



# **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LOS ANTIRRETROVIRALES**

**Prof.Adj. Dra. Leticia Cuñetti  
Dpto.Farmacología y Terapéutica  
Facultad de Medicina UDELAR**

**Junio 2008**

## Introducción

1981 se describen primeros casos del Síndrome de inmunodeficiencia humana

1983 se asocia SIDA al HIV

1987 se inicia tratamiento con AZT

Resistencia viral

HAART- TARGA Tratamiento antirretroviral gran actividad

Planes recomendados	INTR + INNTR+ IP
	INTR+INTR+ IP
	INTR+INTR+INNTR

Prevención de transmisión vertical

## PRINCIPALES PROBLEMAS TERAPÉUTICOS DE LOS PACIENTES HIV+

polifarmacia

cambios variables FC

Sd lipodistrofia – riesgo CV

Resistencia a los ARV – test de resistencia

extensión lesional

encefalopatía

enteropatía

neoplasias

coinfecciones

virales

bacterianas

micóticas

parasitarias

**Interacción medicamentosa** se define como *una modificación no terapéutica en la magnitud o duración de un efecto farmacológico de un medicamento utilizado en este grupo de pacientes asociado a la aparición de problemas de ineffectividad o de inseguridad y a la administración previa o simultánea de otro medicamento(interacciones medicamento-medicamento), incluyendo los productos fitoterapéuticos (interacciones medicamento-fitoterápico), un alimento (interacciones medicamento-alimento) o por una condición fisiológica o patológica concomitante en el paciente (interacción medicamento-enfermedad)*

## **GRUPOS DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES**

Inhibidores Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa  
Inhibidores no Nucleosídicos de la Transcriptasa Reversa  
Inhibidores de la Proteasa

## **PRINCIPALES INTERACCIONES DE CADA GRUPO**

## **PRINCIPALES INTERACCIONES EN LOS TRATAMIENTOS POR COMORBILIDADES FRECUENTES**

Patología infecciosa  
Patología cardiovascular  
Patología psiquiátrica  
Patología digestiva

## **INHIBIDORES NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA**

La transcriptasa inversa convierte el ARN viral en ADN proviral antes de ser incorporado al cromosoma de la célula huésped

Mecanismo de incorporación fraudulenta, análogos de bases nucleosídicas que compiten con las bases endógenas para ser incorporados al ADN pro viral.

Una vez incorporado estos fármacos detienen la transcripción por tener un grupo 3 hidroxilo en su estructura química

Evitan infección aguda de células sensibles

- **Profármacos** que deben ser fosforilados por enzimas citoplasmáticas de la célula huésped para ser activados.

Las vías de fosforilación difieren de un fco a otro lo que explica las diferencias en su perfil de efectos adversos

- **No monitorizables por concentración plasmática**

- Su eliminación es fundamentalmente renal salvo en el caso de la AZT y el ABC

- ABC es metabolizada por la alcohol deshidrogenasa

- AZT es metabolizado por la glucoronil transferasa

**AZT Zidovudina** 1º ARV que demostró eficacia en disminuir viremia y reconstituir sistema inmune. Supresión medular anemia 7% a las 4 semanas

Interacc FD ganciclovir , interferón gamma, vincristina, vinblastina

Aumentan Cp AZT: probenecid, fluconazol, ácido valproico. ( NO  C intra cel)

Compiten con mecanismos activación intracelular: **Estavudina**

**ddl Didanosina** Perfil de ef adv: Diarrea más frecuente, pancreatitis y neuropatía más severos que limitan su dosis

Interacc FD pancreatitis: etambutol  
neuropatía: etambutol isoniazida, vincristina, cisplatino,  
**Estavudina**, hidroxiurea.

