

Nuevos antirretrovirales y sus interacciones con los fármacos antituberculosos

Montserrat Tuset¹, Josep M. Miro², Carles Codina¹, M. Martínez¹, E. Del Cacho¹, J. Ribas¹

¹Servicio de Farmacia. ²Instituto Clínico de Infecciones e Inmunología. Idibaps- Hospital Clínic. Barcelona

Se revisan las principales novedades respecto a las interacciones de interés clínico entre los antirretrovirales comercializados en la actualidad y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis, así como el riesgo de interacción con los nuevos fármacos en investigación en el campo del VIH. Respecto a estos últimos, la información es teórica, basada en el metabolismo, ya que los estudios específicos sobre interacciones son escasos.

Las interacciones metabólicas son las más frecuentes con estas combinaciones, por lo que hay que tener muy en cuenta el metabolismo de estos fármacos y su efecto inductor o inhibidor enzimático, que se resumen a continuación^{1,2}.

A) Antirretrovirales comercializados en España

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos** tienen pocas interacciones metabólicas. AZT y abacavir se glucuronidan, por lo que pueden presentar interacciones a este nivel. 3TC, d4T y ddC se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles a padecer interacciones a nivel de metabolismo³. En cuanto al ddI, la mayoría de sus interacciones son farmacodinámicas. La nueva presentación en cápsulas gastroresistentes, además de una mejor tolerancia, presenta un menor potencial de interacción a nivel de absorción.
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos:** nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, mientras que delavirdina es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19. Efavirenz es un inductor del CYP3A4, aunque *in vitro* se comporta también como inhibidor.
- **Inhibidores de la proteasa:** ritonavir se comporta como inhibidor de las isoenzimas CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 e inductor del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y de la glucuronidación y es capaz de autoinducir su propio metabolismo. Nelfinavir es

inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 pero es poco probable que una interacción en estos últimos tenga significación clínica y actúa como inductor de la glucuronidación. Indinavir, saquinavir y amprenavir son inhibidores del CYP 3A4. ABT-378/ritonavir inhibe el CYP3A4 *in vitro* y, en menor proporción, el CYP2D6. *In vivo* induce su propio metabolismo e induce la glucuronidación.

B) Antirretrovirales en investigación

- **BMS-232632** es un inhibidor de la proteasa del VIH que se elimina mayoritariamente por metabolismo hepático a través del isoenzima CYP3A4. Actúa como inhibidor moderado del CYP3A4/5 y puede interactuar con los fármacos que utilizan esta vía metabólica.
- **(+)-calanolide A** es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos natural. Es metabolizado a través del CYP3A4 pero no actúa como inhibidor del mismo. Según estudios *in vitro*, algunos antirretrovirales pueden reducir su metabolismo, aumentando su eficacia: RTV (90-95%) > IDV (75%), DLV (75-80%) > SQV (70-90%) > NFV (55-85%)⁴.
- **Emivirine (MKC-442)** es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos. Es metabolizado por el CYP3A4/5 y el CYP1A2, actúa como inductor del CYP3A4 y puede inducir su propio metabolismo⁵.
- **T-20** es el primer antirretroviral que actúa como inhibidor de la fusión. Los estudios preclínicos han mostrado un bajo poder de interacción. Estudios en microsomas hepáticos humanos no han mostrado efecto inhibidor del T-20 sobre el metabolismo hepático (Protocolo RTI/64C-07482-006).
- **Tenofovir (R)-PMPA, PMPA, PMPA-IV, GS-1278**, es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos. Se elimina por vía renal y no es sustrato, inhibidor o inductor del citocromo P-450, por lo que no se esperan interacciones medicamentosas con fármacos que actúen como inductores o inhibidores de este citocromo⁶. Está contraindicada la asociación de tenofovir con fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos. Agentes como el probenecid, que inhiben o compiten por la eliminación a través de la secreción tubular renal pueden reducir la tasa de eliminación renal del tenofovir.
- **Tipranavir (PNU-140690, TPV)** es un nuevo inhibidor de la proteasa de estructura no peptídica. Se metaboliza en el hígado a través

del CYP3A4 y es sustrato de la glucoproteína-P⁷. Sus concentraciones plasmáticas se incrementan de forma significativa en presencia de ritonavir, de modo que la combinación puede usarse para mejorar la farmacocinética⁷. A diferencia del resto de inhibidores de la proteasa, tipranavir actúa como inductor del CYP3A4 y de la glucuronidación⁸ y autoinduce su propio metabolismo⁹. Cuando se utilice tipranavir conjuntamente con otros fármacos metabolizados a través del CYP3A4 o bien que actúen como inductores o inhibidores de esta isoenzima, se recomienda monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas, eficacia y seguridad de ambos fármacos.

