacientes pretratados. Con estas dosis se alcanzan niveles plasmáticos adecuados. Sin embargo, se ha visto recientemente que los niveles plasmáticos podrían no ser un buen indicador ya que paralelamente a su reducción, se observa un importante acúmulo intracelular de estos IP, que podría justificar la eficacia de la combinación a pesar de la interacción negativa que se produce entre ellos. La razón entre las concentraciones intracelulares y las plasmáticas de LPV fue de 3.8 para LPV/r asociado a APV en comparación a 2.5 con LPV/r solo, indicando que APV puede aumentar el acúmulo intracelular de LPV. En el caso de APV esta razón fue de 5 en asociación a LPV, no disponiéndose de datos comparativos con APV solo.⁵⁰

El grado de acúmulo intracelular de los IP en sus diferentes combinaciones es: IDV(0,5)<RTV(1.5)<LPV (2.5) combinado con RTV< LPV(3.6) combinado con APV < APV (5) combinado con LPV/r< SQV (5.2) sólo o en combinación con RTV< NFV (7.5).⁵¹

Asociaciones de IP que permiten compensar la inducción enzimática de los ITINN

En las pautas complejas de tratamiento antirretroviral pueden producirse interacciones múltiples que, algunas veces, pueden ser de utilidad, ya que las interacciones se compensan unas con otras.

Con la asociación de EFV (600 mg/día) a la combinación de RTV (200-500 mg/12 h) y amprenavir (1200 mg/12 h), RTV produce un aumento del 150% en el área bajo la curva de amprenavir, compensando de este modo la reducción del 25% producida por EFV.⁴⁵ Con la asociación APV/RTV se alcanzaron concentraciones plasmáticas elevadas y estables, ya sea en presencia o en ausencia de ITINN. Nelfinavir (1250 mg/12 h) aumentó también un 100% el área bajo la curva de amprenavir en presencia de EFV.⁵¹⁻⁵² Con la adición de EFV a la combinación RTV/SQV 400/400 mg/12 h no se reducen de forma significativa las concentraciones plasmáticas de RTV ni de SQV.⁵³

Otro ejemplo de interacción triple sería la asociación de IDV/RTV 800/100 mg cada 12 h con EFV (600 mg/24 h). En un estudio en voluntarios sanos con esta combinación, EFV redujo un 30% el área bajo la curva de IDV.⁵⁴ Aunque todos los sujetos mantuvieron la C_{min.} por encima de 100 ng/mL, cabe esperar que, por su magnitud, esta interacción pueda tener repercusiones clínicas en los individuos pretratados.⁵⁴

Con lopinavir/ritonavir 400/100 mg cada 12 h en combinación con EFV se redujeron un 19% y 33%, respectivamente, el área bajo la curva y la C_{min.} de lopinavir, tanto en voluntarios sanos como en pacientes infectados por VIH. Por ello, se recomienda aumentar la dosis de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg cada 12 h, con lo que las concentraciones plasmáticas de lopinavir alcanzadas son similares a las obtenidas con 400/100 mg cada 12 h en ausencia de EFV.⁵⁵

Los estudios anteriores sugieren que una dosis de RTV de 100 mg/12 h no es suficiente para proteger frente a la reducción de dosis de los IP producida por los ITINN. Sin embargo, con dosis \geq 200 mg/12 h de RTV no se observa una reducción de las concentraciones de IP, lo que sugiere que estas dosis serían las adecuadas.⁵⁴

Combinaciones de IP administradas cada 24 h

Estas pautas son atractivas desde un punto de vista terapéutico. Sin embargo, es necesario recordar que el incumplimiento entraña un mayor riesgo, ya que las C_{min} alcanzadas son menores.⁵⁶

Algunas de las pautas una vez al día en investigación son: IDV/RTV 1200/200 mg, SQV/RTV 1600/100-200 mg⁴⁷. El uso de APV/RTV 1200/200 mg se encuentra aprobado en ficha técnica.

