



ORIGINAL BREVE

Aproximación para establecer y evaluar la relevancia clínica de las interacciones medicamentosas en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana: actualización 2009

N.A. Giraldo^{a,b,d}, P. Amariles^{a,b,c,*}, F.J. Gutiérrez^{a,b,d}, M. Monsalve^{a,b,d} y M.J. Faus^{c,e}

^aGrupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^bDepartamento de Farmacia, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^cGrupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Granada, España

^dPrograma de Atención Farmacéutica, Humax Pharmaceutical, Medellín, Colombia

^eDepartamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 15 de mayo de 2009; aceptado el 7 de agosto de 2009

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Interacciones medicamentosas;
Agentes antirretrovirales;
VIH/sida;
Interacciones farmacocinéticas

Resumen

Objetivo: Actualizar información sobre interacciones medicamentosas en pacientes con VIH/sida.

Método: Se realizó una revisión en PubMed de artículos publicados en inglés y español entre el 1 de julio de 2007 y el 30 de abril de 2009 sobre interacciones de antirretrovirales en humanos. La búsqueda fue complementada con la revisión de interacciones de medicamentos utilizados frecuentemente en pacientes con VIH/sida y de referencias de artículos considerados relevantes.

Resultados: Se encontraron 52 nuevas interacciones relacionadas con el metabolismo por el CYP3A4 y la competencia por la absorción intestinal, también se encontraron nuevas interacciones de tipo farmacocinético para medicamentos que ya estaban en el mercado, y se reportaron interacciones para medicamentos recientemente comercializados: tipranavir, fosamprenavir, darunavir, raltegravir, maraviroc y etravirina.

Conclusiones: Hay evidencia de 52 nuevas interacciones, encontrándose medicamentos que utilizan vías metabólicas en el sistema enzimático CYP450, y se aclaran otras del proceso de absorción intestinal.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pamaris@farmacia.udea.edu.co (P. Amariles).

KEYWORDS

Drug interactions;
Antiretroviral agents;
HIV/AIDS;
Pharmacokinetic
interactions

Approach to establishing and evaluating clinical relevance of drugs interactions in HIV patients: 2009 update**Abstract**

Objective: To update information on drug interactions in patients with HIV/AIDS.

Method: PubMed was used to review English and Spanish articles published between 1 July 2007 and 30 April 2009 on antiretroviral drug interactions in humans. The search included a review of interactions between commonly-used medications in patients with HIV/AIDS and references from articles considered to be relevant.

Results: 52 new interactions were identified having to do with CYP3A4 metabolism and competition for intestinal absorption. New pharmacokinetic interactions were identified for medications that were already on the market, and we report interactions for drugs that were recently introduced: Tipranavir, Fosamprenavir, Darunavir, Raltegravir, Maraviroc and Etravirine.

Conclusions: There is evidence of 52 new interactions between medications using metabolic routes in the CYP450 enzymatic system, and an explanation is given for others in the intestinal absorption process.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La utilización de terapia antirretroviral (ARV) de gran actividad, debido a que incluye 3 o más medicamentos ARV, está asociada a la probabilidad de la aparición de interacciones medicamentosas (IM), las cuales pueden ser la causa de problemas de seguridad o efectividad. En los últimos 2 años se han comercializado 6 nuevos agentes ARV, los cuales son parte de la segunda o la tercera línea de tratamiento o de esquemas de rescate. Debido a las características farmacocinéticas de los ARV, se podría pensar que el empleo terapéutico de dichos fármacos pueda acompañarse de la presentación de IM no identificadas o reportadas previamente¹. En el año 2007 se publicó una revisión sobre IM de ARV identificadas en PubMed entre enero de 1996 y junio de 2007, en la cual se pudo acceder al texto completo de 296 artículos. En el caso de las interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica, cerca del 80% estuvo relacionado con cambios en el aclaramiento sistémico (por inhibición o inducción sistémica de la actividad metabólica de la isoforma CYP3A4), aproximadamente un 15% con cambios en la biodisponibilidad (variaciones en el pH gastrointestinal y en el aclaramiento presistémico [mediado por el CYP3A4 intestinal]) o en la actividad de la glucoproteína-P¹. Para la clasificación de la relevancia clínica de las IM, se utilizó una propuesta basada en la probabilidad de ocurrencia y en la gravedad de la interacción².

