

Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y los antituberculosos

M Tuset

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic Universitari. Barcelona.

Las *interacciones medicamentosas* son modificaciones o alteraciones en la respuesta de un fármaco secundarias a la acción de otro fármaco, alimento, bebida o contaminante ambiental¹.

La incorporación de los nuevos antirretrovirales al mercado ha abierto nuevas perspectivas en el campo de la terapia frente al VIH aportando un mayor beneficio a los pacientes que gracias a la terapia triple han visto incrementar sus expectativas de supervivencia y su calidad de vida. Por otra parte, en los pacientes que presentan tuberculosis de forma concomitante, la terapia se complica debido al gran número de interacciones entre antirretrovirales y tuberculostáticos. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN), los antituberculosos como las rifamicinas y otros antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas como los antifúngicos azólicos, macrólidos o quinolonas tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibidor o inductor enzimático¹ que en muchas ocasiones son clínicamente relevantes. El desconocimiento de las interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y tuberculostáticos puede conducir a pautar asociaciones contraindicadas con graves repercusiones tanto para la evolución de la tuberculosis como para la del VIH².

Las interacciones más importantes entre antirretrovirales y tuberculostáticos son las farmacocinéticas, (alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco debidas a la asociación a otro fármaco) principalmente las que se producen a nivel de metabolismo¹. Este tipo de interacciones podrán tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad) como perjudiciales (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o reducción de las mismas dando lugar a ineficacia terapéutica)¹. Debe tenerse también

en cuenta que tanto la infección por VIH como la tuberculosis pueden producir alteraciones a nivel fisiológico e inmunológico que pueden alterar la absorción, metabolismo y unión a proteínas plasmáticas, afectando a la magnitud de la interacción³. También pueden producirse algunas interacciones farmacodinámicas (modificaciones en la respuesta del órgano diana que pueden dar lugar a fenómenos de adicción, sinergia o antagonismo) como por ejemplo al asociar isoniacida con estavudina o zalcitabina podría incrementarse el riesgo de neuropatía periférica^{1,4}.

Se describen a continuación las principales interacciones farmacocinéticas entre antirretrovirales y antimicrobianos.

INTERACCIONES A NIVEL DE ABSORCIÓN

Pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. Las interacciones a nivel de absorción gastrointestinal pueden tener diferentes causas:

1. Cambios en el pH del contenido gastrointestinal. Una serie de fármacos utilizados en el tratamiento del VIH y enfermedades asociadas requieren medio ácido para su absorción como delavirdine, ddC, indinavir, ketoconazol, itraconazol, dapsona, etambutol, isoniacida y rifampicina¹. Estos fármacos verán empeorada su absorción en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico o en pacientes con aclorhidria, frecuente en la enfermedad por VIH. Por este motivo, está contraindicada por ejemplo la asociación de delavirdine con antihistamínicos-H2 e inhibidores de la bomba de protones. En los casos en que se requiera un antifúngico, fluconazol supone una alternativa terapéutica eficaz pues su absorción no se modifica con los cambios de pH del contenido gastrointestinal¹. El ddI suele provocar muchas interacciones

a nivel de absorción por la presencia de un tampón alcalino en su formulación, por lo que será necesario espaciar su administración junto con algunos tuberculostáticos como etambutol, isoniacida o rifampicina o otros antirretrovirales como indinavir y delavirdina. Se recomienda administrar estos fármacos como mínimo 1 hora antes del ddI ó antiácidos¹. Dapsona, ddC, itraconazol y ketoconazol deben administrarse 2h antes del ddI o antiácidos¹.

2. Efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal. Estos pacientes pueden presentar un incremento de la motilidad gastrointestinal ya sea por la presencia de diarrea o inducida por fármacos.

3. Fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles. Las quinolonas y tetraciclinas forman complejos con iones di-trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) que reducen su absorción pudiendo provocar fallo terapéutico¹. Por ello, se recomienda administrar las quinolonas/tetraciclinas 2 horas antes o

4 horas después de cualquier fármaco o alimento que contenga estos cationes (antiácidos, ddI, sucralfato, productos lácteos)¹.