También se está investigando la posibilidad de administrar Kaletra® una vez al día. El estudio M99-056 comparó la administración de Kaletra® 800/200 mg una vez al día versus 400/100 mg c/12h en pacientes naive. A las 72 semanas de seguimiento, la eficacia virológica e inmunológica y la tolerancia fueron similares en ambas ramas. Sin embargo, con la pauta una vez al día el valor medio del IQ (C_{min}/CI_{50}) ajustado según la unión a proteínas plasmáticas fue menor (40 versus 84).⁵⁷



Interacciones farmacocinéticas a nivel de eliminación renal.

La interacción entre tenofovir y didanosina se cree que se produce a nivel renal. En un estudio realizado en 28 voluntarios sanos con peso >60 kg, la administración de ddI en cápsulas entéricas (EC, 400 mg en ayunas) no alteró los parámetros farmacocinéticos de tenofovir (300 mg administrados 2h después del ddI junto con una comida ligera). En cambio, tenofovir aumentó significativamente las concentraciones plasmáticas de ddI. Al administrar 400 mg ddI EC en ayunas 2 h antes de tenofovir 300 mg junto con una comida ligera, el AUC y la $C_{máx}$ de ddI aumentaron aprox. 50% ($C_{máx}$ 1560 vs 1050 ng/ml; AUC 4660 vs 3160 ng*h/ml). Al administrar 400 mg ddI EC y 300 mg tenofovir juntos con una comida ligera, el AUC y la $C_{máx}$ de ddI aumentaron aprox. 60% ($C_{máx}$ 1720 vs 1050 ng/ml; AUC 5060 vs 3160 ng*h/ml). Ello podría ser consecuencia de una competición por la eliminación renal entre ambos fármacos. Se recomienda reducir la dosis de ddI a 250 mg si el peso es \geq 60 kg ó a 200 mg si éste es <60 kg, pudiéndose administrar con una comida ligera.⁵⁸

[INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS]

El ácido micofenólico es un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa que ha mostrado efecto contra el VIH in vitro. En células mononucleares de sangre periférica in vitro, el ácido micofenólico aumentó el efecto antirretroviral de abacavir, ddI y tenofovir de un modo dependiente de las dosis. El efecto antirretroviral del ácido micofenólico puede alcanzarse a unas concentraciones inferiores a las necesarias para producir inmunosupresión.⁵⁹ La simple adición de una dosis de 500 mg cada 12 h de micofenolato de mofetilo (n=2) o la intensificación de 250 mg/12 h a 500 mg/12 h (n=1) redujo a las 3-6 semanas 1,05 log₁₀ copias/mL la CV en pacientes con cepas de VIH multirresistentes que recibían tratamiento con abacavir junto a otros antirretrovirales.⁶⁰

Hace algunos años, se pensaba que los pacientes previamente tratados con AZT presentaban un bloqueo de la fosforilación intracelular del d4T cuando éste se administraba posteriormente, sin embargo esta interacción sólo se produce cuando se administran simultáneamente. Por otro lado, se creía que el resultado del fracaso terapéutico de los ITIAN podría tener alguna relación con la reducción de la fosforilación con el uso crónico de estos fármacos. Se ha visto que esto no es así, ya que el tratamiento con AZT o d4T durante más de doce meses no alteró su fosforilación intracelular. La secuencia con que se utilizaban ambos ITIAN no tuvo ninguna repercusión sobre la fosforilación. Del mismo modo, la exposición previa a AZT o d4T no alteró la fosforilación de abacavir.⁶¹

En la actualidad, debido a la combinación de la terapia contra el virus de la hepatitis C y la terapia antirretroviral, debe tenerse en cuenta que la ribavirina in vitro redujo la fosforilación intracelular de AZT y d4T. La trascendencia clínica de esta interacción es desconocida pero hasta el momento no se ha descrito una disminución de la actividad antiVIH en pacientes tratados con antirretrovirales a los que se añade tratamiento con interferón y ribavirina. Teóricamente podría potenciarse la toxicidad de interferon/ribavirina con algunos antirretrovirales con perfil de toxicidad superponible. En este sentido, es posible una mayor toxicidad hematológica o del sistema nervioso central por interferon o una mayor incidencia de anemia por ribavirina.⁶²