Dado que la mayoría de las IM con ARV son relevantes clínicamente, se consideró adecuado actualizar dicha revisión con una nueva búsqueda hasta abril de 2009, utilizando la misma estrategia de búsqueda. En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue actualizar la información previamente sistematizada sobre IM en pacientes con VIH/sida, verificando la funcionalidad de la propuesta para definir y evaluar la relevancia clínica de las interacciones presentada anteriormente por los autores.

Método

Se realizó una búsqueda en PubMed de artículos publicados en inglés y español desde el 1 de julio de 2007 hasta el 30 de abril de 2009 sobre interacciones de ARV en humanos. La estrategia de búsqueda fue: *drug interactions and antiretroviral agents* en el título y en el resumen. La búsqueda fue complementada con la revisión, en el mismo período, de las IM de relevancia clínica en pacientes con VIH/sida, definidas en las guías para el tratamiento de pacientes adolescentes y adultos en sus correspondientes actualizaciones³, y de las referencias de los artículos consideradas relevantes. Se siguió una propuesta para definir y evaluar la relevancia clínica basada en la probabilidad de ocurrencia y en la gravedad de la interacción propuesta en el 2007 por los autores².

Resultados

Entre las 46 nuevas IM debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de proteasa (IP), el 41,3% fue de relevancia clínica nivel 2 (riesgo alto), y estaban relacionadas principalmente (42,1%) con atazanavir, ritonavir y lopinavir (tabla 1). Por su parte, en la tabla 2 se presentan las IM relacionadas con la utilización de inhibidores de transcriptasa análogos y no análogos de nucleósidos.

En el caso de interacciones medicamento-enfermedad, se encontró nueva información relacionada con la mayor probabilidad de aparición de síndrome de resistencia a la insulina asociada a la utilización de los IP y de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (nivel de relevancia 2: alto), lo que se atribuye a un aumento de la lipemia, la adiposidad visceral y la hipertrigliceridemia. Por esto se recomienda realizar un seguimiento del perfil lipídico cada 6 meses de los pacientes que inician o están en tratamiento con estos medicamentos¹².

Tabla 1 Nuevas interacciones debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de proteasa

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias
Simvastatina ⁴	ATV	2: alto	Inhibición de CYP3A4 por ATV, se aumentan en los niveles y la toxicidad de la Simvastatina aumentando el riesgo de rhabdmiolisis y de falla renal aguda Recomendación: ajuste de dosis
Efavirenz, paclitaxel, losartan, diclofenaco, fenitoína, amitriptilina, omeprazol, fluoxetina, warfarina, ibuprofeno, glibenclamida ⁵	Ritonavir, nelfinavir	3: medio	Aumento del metabolismo de medicamentos metabolizados por la CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19. Recomendación: ajuste de dosis
Tenofovir ⁶	ATV, LPV, DRV, SQV, FPV	2: alto	La coadministración de TDF con ATV, LPV, DRV y SQV aumenta la Cp del tenofovir, mientras que el FPV la disminuye. Recomendación: ajustar la pauta según la combinación
Warfarina sodica ⁷	LPV/r	3: medio	LPV/r puede aumentar el metabolismo del enantiomero S de la warfarina por estímulo de la CYP2C9, al igual que el del enantiomero R por estímulo de la CYP1A2. Recomendación: monitorización del INR y ajustar la dosis del anticoagulante.
Minociclina ⁸	ATV	3: medio	Disminución de los niveles y efecto de ATV, interferencia en la recirculación enterohepática por medio de la alteración de la flora bacteriana Recomendación: monitorizar y ajustar dosis
Etravirina ⁹	ATV/r Tipranavir FPV/r LPV/r	1: muy alto 1: muy alto 1: muy alto 2: alto	La Cp de ATV se disminuye en un 38%. Evitar su administración conjunta La Cp de etravirina se disminuye en un 75%. Evitar su administración conjunta La Cp de FPV se disminuye en un 77%. Evitar su administración conjunta La Cp de la etravirina puede aumentarse en un 85% en paciente con VIH Recomendación: coadministrarlos con precaución
	DRV/r	3: medio	Disminución de la Cp de etravirina en un 50%. Recomendación: pueden ser coadministrados sin ajuste de dosis
Raltegravir ⁹	Tipranavir	2: alto	La Cp del raltegravir es reducida cuando se utiliza conjuntamente con tipranavir
	ATV	2: alto	La Cp del raltegravir se incrementa cuando se administra conjuntamente con ATV
Maraviroc ⁹	Todos los IP	2: alto	Los IP aumentan los niveles plasmáticos del maraviroc. Recomendación: reducir la dosis de maraviroc hasta un 50%