4. Efectos de los alimentos (tabla 1). Isoniacida y rifampicina deben administrarse con el estómago vacío, mientras que rifapentina se absorbe mejor en presencia de alimentos. La biodisponibilidad de rifabutina, pirazinamida, etambutol y fluorquinolonas se ve mínimamente afectada por la presencia de alimentos, por lo que pueden administrarse junto con las comidas. Sin embargo, en el caso de las fluorquinolonas, es importante evitar su administración junto con alimentos lácteos, que por su elevado contenido en calcio pueden reducir su absorción por la formación de complejos. Isoniazida es inestable en presencia de azúcares como glucosa y lactosa por lo que debe evitarse la administración con bebidas o fármacos con elevado contenido en estos azúcares, como la zalcitabina. Las tomas de zalcitabina e isoniacida deben separarse como mínimo 1 hora³.

Tabla 1. INTERACCIÓN DE LOS TUBERCULOSTÁTICOS CON ALIMENTOS (1,3)

Tuberculostático	Descripción
Azitromicina	Administrarla 1 hora antes o 2 horas después de comer. Los alimentos reducen un 50% su absorción.
Ciprofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.
Claritromicina	Los alimentos aumentan su biodisponibilidad un 25%.
Etambutol	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. $C_{\text{máx}}$ se reduce un 16%.
Isoniacida	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce un 57% en presencia de alimentos, especialmente los de elevado contenido en carbohidratos. Isoniacida puede inhibir la monoaminoxidasa por lo que no se recomienda su ingesta junto con alimentos de elevado contenido en tiramina ni tampoco con alcohol porque pueden producirse reacciones de tipo disulfiram y aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
Levofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.
Paraaminosalicílico	Las bebidas ácidas o el yogur previenen su liberación en el estómago, reduciendo la incidencia de náuseas.
Pirazinamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.
Rifabutina	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.
Rifampicina	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce hasta en un 26% en presencia de alimentos.

5. Transporte a través de la glicoproteína P. La glicoproteína P es un transportador de membrana con afinidad hacia una amplia variedad de sustratos. Se halla en las células epiteliales del intestino, hígado y riñón, en los linfocitos CD4 y CD8 y en la barrera hematoencefálica. La expresión de la glicoproteína P produce una reducción en la absorción de los sustratos y un incremento de su eliminación renal y biliar⁵. Esta expresión parece que se incrementa al progresar la enfermedad por VIH³. Los inhibidores de la proteasa muestran una elevada afinidad hacia la glicoproteína P por lo que concentraciones elevadas de esta glicoproteína podrían limitar la absorción y distribución de estos fármacos a líquido cefalorraquídeo y linfocitos³. La rifampicina actúa como inductor incrementando la expresión de la glicoproteína P en las células intestinales por lo que podría afectar la absorción de los inhibidores de la proteasa³.

Por otro lado, los pacientes infectados por VIH pueden presentar malabsorción, cuyas principales causas son: enfermedades de la mucosa gastrointestinal (*Mycobacterium avium complex*), diarrea infecciosa (cryptosporidiasis o microsporidiasis), hipo o aclorhidria, intolerancia a la lactosa, insuficiencia pancreática y atrofia de la mucosa secundaria a malnutrición calórico-proteica¹. Se ha visto que la absorción de algunos tuberculostáticos puede reducirse en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Rifampicina y etambutol son los tuberculostáticos más propensos a la malabsorción en estos pacientes, mientras que rifabutina y rifapentina se absorben mejor. Isoniacida y pirazinamida se absorben bien en pacientes con VIH aunque su absorción se reduce en presencia de diarrea. La absorción de las fluorquinolonas no parece alterarse en estos pacientes³.