Se han descrito casos de acidosis láctica con o sin pancreatitis en pacientes tratados con ribavirina junto con análogos de nucleósidos, en especial didanosina (+/- estavudina).⁶³ También se ha descrito con frecuencia una pérdida de peso significativa en los pacientes tratados con HAART e Interferon/ribavirina.⁶⁴ Se recomienda una atención especial a los síntomas sugestivos de acidosis láctica y/o pancreatitis, en especial en los pacientes con mayor riesgo de desarrollar estas complicaciones, aquellos con cirrosis hepática, tratados simultáneamente con asociaciones de análogos de nucleósidos con mayor toxicidad mitocondrial y/o riesgo de pancreatitis como d4T y ddI. En estos casos se puede considerar, si es posible, modificar el tratamiento antirretroviral a una pauta con menor potencial de interacción tóxica durante el tratamiento de la hepatitis crónica C. Una información adecuada al paciente sobre el riesgo y los síntomas asociados a estos efectos secundarios puede contribuir a una consulta y diagnóstico precoz.⁶²



118

[WEBS DE INTERÉS]

Citocromo P-450

<http://medicine.iupui.edu/flockhar> - Indiana University Department of Medicine.

<http://www.hiv-druginteractions.org> - acceder a Pharmacology Resources- Drug Metabolism (Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool).

<http://www.icgeb.trieste.it> - (...acceder a P450 Protein Directory. The International Centre for genetic engineering and biotechnology).

Interacciones

<http://www.projinf.org/fs/drugin.html> (San Francisco Project Inform. Ofrece información sobre interacciones no sólo de antirretrovirales sino de otros fármacos utilizados en tratamiento del VIH. Contiene información de interacciones con drogas de abuso)

<http://www.hiv-druginteractions.org> - (Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool).

www.foodmedinteractions.com - (Se ofrece información para comprar libros sobre interacciones con alimentos, plantas y fármacos utilizados en VIH)

<http://www.tthivclinic.com> - (Immunodeficiency Clinic of Toronto's University Health Network)...

<http://www.tthivclinic.com/pdf/Recdrug2.pdf> - (Interacciones con drogas de abuso)

www.hivatis.org - (HIV/AIDS Treatment Information Service. Acceso a las guías de tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Services (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation).

www.hivdent.org - (información de interés en relación con afectaciones orales de los pacientes con VIH, medicamentos comúnmente utilizados, interacciones).

www.hopkins-aids.edu - (Johns Hopkins AIDS Service).

www.iapac.org - (international Association of Physicians in AIDS Care).

www.medscape.com/updates/quickguide - (guía resumen sobre antirretrovirales: dosificación, efectos secundarios, principales interacciones y resistencias).



[BIBLIOGRAFÍA]

1. Tuset, M., Miró, J.M., Codina, C., Blanco JL, Soy D, Sarasa M, y cols. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell, J.M., Clotet, B., Podzamczar, D., Miró, J.M., Mallolas, J. (Eds.). Guía práctica del sida: clínica, diagnóstico y tratamiento. Ediciones Masson, S.A., Barcelona 2002; 555-593.
2. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. 3ª Ed. en CD-ROM. Barcelona: Aurores y Bristol-Myers, S.L., 2002.
3. Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J, Gatell JM y

Ribas J. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *AIDS Cyber Journal* 1998, 1:140-230.