Interacc FC Ganciclovir

## **ddC** Zalcitabina

Pancreatitis y neuropatía

Cimetidina y probenecid aumentan Cp- ajuste de dosis

## **ABC** Abacavir

Etanol incrementa 41% Cp ABC

## **3TC** Lamivudina

pocas interacciones ideal para asociar con otro INTR

## INHIBIDORES NO NUCLEOSÍDICOS DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA

Eficaces contra VIH-1. Inactivan a la enzima al unirse a sitio de catálisis.  
No requieren de fosforilización intracelular. Resistencia por mutación.  
Se metabolizan por CYP450

**Efavirenz** se considera con estrecho rango terapéutico

CYP3A4

Interacc FC: disminuye Cp fenobarbital CBZ DFH metadona  
rifampicina disminuye Cp efavirenz

Con los IP: aumenta Cp ritonavir y nelfinavir  
disminuye Cp indinavir amprenavir y saquinavir

**Nevirapina** se conoce la Cmin eficaz pero no se ha determinado la C min tóxica  
CYP3A4 hepatotoxicidad hepatitis 1%, Sd Stevens-Johnson 0.3%  
se contraindica asociar Ketoconazol y rifampicina

Interacc FC: reduce Cp ACO e Inhibidores de la Proteasa

**Tabla V.** Interacciones medicamentosas bidireccionales mediadas por la inhibición enzimática (inducción en algunos casos) de los ITNN con otros fármacos inhibidores enzimáticos reconocidos<sup>4-6,13-15,51-56</sup>

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel			Comentarios y sugerencias
	Delavirdina	Efavirenz	Nevirapina	
<b>Antifúngicos azoles<sup>a</sup></b>				
Ketoconazol	3: riesgo medio	No se dispone de información	3: riesgo medio	Con delavirdina: aumento de niveles de delavirdina sin cambios en los del ketoconazol Con nevirapina: aumento de niveles de nevirapina y disminución de los de ketoconazol
Isaconazol	3: riesgo medio	No se dispone de información	No se dispone de información	En general, de escasa relevancia clínica
Fluconazol	No hay cambios significativos	No hay cambios significativos	2: riesgo alto	Con nevirapina: aumento en niveles y posible toxicidad hepática de nevirapina sin cambios en fluconazol
Voriconazol	3: riesgo alto	2: riesgo medio	3: riesgo medio	Con delavirdina: aumento en niveles de ambos fármacos. Se deben monitorizar los efectos tóxicos de ambos fármacos Con efavirenz y nevirapina: aumento niveles de los ITNN y disminución de los del voriconazol
<b>Macrólidos<sup>a</sup></b>				
Eritromicina Clarithromicina	2: riesgo alto	2: riesgo alto	No se dispone de información	Se produce un aumento bidireccional en los niveles de los macrólidos y delavirdina y efavirenz, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad de los macrólidos y de los ITNN
<b>Inmunosupresores</b>				
Ciclosporina Tacrolimus	3: riesgo medio	3: riesgo medio	3: riesgo medio	Los inmunosupresores inhiben el metabolismo del efavirenz y de la nevirapina. Además, existen informes de casos de disminución de los niveles de ciclosporina por efavirenz, por lo que se recomienda monitorizar los niveles del inmunosupresor <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Los ITNN pueden inhibir la CYP3A4 y disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos. A su vez estos fármacos, también por inhibición de la CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de los ITNN y aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.

<sup>b</sup>Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. AIDS 2002; 16: 505-6.

**Tabla III.** Interacciones generales debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos<sup>4,5,13,17,19,22,24,26,28-30,33-42</sup>