INTERACCIONES A NIVEL DE DISTRIBUCIÓN

Las interacciones a nivel de distribución se producen por desplazamiento de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas. Tienen interés para aquellos fármacos con una unión a proteínas plasmáticas superior al 90%¹. En general suelen carecer de relevancia a no ser que el fármaco que es desplazado tenga también inhibido su metabolismo o su eliminación renal esté disminuida¹. Esto sucede, por ejemplo con ritonavir, que debido a su elevada unión a proteínas es capaz de desplazar a otros fármacos como por ejemplo saquinavir e inhibe su metabolismo¹.

INTERACCIONES A NIVEL DE METABOLISMO

El metabolismo de los fármacos se produce en dos fases. La *fase I* engloba los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, mientras que en la *fase II* se producen los procesos de conjugación con ácido glucurónico, sulfato y glutatión, entre otros¹. Las reacciones de fase I de carácter oxidativo se llevan a cabo en el citocromo P-450, que forma parte del sistema oxidativo de los microsomas hepáticos. El citocromo P-450 es el mayor complejo enzimático hepático involucrado en el metabolismo de los fármacos. Está formado por una serie de familias (designadas por un número) de las cuales las que principalmente se encargan del metabolismo de los fármacos son CYP1, CYP2 y CYP3. Cada una de estas familias engloba varias subfamilias (designadas por una letra, por ejemplo CYP3A). Cada subfamilia contiene diversos isoenzimas (designados por un número, por ejemplo CYP3A4) de los cuales los principales son el 1A2, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4¹. Estos isoenzimas pueden ser inducidos o inhibidos por fármacos que actúan como *inductores* o *inhibidores enzimáticos*, respectivamente¹. Como consecuencia se producirá una alteración en la concentración plasmática de los fármacos que son metabolizados a través de estas isoenzimas (*sustratos*)¹. Debe tenerse también en cuenta la posible alteración en la concentración de sus metabolitos, que pueden ser activos o tóxicos³. Los fármacos inductores del metabolismo producirán una disminución de la concentración de los sustratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato o retirando el inductor enzimático. Los fármacos inhibidores del metabolismo aumentarán la concentración de los sustratos, pudiendo incrementar su toxicidad. Ello será principalmente importante en el caso de que los sustratos sean fármacos con un estrecho margen terapéutico o se alcancen niveles plasmáticos muy elevados del sustrato. Habitualmente, los fenómenos de inducción e inhibición enzimática son reversibles y se resuelven una vez suspendido el inductor o inhibidor³.

Por otra parte, los pacientes con VIH suelen presentar alteraciones en la función hepática que dificultan el metabolismo. Un estudio reciente mostró que en estos pacientes la actividad del CYP3A4 era un 20% inferior y la del CYP2D6 un 40% inferior a la de los voluntarios sanos⁶. Las causas más frecuentes son la afectación hepática por los virus de la hepatitis B, C y delta, las infecciones oportunistas por micobacterias (*M. tuberculosis*, MAC), leishmanias y citomegalovi-

rus entre otras y la hepatotoxicidad por medicamentos¹. La progresión de la enfermedad por VIH se ha asociado según algunos autores a un cambio en el fenotipo de la N-acetiltransferasa de tipo 2 de acetilador rápido a lento en discordancia con el genotipo (acetilador rápido), aunque otros autores no han confirmado estos resultados³. Isoniazida se metaboliza a través de la N-acetiltransferasa, por lo que su metabolismo puede verse reducido en los pacientes con VIH avanzado³.

Los antirretrovirales con mayor riesgo de interacciones metabólicas (tablas 2 y 3) son los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos. Los *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* tienen pocas interacciones a nivel metabólico. De los *inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos*, *nevirapina* se comporta como inductor del CYP2B6 y CYP3A7, mientras que *delavirdina* es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19¹. *Efavirenz*, según datos *in*

vivo, en general es un inductor del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y autoinduce su propio metabolismo. Sin embargo, estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos también han mostrado que efavirenz puede actuar como inhibidor del CYP2C9, 2C19 y 3A4⁸. Los *inhibidores de la proteasa* se comportan en general como inhibidores del metabolismo. *Ritonavir* se comporta como inhibidor de los citocromos CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 y como inductor del CYP1A2 y de la glucuronidación¹. Ritonavir es capaz de autoinducir su propio metabolismo a nivel de CYP3A¹, por lo que después de 3-4 semanas de uso continuado, se reduce un 30% su AUC¹. *Nelfinavir* es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 pero es poco probable que una interacción a nivel de estos últimos tenga significación clínica. Posiblemente nelfinavir actúe también como inductor de la glucuronidación¹. *Indinavir*, *saquinavir* y *amprenavir* son inhibidores del CYP 3A4¹.

