

## Capítulo 35

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS FRECUENTES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

*Miguel Ángel Muniáin, Jesús Rodríguez Baño y Ángel Domínguez Castellano*

#### INTRODUCCIÓN

La administración conjunta de varios fármacos puede modificar la farmacocinética (dinámica de absorción, distribución y eliminación) o la farmacodinamia (mecanismo de acción y relación entre concentración y efecto farmacológico) de cada uno de ellos. En dicha regulación intervienen factores genéticos, ambientales y fisiológicos. Aunque los más importantes son los determinantes genéticos, otras circunstancias tales como: la exposición a diversos contaminantes ambientales y sustancias químicas, la enfermedad de base, la edad y el sexo y el empleo concomitante de otros fármacos pueden ser determinantes. Todas estas interacciones pueden originar cambios en la duración de los efectos farmacológicos y en la toxicidad.

En las interacciones medicamentosas juegan un papel especialmente relevante el efecto que unos medicamentos pueden tener en la biotransformación de otros, interfiriendo en el complejo sistema enzimático del citocromo P450. Las enzimas del citocromo P450 son proteínas localizadas en el retículo endoplásmico de muchos tejidos. En los seres humanos se han encontrado al menos 12 familias del gen que codifica estas enzimas, lo que justifica que existan importantes diferencias individuales. La mayoría de los medicamentos son transformados por las familias 1,2 y 3 del citocromo P450, a las que se denomina CYP1, CYP2 y CYP3. Dentro de estas familias existen además diversas subfamilias (por ejemplo: CYP2C, CYP2D6, etc). Para señalar la importancia y la frecuencia de las variaciones genéticas, basta decir que una de estas isoformas, el CYP2D6, está ausente en el 10% de la población.

Diversos medicamentos pueden originar inducción, es decir, una mayor síntesis de proteínas del citocromo P450. Esta inducción originará una mayor biotransformación y por tanto disminuirá la correspondiente biodisponibilidad o actividad del fármaco en cuestión. En algunas ocasiones, un compuesto puede acelerar la transformación de otro medicamento y a la vez también la suya propia. Por el contrario, cuando un medicamento origina una inhibición de las enzimas de transformación, se producirá un mayor o más duradero efecto del fármaco y una mayor incidencia de efectos secundarios.

Además de las variaciones genéticas, ya hemos señalado que factores tales como la enfermedad de base pueden ser determinantes en la transformación enzimática de los medicamentos. Los pacientes con infección por el VIH y/o alteraciones en la función hepática presentan importantes modificaciones en las funciones dependientes del

citocromo P450. La inducción enzimática es un proceso lento que se produce al cabo de varias semanas de inicio de la terapia con el inductor. Inductores típicos son las rifamicinas (rifampicina más que rifabutina), la nevirapina y algunos antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital). Ritonavir puede actuar como inductor de la isoenzima 1A2 del citocromo P450. Por el contrario, los medicamentos que actúan como inhibidores del citocromo P450 tienen riesgo de provocar toxicidad de otros fármacos que utilicen esta vía, lo que a veces exige una reducción de la dosis de este último fármaco o bien la retirada del inhibidor enzimático. Los inhibidores de proteasa producen diversos grados de inhibición del citocromo P450 (ritonavir más que indinavir, amprenavir más que nelfinavir, más que saquinavir). Otros inhibidores son los macrólidos, las quinolonas y los antifúngicos imidazólicos.

Los pacientes con infección por el VIH necesitan tomar muchos medicamentos. Conocer las interacciones de cada una de ellas y su mecanismo es complejo. Por esta razón en todos los pacientes, pero especialmente en éstos, es preciso administrar sólo los medicamentos imprescindibles, evitar medicamentos de complacencia y ante la menor sospecha de falta de eficacia, o la queja por parte del paciente de algún efecto adverso "inesperado", prestar la máxima atención. Es preciso incluir en la historia de los pacientes la ingesta de preparados de parafarmacia que pueden alterar de un modo imprevisible la farmacocinética o la farmacodinamia de los medicamentos.

Las tablas que se exponen a continuación son necesariamente muy sucintas. Hay descritas muchas más interacciones de las aquí recogidas, y en muchos casos la información existente es incompleta. Se recomienda al lector que actualice periódicamente estas interacciones. Los cuadros en blanco significan ausencia de interacción descrita ó sin significación relevante. Las interacciones de los antirretrovirales entre sí se especifican en el capítulo correspondiente.