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel Delavirdina	Efavirenz	Comentarios y sugerencias
<b>Estatinas<sup>20,23,30,32</sup></b>			
Lovastatina	2: riesgo alto	El efavirenz se comporta como inductor del metabolismo de las estatinas (ver interacciones por inducción)	Aumenta el riesgo de miopatías, rabdomiólisis e incluso muerte. Se debe evitar su uso en pacientes que utilicen delavirdina. Ver texto: estatinas con IP o delavirdina
Simvastatina			
Atorvastatina			
Rosuvastatina	3: riesgo medio		
Ruvastatina			
Pravastatina			
<b>Antagonistas del calcio no dihidro-piridínicos<sup>4</sup></b>			
Verapamilo	2: riesgo alto	No se dispone de información	Especialmente con delavirdina, aumenta el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardíaca. Se recomienda disminuir las dosis de estos dos medicamentos a la mitad
Diltiazem		3: riesgo medio	
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V<sup>4</sup></b>			
Sildenafil	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión, priapismo, cefalea y alteraciones visuales. Se debe ajustar las dosis: sildenafil a 25 mg/48 horas,

**Tabla III.** Interacciones generales debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de transcriptasa no análogos de nucleósidos<sup>1, 5, 13, 17, 19, 23, 24, 26, 28-30, 38-42</sup>

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica: nivel Delavirdina	Efavirenz	Comentarios y sugerencias
<b>Benzodiazepinas<sup>8</sup></b>			
Midazolam	2: Riesgo alto	2: Riesgo alto	Mayor probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debilidad muscular. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP
Triazolam			
Alprazolam			
<b>Analgésicos opíoides<sup>23,28</sup></b>			
Oxicodona	2: riesgo alto	No se dispone de información de interacciones de relevancia clínica con el efavirenz	Inhibición de la CYP3A4 y metabolismo de la oxicodona y buprenorfina, aumentando sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de aparición de efectos tóxicos (sedación profunda y depresión respiratoria)
Buprenorfina			
Dihidrocodona	3: riesgo medio		La dihidrocodona, hidrocodona y codeína son profármacos y requieren de la activación por la CYP2D6 o la glucoroniltransferasa. Por ello, la delavirdina puede inhibir el metabolismo y la formación del compuesto activo y, por tanto, el efecto farmacológico de estos fármacos
Hidrocodona			
Codeína			
<b>Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)<sup>19,40</sup></b>			
Fluoxetina	No se dispone de información de interacciones de relevancia clínica con delavirdina	2: riesgo alto	El efavirenz, en casos de déficit de la CYP2D6, puede inhibir la CYP2C9 y la CYP2C19, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y toxicidad de los ISRS (síndrome serotoninérgico). Se recomienda utilizar la mitad o la dosis menor posible de estos dos fármacos, ajustando la pauta en función de su efectividad y seguridad
Fluvoxamina			
Venlafacina			
Paroxetina			
Sertalina			
<b>Warfarin (acenocumarol)</b>	2: riesgo alto	El efavirenz induce metabolismo de la warfarina	Con delavirdina, aumenta el riesgo de hemorragias. Se recomienda monitorizar la relación normalizada internacional (INR) y ajustar la dosis del anticoagulante
<b>Osiprite<sup>8</sup></b>	2: riesgo alto	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de aumento del intervalo QTc en el electrocardiograma y aparición de arritmias cardíacas, al igual que alteraciones gastrointestinales y mareo

## INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los inhibidores de la proteasa inhiben el último paso en la replicación viral, la maduración, impidiendo la liberación de viriones maduros infectantes.

Resistencia por mutación del gen de la proteasa

Pobre biodisponibilidad oral por metabolización entérica y hepática.

Todos son sustratos e inductores CYP se metabolizan fundamentalmente CYP3A4 y CYP2C y además son sustratos de la Glucoproteína p.

Estrecho rango terapéutico.

**Tabla I.** Concentraciones plasmáticas que definen el margen terapéutico de algunos antirretrovirales<sup>10-12</sup>

<i>Fármaco</i>	<i>Margen terapéutico (ng/ml)</i>
Saquinavir	250-600
Ritonavir (solo)	150-2.100
Indinavir	100-1.000
Nelfinavir <sup>a</sup>	800-3.000
Amprenavir	400-2.200
Lopinavir/ritonavir	1.000-9.000
Atazanavir	150-1.000
Tipranavir	6.500-50.000
Nevirapine	C <sub>min</sub> 3.500
Efavirenz	1.000-4.000
Delavirdine	Información limitada

<sup>a</sup>Cuantificado en su metabolito activo (M8). C<sub>min</sub>: concentración mínima.