Tabla 2. INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD CON ANTIMICOBACTERIANOS

	Antirretrovirales														
	ITIANs					ITIANt			ITINN*		IP*				
	AZT	ddI	ddC	3TC	D4T	ABC	ADV	DLV	NVP	EFV	RTV	IDV	SQV	NFV	APV
estreptomina							2	1	1	1					
etambutol								1	1	1	1	1	1	1	
etionamida								2			2	2	2	2	2
isoniacida		2	2		2	2		1	1	1	1	1	1	1	
pirazinamida								1	1	1	1	1	1	1	
rifabutina	2	1				2		3	1	2	3	2	3	2	2
rifampicina	2	2				2		3	3	2	2	3	3	3	3

Tipo de interacción: 1.- Interacción sin relevancia clínica; 2.- Potencial interacción que puede justificar cambio de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad) (ver tabla 3); 3.- Asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en blanco indican que no existe información disponible. Abreviaturas: ABC: abacavir; ADV: adefovir; APV: amprenavir; AZT: zidovudina; DLV: delavirdina; ddI: didanosina; ddC: zalcitabina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; 3TC: lamivudina; *Efecto inhibidor sobre el CYP3A4: ritonavir > indinavir, amprenavir > nelfinavir, delavirdina > saquinavir.

Tabla 3. TIPO DE INTERACCIÓN Y AJUSTE DE DOSIS, SI SE RECOMIENDA, DE LAS ASOCIACIONES DE FÁRMACOS QUE EN LA TABLA 2 ESTÁN PUNTUADAS CON UN GRADO 2

Medicam. 1	Medicam. 2	Ajuste M1	Ajuste M2	Descripción de la interacción
abacavir (ABC)	isoniacida			Posible aumento del AUC de ambos fármacos.
abacavir (ABC)	rifabutina			Posible reducción Cp abacavir.
abacavir (ABC)	rifampicina			Posible reducción Cp abacavir.
adefovir (ADV)	estreptomina			Precaución por ser ambos nefrotóxicos
amprenavir (APV)	rifabutina		150 mg c/24h	-14% AUC amprenavir. +200% AUC de rifabutina.
amprenavir (APV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
delavirdina (DLV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
didanosina (ddI)	isoniacida	E	E	Administrar isoniacida 2 horas antes de ddI
didanosina (ddI)	rifampicina	E	E	Reducción absorción rifampicina. Separar 2 horas.
efavirenz (EFV)	rifabutina		450 mg c/24h	-35% AUC rifabutina. Sin cambios AUC EFV.
efavirenz (EFV)	rifampicina	800 mg/día		-26% AUC EFV (tras sólo 1 semana de asociación). Sin cambios AUC rifampicina.
estavudina (D4T)	isoniacida			Puede incrementar el riesgo de neuropatía periférica.
indinavir (IDV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
indinavir (IDV)	rifabutina	1000 mg c/8h	150 mg c/24h	+204% AUC rifabutina. -32% AUC indinavir.
nelfinavir (NFV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
nelfinavir (NFV)	rifabutina	1000 mg c/8h	150 mg c/24h	-32% AUC nelfinavir. +207% AUC rifabutina.
ritonavir (RTV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
ritonavir (RTV)	rifampicina			-35% AUC ritonavir. Sin cambios AUC rifampicina (en 2 pacientes). Posible incremento de toxicidad hepática. Contraindicado por algunos autores. Asociar solo en caso estrictamente necesario.
saquinavir (SQV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
zalcitabina (ddC)	isoniacida	E	E	-40% AUC isoniacida. Separar 1 hora. Incremento del riesgo neuropatía periférica.
zidovudina (AZT)	rifabutina	I		-48% AUC AZT.
zidovudina (AZT)	rifampicina	I		-47% AUC AZT (el efecto desaparece a los 14 días de suspender rifampicina).