**Tabla 1. Fármacos que no se pueden emplear con los inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa.**

Grupo terapéutico	ZDV	ddC	ddl	3TC	d4T	Abacavir	Tenofovir
Citostáticos	Adriamicina	Doxorrubicina Vincristina			Doxorrubicina		
Antiinfecciosos		Metronidazol Pentamidina					
Otros		Disulfiram					

**Tabla 2. Fármacos que no se pueden emplear con los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.**

Grupo terapéutico	Nevirapina	Efavirenz
Antihistamínicos		Astemizol Terfenadina
Antiinfecciosos	Ketoconazol Rifampicina	Clarithromicina

Grupo terapéutico	Nevirapina	Efavirenz
Gastrointestinal		Cisaprida
Sistema Nervioso Central		Midazolán Pimozida Triazolán
Anticonceptivos	Etinilestradiol	
Hipolipemiantes		Fluvastatina
Otros		Dihidroergotamina

Tabla 3. Medicamentos que no se pueden emplear con los inhibidores de proteasa.

Grupo terapéutico	Ritonavir (*)	Indinavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir/ ritonavir
Analgésicos / Antiinflamatorios	Meperidina Piroxicán Dextro-propoxifeno					
Antihistamínico	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Astemizol Terfenadina	Terfenadina Astemizol	Astemizol Terfenadina
Cardiovascular	Amiodarona Bepiridil Dihidroergotamina Flecainida Propafenona Quinidina	Dihidroergotamina	Dihidroergotamina	Dihidroergotamina	Terazosina Dihidroergotamina	Dihidroergotamina Flecainida Propafenona Quinidina
Hipolipemiantes	Atorvastatina Cerivastatina Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina	Lovastatina Simvastatina Fluvastatina
Anticonceptivos					Etinil-estradiol	Etinil-estradiol
Gastrointestinal	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida	Cisaprida
Sistema Nervioso Central	Diazepam Clorazepato Clorzapina Midazolán Pimozida Triazolán Bupropion	Pimozida Midazolán Triazolán Carbamacepina	Midazolán Triazolán Pimozida	Midazolán Triazolán Pimozida	Triazolán Pimozida Midazolán	Triazolán Pimozida Midazolán Meta-anfetamina

(\*) Las interacciones incluidas en la tabla se refieren al tratamiento con dosis plenas de Ritonavir.

**Tabla 4. Fármacos que interactúan con los inhibidores nucleósidos / nucleótidos de transcriptasa inversa.**

Grupo terapéutico	ZDV	ddl	d4T	Tenofovir
Metadona	Meperidina Piroxican Dextro-propoxifeno	Disminuye en un 47% los niveles de ddl  Valorar aumento de dosis de ddl	Disminuye los niveles de d4T No requiere cambio de dosis	
Antiinfecciosos	Dapsona: Aumenta los niveles de ZDV  Claritromicina: Disminuye la absorción de ZDV  Ribavirina: disminuye la fosforilación de ZDV	ddl disminuye la absorción de dapsona y quinolonas		Cidofovir Ganciclovir Valganciclovir Aminoglucósidos (posible competencia por la secreción tubular. Pueden aumentar las dosis de ambos fármacos)

**Tabla 5. Fármacos que interactúan con los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.**

Grupo terapéutico	Efavirenz	Nevirapina
Metadona	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de dosis de metadona.	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de dosis de metadona.
Antiinfecciosos: Ketoconazol	Puede disminuir los niveles de Ketoconazol. No precisa cambio de dosis.	La administración conjunta disminuye los niveles de ketoconazol en un 60% e incrementa los de NVP en un 15-30%. No hay dosis recomendada.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	EFV disminuye los niveles de estradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Nevirapina disminuye los niveles de estradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.
SNC: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	EFV puede disminuir los niveles de fármacos anticonvulsivantes. Deben monitorizarse estos niveles.	NVP puede disminuir los niveles de fármacos anticonvulsivantes. Deben monitorizarse estos niveles.
Anticoagulantes: Warfarina	Posible interacción, por lo que debe monitorizarse la anticoagulación.	

Tabla 6a. Medicamentos que interactúan con los inhibidores de proteasas.

Grupo terapéutico	Ritonavir	Indinavir	Saquinavir*	Nelfinavir
Metadona	Disminuye los niveles de metadona en un 37%. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.			Puede disminuir los niveles de metadona. Considerar aumentar la dosis de metadona.
Ketoconazol	RTV aumenta los niveles de ketoconazol. No dar dosis mayor de 200 mg/día de ketoconazol.	Ketoconazol aumenta los niveles de indinavir en un 68%. La dosis de IDV se debe disminuir a 600 mg/8h.	Ketoconazol aumenta los niveles de saquinavir. No precisa cambio en las dosificaciones.	Sin cambios en las dosificaciones.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Aumenta los niveles de etinilestradiol. No requiere cambio de dosis.		Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.
Anticonvulsivantes: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	Usar con precaución. Deben monitorizarse los niveles de anticonvulsivantes.	Carbamacepina disminuye los niveles de IDV. Se aconseja buscar un fármaco alternativo.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de SQV. Además se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de NFV. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.
Otros	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h. Aumentan los niveles de desipramina (disminuir la dosis). Los niveles de teofilina disminuyen. Monitorizar niveles. Pueden disminuir los niveles de warfarina, anticonvulsivantes y atovaquona.	Los niveles de sildenafil aumentan en un 340%. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.

