

Tratamiento antirretroviral en pacientes con TBC. ¿Qué pautas facilitan la adherencia?

Esteban Ribera

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona

El tratamiento antirretroviral (TAR) que incluye dos nucleósidos y un inhibidor de la proteasa (IP) o un nucleósido (NN) ha supuesto una revolución en el cuidado de los pacientes con infección por VIH. Desde el inicio de su uso generalizado hemos observado en estos pacientes un importantísimo descenso de la mortalidad y de la incidencia de enfermedades oportunistas. El tratamiento y control de los pacientes con infección por VIH que presentan una tuberculosis es muy complejo debido a las interacciones medicamentosas que se producen entre las rifamicinas (rifampicina y rifabutin) y dos de los tres grupos de fármacos antirretrovirales actualmente disponibles: los IPs y los NNs. En el tratamiento de la tuberculosis se considera prioritario el uso de rifamicinas, ya que las pautas sin éstas tienen un mayor riesgo de recaídas y, además, son más prolongadas. Algunos estudios indican que la rifabutin puede ser tan útil como la rifampicina en el tratamiento de la tuberculosis, pero existe mucha mayor experiencia clínica con rifampicina que con rifabutin y, además, la rifampicina permite la asociación de dos o tres antituberculosos en un mismo preparado farmacéutico. Este aspecto es especialmente importante en los pacientes con infección por VIH, pues simplifica el tratamiento, mejorando la adherencia al mismo, e impide la monoterapia, reduciendo la aparición de resistencias. El conocimiento de las interacciones entre rifampicina y TAR ha cambiado notablemente los últimos años y aun quedan muchos aspectos por conocer. En las guías de tratamiento de 1998 se prohibía el uso de rifampicina asociada a IPs o a NNs. En las guías del 2000 ya se contempla la posibilidad de asociar rifampicina con los IPs ritonavir o saquinavir más ritonavir y también de usar rifampicina con los dos NNs disponibles en nuestro país: nevirapina y efavirenz. Estas recomendaciones se basan en unos pocos casos descritos y existen importantes dudas sobre su uso y en las dosis necesarias para obtener unas concentraciones séricas adecuadas de los fármacos.

Comentaremos dos estudios que estamos realizando, que a nuestro juicio mejorarán el conocimiento de algunas posibilidades terapéuticas de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH.

Interacciones farmacocinéticas entre rifampicina y nevirapina en pacientes con infección por VIH y tuberculosis

Se incluyen en el estudio a 10 pacientes con tuberculosis ingresados en nuestro Hospital. Cinco estaban recibiendo y continuaron recibiendo TAR con nevirapina y dos nucleósidos. Antes de iniciar tratamiento antituberculoso se obtuvieron muestras de suero para determinar las concentraciones de nevirapina. Tras más de 12 días de tratamiento con rifampicina se obtuvieron muestras de suero para determinar las concentraciones de nevirapina y rifampicina. Los otros 5 pacientes incluidos en el estudio no recibían NNs ni IPs. Únicamente se recogieron muestras de suero para concentraciones de rifampicina. Para determinar los parámetros farmacocinéticos de los dos fármacos se extrajeron muestras de sangre a las 0; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6 y 12 horas de la administración. Las concentraciones séricas se determinaron mediante HPLC.

La media del área bajo la curva concentración-tiempo de nevirapina (AUC_{0-12h}) resultó de 58,6 $\mu\text{g/mlAh}$ (Intervalo de confianza al 95%: 33,5-83,8) y 40,2 $\mu\text{g/mlAh}$ (IC 95%: 22,4-57,9) para nevirapina sola y asociada a rifampicina, respectivamente ($P < 0,01$). Esto representa una reducción media del 31% en la exposición a nevirapina. La concentración máxima (C_{max}) disminuyó de 7,3 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 4,1-10,5) a 4,9 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 2,7-7,1) ($P < 0,01$), que representa una reducción del 32%. Una disminución del 21% en la concentración mínima (C_{min}) no fue estadísticamente significativa. La exposición a rifampicina, medida por los valores de AUC_{0-24h} , C_{max} y C_{min} no mostró diferencias significativas entre los pacientes que recibían nevirapina y los que no la recibían. En conclusión, el estudio demuestra que la rifampicina reduce las concentraciones séricas de nevirapina. Las implicaciones clínicas de esta reducción deberán ser establecidas, sin embargo, teniendo en cuenta que la C_{min} más baja obtenida supera en más de 100 veces la IC_{50} del virus para nevirapina en todos los pacientes, no parece necesario aumentar las dosis del fármaco.