ATV: atazanavir; Cp: concentración plasmática; DRV: darunavir; FPV: fosamprenavir; INR: razón internacional normalizado; IP: inhibidores de proteasa; LPV: lopinavir; r: ritonavir; SQV: saquinavir; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2 Nuevas interacciones debidas a la utilización de inhibidores de transcriptasa análogos y no análogos de nucleósidos

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Interacción medicamentosa	Relevancia clínica: nivel de riesgo	Comentarios, sugerencias
Leflunomida, metotrexato, aminopterina, pirimetamina trimetoprim ¹⁰	Estavudina	1: muy alto	Inhibición del ADN mitocondrial del hepatocito y producción de daño hepático. Evitar asociación y suplementar con derivados uridínicos
Lamivudina ¹¹	Apricitabina	2: alto	Inhibe la activación celular de la apricitabina y de otros análogos de la deoxitidina. Evitar dicha asociación
Raltegravir ⁹	Efavirenz	2: alto	La Cp del raltegravir es reducida cuando es coadministrado con efavirenz

ADN: ácido desoxirribonucleico; Cp: concentración plasmática.

Discusión

Con el aumento en la utilización de los ARV, en especial los IP y los inhibidores de transcriptasa inversa, y con la aparición de nuevos medicamentos ARV se hace más evidente que estos medicamentos son metabolizados por vías metabólicas comunes del complejo enzimático CYP450, lo que lleva a que aumente la probabilidad de nuevas interacciones por la inhibición o la estimulación de sus isoformas con diferentes niveles de riesgo y relevancia clínica.

Se han encontrado estudios más novedosos sobre IM de tipo farmacocinético que profundizan en el transportador glucoproteína-P y las bombas de eflujo activados enzimáticamente, los cuales pueden ser bloqueados o estimulados por agentes ARV como el atazanavir, el cual disminuye sus niveles plasmáticos con el uso concomitante de minociclina por interferencia en la recirculación enterohepática. Han aparecido nuevos estudios de IM en modelos de permeabilidad celular (células CaCO₂)⁶.

El atazanavir aumenta las concentraciones plasmáticas efectivas de otros ARV, como el tenofovir, el raltegravir y el maraviroc, mientras que la etravirina las disminuye. La probabilidad de IM de relevancia clínica y alto riesgo también se ve potenciada al asociar atazanavir y simvastatina, hecho que una vez conocido puede evitar fenómenos tan severos como una falla renal aguda secundaria a rhabdomiolisis.

Los autores recomiendan continuar revisando la aparición de nuevas interacciones con los medicamentos ARV, evaluar su evidencia científica y clasificar su nivel de relevancia clínica, esto debido a que la terapia ARV es una de las terapias más dinámicas en el lanzamiento de nuevos productos al mercado³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas en pacientes infectados con el VIH: aproximación para

- establecer y evaluar su relevancia clínica. *Farm Hosp.* 2007; 31:283–302.
2. Amariles P, Giraldo NA, Faus MJ. Interacciones medicamentosas: aspectos generales y aproximación para establecer y utilizar su relevancia clínica. *Med Clin (Barc).* 2007;129:27–35.
3. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; 1–146 [consultado 15/3/2009]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentsGL.pdf>.
4. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. *J Am Board Fam Med.* 2007;20:411–6.
5. Dixit V, Hariparsad N, Li F, Desai P, Thummel KE, Unadkat JD. Cytochrome P450 enzymes and transporters induced by anti-human immunodeficiency virus protease inhibitors in human hepatocytes: Implications for predicting clinical drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1853–9.
6. Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:3498–504.
7. Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction between lopinavir/ritonavir and warfarin. *CMAJ.* 2007;177:357–9.
8. DiCenzo R, Peterson DR, Cruttenden K, Mariuz P, Rezk NL, Hochreiter J, et al. Effects of minocycline and valproic acid coadministration on atazanavir plasma concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults receiving atazanavir-ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3035–9.
9. Aberg JA. Drug-drug interactions with newer antiretroviral agents. *Top HIV Med.* 2008;16:146–50.
10. Setzer B, Lebrecht D, Walker UA. Pyrimidine nucleoside depletion sensitizes to the mitochondrial hepatotoxicity of the reverse transcriptase inhibitor stavudine. *Am J Pathol.* 2008;172:681–90.
11. Holdich T, Shiveley LA, Sawyer J. Effect of Lamivudine on the plasma and intracellular pharmacokinetics of apricitabine, a novel nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:2943–7.
12. Grunfeld C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host responses, or restoration to health? *Top HIV Med.* 2008;16:89–93.