C) Tuberculostáticos

Las rifamicinas son las que más riesgo de interacción presentan, por su capacidad de aumentar el metabolismo de otros fármacos, entre ellos muchos antirretrovirales. Rifampicina y rifabutin, además de inducir el metabolismo en el citocromo P-450, también inducen la glucuronidación, por lo que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina^{10,11} y de abacavir, aunque no parece que tenga relevancia clínica¹². La rifabutin se metaboliza en el citocromo P-450, por lo que los antirretrovirales que lo inhiben pueden aumentar sus niveles plasmáticos y su toxicidad. En cambio, rifampicina no se metaboliza en el citocromo P-450, por lo que sus concentraciones no suelen verse afectadas.

Cabe destacar que el metabolismo de muchos de los tuberculostáticos no ha sido estudiado a fondo, por lo que es difícil predecir posibles interacciones a este nivel con los fármacos antirretrovirales¹².

Un factor muy importante a recordar es que ante cualquier interacción a nivel de metabolismo, es muy importante ajustar cuidadosamente la dosis y realizar un estrecho seguimiento clínico al iniciar o suspender el fármaco que produce la interacción. Del mismo modo, es fundamental que la adherencia al tratamiento sea correcta, ya que los ajustes de dosis se realizan suponiendo que el paciente cumple correctamente con el tratamiento.

Información disponible en la actualidad sobre interacciones entre antirretrovirales y tuberculostáticos

Rifampicina reduce un 35% el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de ritonavir, un 81% la de amprenavir, un 89% la de indinavir, un 82% la de

nelfinavir, un 80% la de saquinavir y un 75% la de lopinavir¹¹. Por ello, la asociación entre rifampicina e inhibidores de la proteasa (a excepción de RTV) está contraindicada por el riesgo de ineficacia. Recientemente se ha publicado un caso clínico de un niño de 7 meses que fue tratado con rifampicina junto con la combinación de RTV(380 mg/m² c/12h) y NFV (27 mg/kg c/12h). El AUC y la C_{min} de NFV junto a su metabolito activo M8 fueron un 130 y 142% de los valores de referencia, lo que iría a favor del uso de esta combinación en asociación a rifampicina. Se requieren investigaciones posteriores para determinar la dosis adecuada en adultos¹³.

Ritonavir puede asociarse con rifampicina sin que se requiera ajuste de dosis cuando se utiliza a dosis plenas¹⁴. También puede asociarse con rifampicina la combinación de SQV con RTV 400 mg c/12h^{15,16}. No es conveniente utilizar ritonavir a dosis bajas en combinación con rifampicina.

Cuando efavirenz se combina con rifampicina, se recomienda aumentar la dosis de EFV a 800 mg c/24h. En un estudio reciente, al asociar rifampicina (480-720 mg en función del peso) con EFV, en el grupo que recibía EFV 600 mg c/24h 7/8 pacientes presentaron reducciones del 30%, 24% y 22% en la C_{max}, C_{min} y ABC de EFV, respectivamente, mientras que todos los pacientes que recibieron 800 mg c/24h de EFV presentaron niveles dentro del rango terapéutico¹⁷. Está contraindicada la administración de rifampicina junto con los no nucleósidos nevirapina y delavirdina, ya que sus concentraciones se reducen un 37% y un 80%, respectivamente. 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 asociación^{15,16}.

Rifabutin ofrece un mayor margen de manipulación que rifampicina. Al asociar rifabutin 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 c/12h. En todos estos casos, la dosis de rifabutin debe reducirse a 150 mg al día, excepto con saquinavir en cápsulas blandas, con el que no se requiere ajuste de dosis de rifabutin (saquinavir en cápsulas duras está contraindicado)^{15,16}. Cuando rifabutin se asocia a RTV (sólo o en combinación con otros IP), la dosis de rifabutin debe reducirse a 150 mg dos ó tres días por semana^{15,16}. A pesar del ajuste de dosis recomendado para la asociación de rifabutin con indinavir (150 mg c/24h rifabutin+1000 mg c/8h IDV) Hamzeh, *et al.* observaron un aumento en el ABC de rifabutin y de su

metabolito 25-desacetilrifabutina del 60 y 125%, respectivamente, comparado con rifabutina administrada sola (300 mg c/24h)¹⁸. Palma, *et al.*, en un estudio retrospectivo, no encontraron diferencias significativas en la C_{min} de rifabutina (300 mg c/12h) con la asociación o no de nelfinavir (1250 mg c/12h). La C_{min} de NFV también se hallaba dentro del rango terapéutico¹⁹.