4. Fellay, J., Marzolini, C., Greub, G., Buclin, T., Eap, C.B., Telenti, A. Predictive Power of P- Glycoprotein and CYP2D6 Polymorphisms for Plasma Levels of Antiretroviral Agents. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il. Abst. 260.
5. Beard, S.L. HMG-CoA reductase inhibitors: Assessing differences in drug interactions and safety profiles. <http://www.medscape.com/AphA/JAPhA/2000/v40.n05/jap4/pnt-jap4005.04.beai.htm>.
6. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
7. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ* 1999; 161: 1281-1286.
8. Hsyu, P.H., Lewis, R.H., Schultz, M.D. y cols. Pharmacokinetic interactions between nelfinavir and two HMG-CoA reductase inhibitors simvastatin and atorvastatin. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000. Abst. 425.
9. Carr, R.A., Andre, A.K., Bertz, R.J. y cols. Concomitant administration of ABT-378/ritonavir results in a clinically important pharmacokinetic interaction with atorvastatin but not pravastatin. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000. Abst. 1644.
10. Fichtenbaum, C., Blaschke, T., Rosenkranz, S. y cols. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitors. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abst. WeOrB544.
11. Flexner C. Pharmacology and Drug Interactions http://hiv.medscape.com/Medscape/CNO/2000/AIDS/Story.cfm?story_id=1489.
12. Kantola, T., Kivisto, K.T., Neuvonen, P.J. Grapefruit juice greatly increases serum concentrations of lovastatin and lovastatin acid. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 397-402.
13. Clarke, S., Mulcahy, F., Back, D., Gibbons, S., Tjia, J., Barry, M. Managing methadone and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: Guidelines for clinical practice. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, California. Abst. 88.
14. Bertz, R., Hsu, A., Lam, W. y cols. Pharmacokinetic interactions between lopinavir/ritonavir (ABT-378r) and other non-HIV drugs. Program and abstracts of the 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK; October 22-26, 2000. Abst. P291.
15. 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. *CID* 2002;34:1143-5.

16. Rapaport S, Maroldo-Connely L, Patterson JB, Stevens RC. Lack of methadone dose alterations or withdrawal symptoms with lopinavir/ritonavir (Kaletra®) [Abstract nº B4539]. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July 7-12, 2002.
17. Hsyu, P.H., Lillibridge, J.H., Maroldo, L., Weiss, W.R., Kerr, B.M. Pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) interactions between nelfinavir and methadone. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, California; Abst. 87.
18. Gerber, J.G., Gal, J., Rosenkranz, S. y cols. del ACTG 401 Study Team. The effect of ritonavir (RTV)/saquinavir (SQV) on the stereoselective pharmacokinetics (PK) of methadone (M). Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa; Abst. WePeB4211.
19. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, Jatlow P. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *JAIDS* 2000; 24: 241-248.
20. Moreno, S., Podzamczar, D., Blázquez, R. y cols. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: Safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of Ritonavir and Rifampin [WeOrB543]. XIII International AIDS Conference; Durban, South Africa; July 9-14, 2000.
21. Grupo de Estudio Taller de 1999 de la Unidad de Investigación de Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 749-757.
22. Tuset, M., Miró, J.M., Codina, C. y cols. Interacciones entre los antiretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Enf Emerg* 2000; 2: 28-44.
23. E Ribera, C Azuaje, F Montero, A Soriano, R M Lopez, L Pou, et al. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampin-containing antituberculosis treatment [abstract nº ThPeB7280]. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July 7-12, 2002.
24. J. L. La Porte, E. P. H. Colbers, R. Bertz, P. P. Koopmans, Y. A. Hekster, D. M. Burger. Pharmacokinetics (PK) of Two Adjusted Dose Regimens of Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) in Combination with Rifampin (RIF) in Healthy Volunteers. [Abst A-1821]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002.
25. Ribera E. Pharmacokinetic Interaction Between Nevirapine and Rifampin in HIV infected patients with Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450 – 453.