• Los datos sobre interacciones con saquinavir proceden de estudios realizados con la formulación "dura". No se dispone de datos concluyentes con la formulación "blanda".

Tabla 6b. Medicamentos que interactúan con los Inhibidores de Proteasas.

Grupo terapéutico	Lopinavir/Ritonavir	Amprenavir
Metadona	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.	Disminuye los niveles de metadona. Puede precisar aumento de la dosis de metadona.
Ketoconazol	RTV aumenta los niveles de ketoconazol. No dar dosis mayor de 200 mg/día de ketoconazol.	Ketoconazol aumenta los niveles de indinavir en un 68%. La dosis de IDV se debe disminuir a 600 mg/8h.
Anticonceptivos: Etinilestradiol	Disminuye los niveles de etinilestradiol. Se aconseja utilizar otras alternativas.	Aumenta los niveles de etinilestradiol. No requiere cambio de dosis.
Anticonvulsivantes: Fenobarbital Fenitoína Carbamacepina	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de LPV/r. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.	Estos anticonvulsivantes pueden disminuir los niveles de APV. Además, se aconseja monitorizar los niveles de los fármacos anticonvulsivantes.
Otros	Los niveles de sildenafil aumentan probablemente. No exceder de 25 mg en 48h.	Los niveles de sildenafil aumentan. No exceder de 25 mg en 48h.

Tabla 7. **Medicamentos antimicrobianos que interactúan con los inhibidores de proteasas.**

	Ritonavir	Indinavir	Saquinavir	Nelfinavir	Lopinavir / Ritonavir	Amprenavir
<b>CTM</b>	↑ Claritromicina en 77%. Ajustar dosis en caso de l. Renal.	↑ Claritromicina No cambio dosis	↑ Claritromicina ↑ SQV. No cambio dosis	Sin datos	Sin datos	↑ APV No cambio dosis
<b>RFB</b>	↑ Rifabutina.  ↓ RFB a 150 mg /día	↓ IDV ↑ RFB  Requiere: ↑ dosis IDV (1000 mg/8h), ↓ RFB (150 mg/día)	↓ SQV  No asociar, salvo que se use SQV/RTV. En ese caso usar 150 mg/ 3 veces a la semana.	↓ NFV ↑ RFB  Requiere: NFV (1000 mg /8h), RFB (150 mg/día)	↑ RFB  Requiere: RFB (150 mg/día)	↑ RFB  Requiere: RFB (150 mg/día)
<b>RIF</b>	↓ RTV 35%. Puede aumentar la hepatotoxicidad de la RIF. (Usar con precaución)	↓ IDV No asociar	↓ SQV No asociar, salvo que se use SQV/RTV. En ese caso usar 600 mg/ 2-3 veces a la semana.	↓ NFV No asociar	↓ LPV/r Evitar el uso concomitante	↓ APV Evitar el uso concomitante

CTM: Claritromicina; RFB: rifabutina. RIF: rifampicina

Tabla 8. **Medicamentos antimicrobianos que interactúan con los inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa.**

	Efavirenz	Nevirapina
<b>CTM</b>	↓ Claritromicina en un 39% Buscar otra alternativa	↓ Claritromicina No cambio dosis
<b>RFB</b>	↓ RFB Requiere: ↑ RFB (450-600 mg/día)	↓ 16% NVP ↓ Rifabutina No cambio dosis
<b>RIF</b>	↓ EFV en un 25%. Considerar aumentar dosis a 800 mg/día	↓ NVP. No recomendada

CTM: Claritromicina; RFB: rifabutina. RIF: rifampicina

## Bibliografía

1. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-430.
2. Fuentes A, Otero MJ. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1999;113:94-102.
3. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PR, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Las bases fisiológicas de la terapéutica. Mexico: Mc Graw-Hill. Interamericana. 1996.
4. Bartlett JG, Gallant JE. 2001-2002 Medical management of HIV infection. Johns Hopkins University. Baltimore, EEUU. 2001.
5. Dybul M, Fauci AS, Barlett JG, et al. Guidelines for the Use of Antirretroviral Agents in HIV-infected Adults and Adolescents. The panel on clinical practice for treatment of HIV. *Ann Intern Med* 2002; 137: 381-433.
6. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:681-90.
7. R Rubio, J Berenguer, J M Miró, et al . 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.