En las terapias intermitentes con rifabutina, si se asocia a un inhibidor de la proteasa distinto de RTV pueden utilizarse 300 mg 2 ó 3 veces por semana. En el caso de RTV debe mantenerse la dosis reducida de 150 mg 2 ó 3 veces por semana^{16,17}.

Efavirenz reduce un 35% el área bajo la curva de rifabutina por lo que se recomienda aumentar la dosis de rifabutina a 450 mg al día, mientras que rifabutina no altera las concentraciones de efavirenz. Nevirapina puede asociarse a rifabutina de forma segura sin que se requiera ningún ajuste de dosis. Al igual que con rifampicina, la asociación de delavirdina con rifabutina está también contraindicada por riesgo de ineficacia terapéutica de delavirdina^{16,17}.

Bibliografía

1. Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. González J, Moreno S, Rubio R (Eds). *Infección por VIH 1998*. 1ª Edición. Barcelona: Ediciones Doyma SA., 1998;281-96.
2. Tuset M, Miró 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, Miró JM, Mallolas J. (Eds). *Guía Práctica del Sida: clínica, diagnóstico y tratamiento*. 6ª Edición. Barcelona: Ediciones Masson SA., 2000;559-700.
3. Sahai J. Risks and synergies from drug interactions. *AIDS*. 1996;10(suppl 1):S21-S25.
4. Xu Z, Patil SD, Thilagar AK, Frank P. In vitro studies on interaction of (+)-Calanolide A with Cytochrome P-450 enzymes (abstract 922). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, September 1999;23:26-9.
5. Blum MR, Moxham CP, Kargl DF, *et al.* A pharmacokinetic interaction evaluation of MKC-442 and nelfinavir (NVR) in healthy male and female volunteers (Poster 12380). Poster presented at: 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, June28-July 3, 1998.
6. Sweeny D. Effect of tenofovir and tenofovir DF on P450 isoforms in human hepatic microsomes. Gilead Sciences Report N° V990172. April 20,2000.
7. Baldwin JR, Borin MT, Ferry JJ, *et al.* Pharmacokinetic (PK) interaction between the HIV protease inhibitors tipranavir and ritonavir (abstract 657). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, California, USA, September 1999;23:26-29.
8. Phillips L, Borin MT, Hopkins N, *et al.* The Pharmacokinetics of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors when Coadministered with the HIV Protease Inhibitor Tripanavir in HIV-1 Infected Patients [abstract n° 81]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, California 2000.
9. Borin MT, Wang Y, Schneck DW, *et al.* Multiple-dose, safety, tolerance, and pharmacokinetics of the protease inhibitor PNU-140690 in healthy volunteers (abstract 648). Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, February 1-5, 1998:201.
10. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine. *Antimicrob Agents chemother* 1993;37:1426-31.
11. Narang P, Nightingale S, Manzone C, Colborn D, Wynne B, Li R, *et al.* Does rifabutin (RIF) affect zidovudine (ZDV) disposition in HIV(+) patients?., abstr. PoB 388. 8th International Conference on AIDS 1992. Congrex Holland BV, Amsterdam.
12. Burman Wj, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-30.
13. Bergshoeff AS, Wolfs TFW, Geelen SPM, Burger DM. Favourable nelfinavir pharmacokinetics during rifampin use by coadministration of ritonavir. Case report. [abstract n° 1.13]. 2nd International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Noordwijk, the Netherlands, April 2-4, 2001.
14. Moreno S, Podzamczar D, Blázquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Repáraz J, *et al.* 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.
15. 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;115:749-57.
16. Tuset M, Miró JM, Codina C, Martínez M, Del Cacho E, Ribas J. Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la Tuberculosis. *Enf Emerg* 2000;2:28-44.
17. López-Cortes LF, Ruiz R, Viciano P, Alarcon A, Leon E, Sarasa M, *et al.* 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. Abstract 32.

18. Hamzeh F, Benson C, Gerber J, Currier J, McCrea J, Deutsch P, *et al.* Steady-State Pharmacokinetic (PK) Interaction of Modified-Dose Indinavir. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il. Abstract 742.
19. Palma E, Stambaugh J, Akinlobi O, Narita M, Hollender E, Ashkin D. The Use of Rifabutin with Nelvinavir-Containing HAART in 48 HIV-Infected TB Patients. Program and abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, 2001; Chicago, Il. Abstract 741.