## **RITONAVIR como inhibidor enzimático**

- Estrategia para mejorar F de los IP CYP3A4

## **RITONAVIR como inductor enzimático**

- Induce a la glucuronil transferasa y al CYP2B6

**Etinil estradiol**

**Hormonas tiroideas**

**Lamotrigina**

**Bupropión**

**Tabla II.** Interacciones generales debidas a la inhibición enzimática por inhibidores de proteasa<sup>4-6,12-42</sup>

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica/ nivel	Comentarios y sugerencias
<b>Benzodiazepinas<sup>4</sup></b>		
Midazolam Triazolam Alprazolam	2: riesgo alto	Mayor probabilidad de depresión respiratoria, sedación y debridación mucosa. Oxazepam, lorazepam o temazepam son una alternativa, debido a que se eliminan por conjugación con ácido glucurónico y se afectan escasamente por el uso simultáneo de IP
<b>Estatinas<sup>4,12</sup></b>		
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina Rosuvastatina Fluvastatina Pravastatina	2: riesgo alto   3: riesgo medio	Aumenta el riesgo de miopatías, rabdomiólisis e incluso muerte. Se debe evitar el uso de lovastatina o simvastatina en pacientes que utilicen ritonavir, atazanavir y saquinavir. Se deben utilizar las dosis menores posibles (caso de atorvastatina) y monitorizar signos y síntomas de toxicidad muscular; o utilizar estatinas con menor riesgo de sufrir este tipo de interacción, como es el caso de la pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina
<b>Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos<sup>4</sup></b>		
Verapamil Diltiazem	2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión y de disminución de la conducción cardíaca. Se recomienda disminuir las dosis de estos dos medicamentos a la mitad
<b>Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5<sup>4</sup></b>		
Sildenafil	2: riesgo alto	Aumenta el riesgo de hipotensión, priapismo, cefalea y alteraciones visuales. Se debe ajustar las dosis: sildenafil a 25 mg/48 horas, tadalafil a 10 mg/72 horas y vardenafil a 2,5 mg/72 horas

#### Analgésicos opiáceos<sup>23,24</sup>

Oxicodona	2: riesgo alto	Los inhibidores de proteasa pueden inhibir la CYP2D6 y la CYP3A4 y así el metabolismo de la oxicodona y buprenorfina, aumentando sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad de aparición de efectos tóxicos (sedación profunda y depresión respiratoria)
Buprenorfina		
Dihidrocodeína	2: riesgo alto	La dihidrocodeína, hidrocodona y codeína son profármacos y requieren de la activación por la CYP2D6 o la glucoroniltransferasa. Por ello, los inhibidores de la proteasa pueden inhibir el metabolismo y la formación del compuesto activo y, por tanto, el efecto farmacológico de estos fármacos. La codeína se considera una opción adecuada para el control del dolor en pacientes con terapia antirretroviral
Hidrocodona		
Codeína	3: riesgo medio	

#### Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos<sup>25,28</sup>

Amitriptilina	2: riesgo alto	El ritonavir solo o con otro IP puede inhibir la CYP2D6 y, con ello, el metabolismo de estos fármacos lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad, especialmente disminución de la conducción y paro cardíaco, al igual que aumento de efectos anticolinérgicos (estreñimiento, boca seca, retención urinaria) y alteraciones cardíacas. Se recomienda reducir la mitad de la dosis (o utilizar la dosis menor posible) de estos dos fármacos, ajustando la dosis en función de su efectividad y seguridad
Desipramina		
Nortriptilina		
Mirtazapina		
Trazodona		
Nefazodona		

#### Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)<sup>28,29-2</sup>

Fluoxetina	2: riesgo alto	El ritonavir solo o con otro IP puede inhibir la CYP2D6 y, con ello, el metabolismo de estos fármacos, lo que puede llevar a un aumento en los niveles y toxicidad de los ISRS (síndrome serotoninérgico). Se recomienda utilizar la mitad o la dosis menor posible de estos dos fármacos, ajustando la pauta en función de su efectividad y seguridad. El citalopram, y posiblemente el escitalopram y la sertralina, debido a su escaso metabolismo y efecto sobre la actividad de la CYP, son considerados la opción más adecuada en pacientes con TARGA
Fluoxamina		
Venlafaxina		
Paroxetina		
Sertralina		

**Tabla IV.** Interacciones medicamentosas bidireccionales mediadas por la inhibición enzimática de los IP con otros fármacos inhibidores enzimáticos reconocidos<sup>4-6,13-15,51-57</sup>

Grupo farmacológico o medicamentos afectados	Relevancia clínica de la inhibición bidireccional: nivel	Comentarios y sugerencias
<i>Antifúngicos azoles<sup>27,32</sup></i>		
Ketoconazol	2: riesgo alto	Excepto para el amprenavir y fosamprenavir, se produce un aumento bidireccional en los niveles de los antifúngicos y los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad. Se recomienda utilizar máximo 200 mg/día de ketoconazol y 200-400 mg/día de itraconazol. En el caso de la combinación fluconazol con tipranavir/ritonavir se observa un aumento en los niveles del tipranavir, sin cambios significativos en los del flucozazol <sup>32</sup>
Itraconazol		
Fluconazol		
Voriconazol	3: riesgo medio	
<i>Macrólidos<sup>27,58</sup></i>		
Eritromicina	2: riesgo alto	Excepto para el amprenavir y fosamprenavir, se produce un aumento bidireccional en los niveles de los macrólidos y los IP, lo que puede llevar a la aparición de problemas de toxicidad. Los macrólidos pueden aumentar el intervalo QTc en el electrocardiograma; por lo que se recomienda utilizar máximo 1 gramo/día de estos antibióticos (en el caso de la claritromicina reducir en un 50-75% dicha dosis, si el paciente presenta un aclaramiento de creatinina < 60 ml/minuto). En general, se considera que se debería evitar la utilización simultánea de eritromicina con inhibidores por excelencia de la CYP3A4 <sup>44</sup>
Claritromicina		
<i>Inmunosupresores<sup>42,56</sup></i>		
Ciclosporina	2: riesgo alto	Se puede generar un aumento en los niveles y toxicidad de los inmunosupresores, por lo que se recomienda monitorizar sus niveles plasmáticos y ajustar la pauta terapéutica. En el caso de la combinación nelfinavir y tacrolimus se recomienda reducir en un 50% la dosis del inmunosupresor <sup>22</sup> . En el caso de la ciclosporina con lopinavir/ritonavir, se recomienda una reducción inicial del 5% de la dosis de ciclosporina (puede ser necesario una disminución hasta del 20%) <sup>56</sup> . Por su parte, ciclosporina y tacrolimus pueden aumentar los niveles y toxicidad de los IP, por lo que se recomienda vigilar signos y síntomas de toxicidad y, en caso que se requiera, ajustar la pauta
Tacrolimus		

\*Los IP pueden inhibir la CYP3A4 y disminuir el metabolismo de estos fármacos, lo que puede causar un aumento en sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos. A su vez estos fármacos, también por inhibición de la CYP3A4, pueden disminuir el metabolismo de los IP y aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos tóxicos.

**Se recomienda que el tratamiento de los pacientes HIV+ debe ser realizado por médicos entrenados en todos los aspectos de la enfermedad**

**En los pacientes HIV positivos que están bajo tratamiento antirretroviral si bien las interacciones medicamentosas son muy complejas las principales son debidas a la interacción en la metabolización hepática**

[www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)

[www.hopkings-id.edu](http://www.hopkings-id.edu)