Abreviaturas: Ajuste M1: ajuste de dosis del medicamento 1; Ajuste M2: ajuste de dosis del medicamento 2; AUC: área bajo la curva; Cmax: concentración plasmática máxima (pico); Cmin: concentración plasmática mínima (valle); Cp: concentraciones plasmáticas; D: puede requerir disminución de dosis; E: puede requerir un espaciamiento entre las tomas de ambos fármacos; I: puede requerir incremento de dosis; S: puede requerir suspensión del fármaco.

La inducción del citocromo P-450 es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio, pues se produce por un mecanismo de incremento de la transcripción del DNA a RNA-m que produce un incremento de la síntesis de proteínas¹. Su duración se relaciona con la semivida del fármaco que actúa como inductor por ejemplo se prolongará más con fenobarbital, cuya semivida es larga, que con rifampicina, que tiene una semivida más corta¹. Las rifamicinas (rifampicina > rifapentina > rifabutina)³, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina y la nevirapina son ejemplos de inductores enzimáticos. En el caso de rifampicina, el máximo efecto inductor aparece a los 9-12 días¹. Rifampicina, al ser un importante inductor del metabolismo, puede producir interacciones de relevancia clínica con fármacos como anticoagulantes orales, anticonceptivos, antidiabéticos orales, inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus) y metadona, entre otros, reduciendo su eficacia terapéutica⁹. La actividad antiviral de los inhibidores de la proteasa parece estrechamente relacionada con sus concentraciones plasmáticas, especialmente con la concentración plasmática mínima³. Estos fármacos son sustratos del CYP3A4 y, por ello al combinarlos con inductores de este enzima pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas comprometiendo su eficacia terapéutica y facilitando la aparición de resistencias³. Un especial ejemplo es saquinavir, cuya asociación ya sea con rifampicina o rifabutina está contraindicada debido a las importantes reducciones en sus concentraciones plasmáticas que se producen por aumento del metabolismo de este fármaco cuya biodisponibilidad es además muy baja (con la formulación de saquinavir en cápsulas de gelatina blanda también se producen importantes reducciones en el área bajo la curva, del 47% con rifabutina y del 70% con rifampicina)^{1,10}. Está contraindicada la asociación de rifampicina con los inhibidores de la proteasa (a excepción de ritonavir, con el que puede asociarse en caso estrictamente necesario, aunque aumenta la incidencia de hepatotoxicidad) y con los no nucleósidos delavirdina y nevirapina, por riesgo de ineficacia terapéutica de estos antirretrovirales^{1,4}. Sí pueden asociarse rifampicina y efavirenz aunque debe aumentarse la dosis de efavirenz a 800 mg al día porque rifampicina aumenta su metabolismo. Los inhibidores de la proteasa y no nucleósidos producen poca alteración en las concentraciones de rifampicina debido a que rifampicina no es un sustrato del citocromo P450 aunque sea un potente inductor del mismo³. Un estudio reciente ha mostrado que rifampicina interacciona con cotrimoxazol, reduciendo el área bajo la