Estudio multicéntrico de una dosis al día de saquinavir, ritonavir, didanosina y lamivudina en pacientes adultos con infección por VIH y tuberculosis en tratamiento con rifampicina

El estudio se ha iniciado con la previsión de incluir 30 pacientes "naïves" con TBC ingresados en 4 hos-

pitales de Barcelona (Sant Pau, Clinic, Mar, VH). Los pacientes inician tratamiento antituberculoso estándar diario, con rifampicina (600 mg) e isoniacida (300 mg) durante 9 meses y pirazinamida (30 mg/kg), con o sin etambutol (25 mg/kg) los dos primeros meses. Los pacientes inician TAR a los 2 meses de iniciado el tratamiento antituberculoso o antes en caso de necesidad, según la siguiente pauta: Didanosina (DDI, Videx 7) 400 mg (peso > 60 kg) o 250 mg (peso < 60 kg) / 24 h + Lamivudina (3TC, Epivir7) 300 mg / 24 h + Saquinavir sg (Fortovase7) 1600 mg / 24 h + Ritonavir (Norvir7) 200 mg / 24 h. La inclusión definitiva del paciente se produce al iniciar TAR. Se realizan los siguientes estudios farmacocinéticos:

- Todos los pacientes:
 - C_{min} de saquinavir y ritonavir a las 2, 4 y 12 semanas.
 - C_{max} de rifampicina e isoniacida antes y durante el TAR.
- Subgrupo de 15 pacientes:
 - PK completa de RIF e INH antes y durante el TAR
 - PK completa de SQV y RTV durante y después del TAR.
- Parámetros PK : AUC_{0-24h} , C_{max} , C_{min} , T_{max} .

Las concentraciones de todos los fármacos se determinan mediante HPLC validado.

En septiembre de 2001 se han reclutado 20 pacientes con tuberculosis, 14 de los cuales han iniciado TAR y, por lo tanto, se han incluido definitivamente en el estudio.

En estos 14 pacientes la C_{min} de saquinavir permaneció bastante constante a lo largo del seguimiento (semanas 2, 4 y 12), con escasas excepciones. En todos los pacientes excepto en uno la C_{min} de saquinavir fue adecuada ($\geq 0,05$: g/ml). Las curvas concentración-tiempo de saquinavir muestran unas variaciones interindividuales amplias, con los siguientes valores medianos rangos: AUC_{0-24} 13,2 (6,8 - 57,9): g/ml.h, C_{max} 2.39 (1,1 - 7,8): g/ml, T_{max} 3 (2 - 6) h y C_{min} 0,2 (<0,5-0,4): g/ml. Las concentraciones séricas de rifampicina taimen muestran variaciones interindividuales amplias, y en 6 de 14 pacientes la concentración a las dos horas es inferior a 8: g/ml (límite inferior de la normalidad). Tras iniciar TAR se observa una tendencia a aumentar dichas concentraciones de rifampicina, aunque por el momento las diferencias no son estadísticamente significativas.

La evolución virológica e inmunológica de estos pacientes es favorable, con una reducción de la carga viral superior a un logaritmo en todos los pacientes y superior a 2 logaritmos en el 75% de casos a los 3 meses de tratamiento. En todos los pacientes se ha producido una elevación de la cifra de linfocitos CD4, con un incremento mediano de 82 células/mm³ a las 4 semanas y de 126 células/mm³ a los tres meses de tratamiento.

En definitiva, con esta pauta terapéutica parecen obtenerse niveles adecuados de saquinavir, podrían mejorar las concentraciones de rifampicina y se obtiene una buena respuesta virológica e inmunológica. Una ventaja adicional es la posibilidad de administrar el tratamiento una vez al día, con lo cual es posible realizar un tratamiento directamente observado.