26. López-Cortés, L.F., Ruiz, R., Viciano, P. y cols. Pharmacokinetic Interactions between Rifampin and Efavirenz in Patients with Tuberculosis and HIV Infection. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 32.
27. Hall, M.C., Ahmad, S. Interaction between sildenafil and HIV-1 combination therapy. *Lancet* 1999; 353: 2071-2072.
28. Frassetto LA, Baloum M, Roland ME, Carlson L, Stock P, Benet LZ Two-year Evaluation of the Interactions between Antiretroviral Medication and Cyclosporine in HIV+ Liver and Kidney Transplant Recipients (abstract 540). 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, February 10-14, 2003.
29. Schvarcz, R., Rudbeck, G., Soderdahl, G., Stahle, L. Interaction between nelfinavir and tacrolimus after orthopic liver transplantation in a patient coinfecting with HIV and hepatitis C virus (HCV). *Transplantation* 2000; 69(10): 2194-2195.
30. Ruiz, N.M., Labriola, D.F., Fiske, W.D. y cols. Efavirenz plasma levels are unaffected in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1635.
31. Piscitelli, S.C. Drug Interactions between herbal remedies and AIDS-related drugs in HIV-infected patients. <http://www.medscape.com/HOL/articles/2001/02/hol87/hol87/html>.
32. Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chaitt, D., Alfaro, R.M., Fallon, J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000; 355: 547-548.
33. Choudhri, S.H., Gallicano, K., Foster, B., Leclair, T. A Study of Pharmacokinetic Interactions Between Garlic Supplements and Ritonavir in Healthy Volunteers. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1637.
34. Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Welden, N., Gallicano, K., Falloon, J. Garlic Supplements Decrease Saquinavir Plasma Concentrations. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 743.
35. Blumenthal M, Goldberg A, Brinkmann J. *Herbal Medicine*. 1ª Ed. Newton MA, 2000.
36. Kosel, B., Aweeka, F., Benowitz, N., Shade, S., Leiser, R., Jayewardene, A. y cols. The Pharmacokinetic (PK) effects of marijuana (THC) on nelfinavir (NFV) and indinavir (IDV). Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 745.

37. Medline Abstracts. Grapefruit juice and drug interactions. "HTTP://www.medscape.com/medscape/pharmacology/journal/1999/.../ca-mp1203.01.htm.
38. Becker, S. Pharmacokinetic enhancement strategies: Turbocharged protease inhibitors in the Lab and Clinic. http://hiv.medscape.com/Medscape/CNO/2000/ICAAC/Story.cfm?story_id=1646.
39. O'Mara, E., Mummaneni, V., Bifano, M. y cols. Steady-State pharmacokinetic interaction study between BMS-232632 and ritonavir in healthy subjects. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 740.
40. Becker, S., Brun, S., Bertz, R. y cols. ABT-378/ritonavir (ABT-378/r) and efavirenz: 24 week safety/efficacy evaluation in multiple PI experienced patients. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 697.
41. Hsu, A., Isaacson, J., Kempf, D. y cols. Trough concentration-EC50 relationship as a predictor of viral response for ABT-378/ ritonavir (ABT-378/r) in treatment experienced patients. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1660.
42. Young, B., Baker, R., Gallant, J. y cols. Effectiveness and safety of ritonavir/indinavir containing antiretroviral therapy: a retrospective multicenter clinical cohort study. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1522.
43. Casado, J.L., Moreno, A., Marti-Belda, P. y cols. Increased indinavir levels using twice daily ritonavir/indinavir at 100/800 mg improves virologic response even after multiple failure. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1170.
44. Hsu, A., Zolopa, N., Shulman, D. y cols. Final Analysis of Ritonavir (RTV) Intensification in Indinavir (IDV) Recipients with Detectable HIV RNA Levels. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 337.
45. Kempf, D., Hsu, A., Jiang, P. y cols. Response to ritonavir (RTV) intensification in indinavir (IDV) recipients is highly correlated with virtual inhibitory quotient. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 523.
46. Kurowski, M., Kaeser, B., Mroziekiewicz, A. y cols. The influence of low doses of ritonavir on the pharmacokinetics of nelfinavir 1250 mg twice daily. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1639.

47. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. (Tuset M). Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.
48. Kilby, M., Hill, A.M., Buss, N. The effect of ritonavir on increases in saquinavir plasma concentration is independent of ritonavir dosage: Combined analysis of 120 subjects. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 1650.
49. Markowitz, M., Hurley, A., Ramratnam, B. y cols. The safety and efficacy of a ritonavir-boosted amprenavir-based regimen after switch from amprenavir-based HAART. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il; Abst. 405.
50. D. Breilh, K. Bertouin, I. Pellegrin, F. Xuereb, M. Munck, H. Remi, et al. In Vivo Intracellular and Plasma Pharmacokinetic Parameters to the Combination of Lopinavir/r and Amprenavir in HIV Infected Patients During Salvage Therapy [abstract H-1714]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002.
51. Piscitelli, S., Bechtel, C., Sadler, B., Falloon, J. The addition of a second protease inhibitor eliminates amprenavir-efavirenz drug interactions and increases plasma amprenavir concentrations. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, California; Abst. 78.
52. Flexner, C. Drug interactions and pharmacology: better understanding of present and future antiretroviral therapy. Disponible en: URL: http://hiv.medscape.com/Medscape/CNO/2000/retro/Story.cfm?story_id=1008. Fecha de acceso: 5 de Octubre de 2001.
53. Hendrix, C.W., Fiske, W.D., Fuchs, E.J. y cols. Pharmacokinetics of the triple combination of saquinavir, ritonavir, and efavirenz in HIV-positive patients. Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco, California; Abst. 79.
54. Aarnoutse, R.E., Burger, D.M., Hugen, P.W.H. y cols. A pharmacokinetic study to investigate the influence of efavirenz on a twice daily indinavir/ritonavir regimen (800/100) in healthy volunteers. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 423.
55. Bertz, R., Lam, W., Hsu, A. y cols. Assessment of the pharmacokinetic interaction between ABT-378/ ritonavir and efavirenz in healthy volunteers and in HIV+ subjects. Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy;

- Toronto, Ontario, Canada; September 17-20, 2000; Abst. 424.
56. Hsu, A. Modeling effect of pharmacokinetics/adherence on protease inhibitors (PI) qd and bid regimens. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa; Abst. TuPeB3302.
 57. Feinberg J, Bernstein B, King M, Manning L, Bertz R, Beall G, et al. Once-daily Kaletra® (lopinavir/ritonavir) in antiretroviral-naive HIV+ patients: 72-week follow-up. Abst#B4445. XIV International AIDS Conference. Barcelona 2002.
 58. BP Kearney, B Damle, A Plummer, J Sayre, X Zhang, K Ryan, et al. Tenofovir DF (TDF) and Didanosine EC (ddI EC): investigation of pharmacokinetic (PK) drug-drug and drug-food Interactions [abstract n° LbPeB9026]. XIV International AIDS Conference. Barcelona, July 7-12, 2002).
 59. Hossain, M., Margolis, D. Low concentrations of mycophenolic acid augment the antiretroviral activity of abacavir (ABC), didanosine (DDI), tenofovir (TFV), and the combination of ABC and DDI in vitro. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, IL; Abst. 307.
 60. Margolis, D., Hossain, M., Shaw, L., Back, D. Mycophenolate mofetil (MMF) induces a decrease in HIV-1 RNA associated with guanosine depletion. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, IL; Abst. 351.
 61. Parsons, T.L., Flexner, C., Hendrix, C. Phosphorylation of zidovudine (ZDV), stavudine (d4T), and abacavir (ABC) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in treatment-naive and treatment-experienced patients. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, IL; Abst. 257.
 62. Documentos de Consenso de Gesida. Manejo Clínico de las hepatopatías víricas en pacientes infectados por el VIH. Disponible en: URL: <http://www.gesidaseimc.com>. Fecha de acceso 5 de Febrero de 2003.
 63. T. Hor, J. Deshayes, F. Banisadr, S. Pol, E. Rosenthal, F. Carrat, C. Perronne, en representación del grupo ANRS HC02. Concomitant ddI/d4T and IFN (Standard or Pegylated)/Ribavirin Treatments May Induce a High Risk of Mitochondrial Toxicity in HIV/HCV infected Patients (ANRS HC02-RIBAVIC study) [abstract H-1735]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002
 64. T. G Benayas, F. Blanco, J. G Viera, V. Soriano, J. G Lahoz. Weight Loss in HIV/HCV-Coinfected patients on HAART plus Interferon + Ribavirin [abstract 1727]. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, California, September 27-30, 2002