curva de trimetoprim y sulfametoxazol en un 63% y 23%, respectivamente¹¹. Rifabutina es más fácil de manejar que rifampicina en pacientes que deban recibir terapia antirretroviral y los estudios a corto plazo comparando rifampicina y rifabutina en el tratamiento de la tuberculosis han mostrado la equivalencia de ambos fármacos². Al asociar rifabutina con amprenavir, nelfinavir e indinavir se recomienda aumentar la dosis de nelfinavir e indinavir a 1.000 mg cada 8 horas por el aumento de su metabolismo que provoca la rifabutina, mientras que amprenavir no requiere ajuste de dosis. La dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg al día debido a la inhibición de su metabolismo que producen estos inhibidores de la proteasa. Efavirenz aumenta el metabolismo de rifabutina requiriéndose aumentar la dosis de rifabutina a 450 mg al día. Rifabutina no altera las concentraciones de efavirenz. Efavirenz no altera las concentraciones de rifampicina, mientras que rifampicina reduce un 26% el ABC de efavirenz tras una semana de asociación. Con la asociación durante más tiempo, la reducción podría ser mayor, por lo que se recomienda aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg al día⁷. Está contraindicada la asociación de delavirdina tanto con rifampicina como con rifabutina, por riesgo de ineficacia terapéutica de delavirdina³. Nevirapina puede asociarse a rifabutina sin que se requiera ajustar la dosis de ninguno de los dos fármacos⁶. Las concentraciones de nevirapina se reducen un 37% al asociarla a rifampicina. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis de nevirapina a 300 mg cada 12 horas cuando se combina con rifampicina, sin embargo no existen datos de seguridad con esta combinación^{1,4}. Aunque no se han realizado estudios específicos, es poco probable que las rifamicinas presenten interacciones relevantes a nivel de metabolismo con los análogos de nucleósidos debido a que éstos no se metabolizan a través del citocromo P450³. Rifampicina interacciona con atovaquona reduciéndose en un 50% las concentraciones de atovaquona en estado de equilibrio. Puede requerir incremento de dosis de atovaquona por no alcanzar niveles terapéuticos¹. Rifampicina y rifabutina reducen las concentraciones plasmáticas de claritromicina en un 120 y 50%, respectivamente¹. Al asociar azitomicina con rifabutina no se altera de forma significativa la farmacocinética de ambos fármacos. Sin embargo, en un estudio en voluntarios sanos, con esta asociación aumentó la incidencia de neutropenia, al igual que con la asociación de rifabutina y claritromicina¹².

La inhibición del citocromo P-450 es un proceso inmediato y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor pues se produce ma-

yormente a través de un mecanismo competitivo entre el inhibidor y el sustrato por el enzima³. En caso de inhibición del metabolismo puede ser necesario reducir la dosis del sustrato para evitar toxicidad o suprimirlo y buscar un tratamiento alternativo. En este contexto es necesario tener en cuenta el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis, cuya asociación con inhibidores enzimáticos como los inhibidores de la proteasa puede tener consecuencias graves para el paciente. Los principales inhibidores enzimáticos son: inhibidores de la proteasa y delavirdina (ritonavir > indinavir = amprenavir > nelfinavir, delavirdina > saquinavir)³, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor¹, macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio¹, quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim³. El efecto inhibitorio máximo se alcanza una vez transcurridas 5 semividas del fármaco que actúa como inhibidor. (Para los inhibidores de la proteasa, el efecto inhibitorio máximo suele manifestarse a las 24-48 horas de iniciada su administración)¹. Al asociar rifabutin con amprenavir, nelfinavir e indinavir se recomienda reducir la dosis de rifabutin a 150 mg al día debido a la inhibición que producen estos inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de rifabutin, con riesgo de aumento de toxicidad: artralgias, uveitis, leucopenia y coloración de la piel³. Si bien no se recomienda la asociación de rifabutin con ritonavir porque se produce un marcado incremento en la incidencia de reacciones adversas a rifabutin, algunos autores sugieren que en caso necesario, podrían asociarse estos fármacos reduciendo la dosis de rifabutin a 150 mg a días alternos³. Etionamida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que los inhibidores de la proteasa y delavirdina podrían inhibir su metabolismo y aumentar sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad³. En base a su metabolismo no es de esperar que existan interacciones entre los inhibidores de la proteasa e isoniacida, pirazinamida, etambutol, paraaminosalicílico, quinolonas y aminoglicósidos³. Cabe destacar que se desconoce el metabolismo de muchos de los tuberculostáticos por no haber sido estudiados a fondo, por lo que es difícil predecir posibles interacciones a este nivel con los fármacos antirretrovirales³.

Claritromicina presenta interacciones clínicamente relevantes con carbamacepina y teofilina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de estos fármacos, que pueden aumentar debido a la inhibición de su metabolismo causada por claritromicina¹³. No se recomienda la asociación de claritromicina con fármacos que puedan producir toxicidad

importante al reducirse su metabolismo, como es el caso de terfenadina.

La combinación de fluconazol con rifabutin incrementa en un 80% el AUC de rifabutin debido al efecto inhibitorio enzimático de fluconazol. Si bien esta asociación ha mostrado una reducción de los episodios de bacteremia por MAI, también podría incrementar el riesgo de uveitis asociada a rifabutin¹.

Otro tipo de interacciones metabólicas menos frecuentes son las que se producen a nivel de glucuronconjugación. Ritonavir y nelfinavir actúan como inductores de la glucuronconjugación. Los inductores del citocromo P450 como las rifamicinas pueden actuar también como inductores a este nivel¹ produciendo una reducción en la concentración de sustratos, pudiendo reducir su eficacia terapéutica. Zidovudina se glucuronida y sus concentraciones plasmáticas se reducen al asociarla a rifampicina o rifabutin, aunque estas interacciones no parece que tengan relevancia clínica³. Abacavir también se metaboliza parcialmente por glucuronidación, por lo que, teóricamente, las rifamicinas podrían reducir también sus concentraciones plasmáticas³. Al asociar isoniacida con abacavir teóricamente podría aumentar el área bajo la curva de ambos fármacos por inhibición de la alcoholdehidrogenasa y la UDP-glucoroniltransferasa¹⁴.

INTERACCIONES A NIVEL DE ELIMINACIÓN RENAL

Los fármacos que empeoran la función renal como por ejemplo los aminoglicósidos pueden reducir la eliminación de los antirretrovirales que se eliminan principalmente por vía renal como 3TC, d4T y ddC¹. Debe asociarse con precaución abacavir a otros fármacos nefrotóxicos por el riesgo de toxicidad renal¹⁴.

Correspondencia: Montse Tuset.
Servicio de Farmacia.

Hospital Clínic Universitari. Villarroel, 170.
08036-Barcelona.

Tel: 93- Fax: 93-

Email: mtuset@clinic.ub.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH 1998*. Madrid: Doyma 1998.

2. Sundaram V, Driver CR, Munsiff SS. Tuberculosis treatment practices in the era of protease inhibitors: a provider survey. *AIDS* 1999; 13: 149-50.
4. Tuset M, Miro JM, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J, Gatell JM, Ribas J. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM (Editores). *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento 5ª Edición*. Barcelona: Masson, 1998: 595-666.
5. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, Wilkinson R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 101: 289-94.
6. Gotzkowsky SK, Weidler J, Tonkin J, Morlan M, Raasch R, Van der Horst C, Kashuba ADM. Cytochrome P450 (CYP) 3A4 and 2D6 activities are decreased in HIV-infected subjects. Abst#656. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999*.
7. Maldonado S, Lamson M, Gigliotti M, Pav JW, Robinson P. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifabutin (RFB). Abst#341. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999*.
8. Sustiva. Ficha técnica del producto. Laboratorios DuPont Pharma 1998.
9. Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22: 47-65
10. Jorga K, Buss N. Pharmacokinetic (PK) drug interaction with saquinavir soft gelatin capsule. Abst#339. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999*.
11. Ribera E, Pou L, Fernández-Sola T, Campos P, Ocaña I, Vidal E, Pahissa A, Pascual C. Rifampicin reduces serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole in HIV-infected patients. Abst# 337. In: *Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999*.
12. Drugdex^R System. Micromedex Inc. Healthcare Series. 1999.
13. Barradell LB, Plosker GL, McTavish D. Clarithromycin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Drugs* 1993; 46: 289-312.
14. Agenerase . Ficha técnica del producto. Laboratorios Glaxo. 1998.