



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

INTERACCIONES DE ANTIRRETROVIRALES CON OTROS FÁRMACOS

Autor: Natalia Martínez Sanz

Tutor: Amparo Ibáñez

Convocatoria: Febrero 2017



ÍNDICE

1.RESUMEN	3
2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
2.1 ¿Qué es el VIH/SIDA? Antecedentes	3
2.2 Ciclo de replicación del virus VIH.....	5
2.3 Desarrollo de la infección	5
2.4 Tratamiento antirretroviral	7
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGÍA	12
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
6.CONCLUSIONES:	19
7.BIBLIOGRFÍA:	20

1.RESUMEN

El SIDA es consecuencia de la infección por el VIH, retrovirus humano con una estructura muy compleja y gran variabilidad genética, que destruye a los linfocitos, debilitando el sistema inmunitario. La primera infección se produjo en África Central, desde entonces se ha ido extendiendo provocando una epidemia mundial. Según la situación clínica clasificamos al paciente en diferentes estadios, la meta sanitaria sería no llegar al desarrollo de SIDA, diagnosticando precozmente al paciente y tratándolo desde los primeros estadios.

En la actualidad, gracias al TARGA (Terapia Antirretroviral de Gran Afinidad), que combina diferentes antirretrovirales, se ha conseguido frenar la multiplicación del virus, no obstante, sigue siendo de vital importancia la disposición y motivación del paciente.

Con ayuda del programa de prescripción de unidosos del Hospital Universitario La Princesa y demás fuente bibliográfica seleccionamos pacientes y estudiamos las interacciones de antirretrovirales con otros fármacos, observando cuales son las más comunes. También determinaremos la atención farmacéutica a estos pacientes.

Muchos pacientes con VIH toman medicación para tratar diversas dolencias o enfermedades, por lo tanto, es muy frecuente que se presenten interacciones (farmacocinéticas y farmacodinámicas), principalmente por actuar como inhibidores o inductores del CYP450. En algunos casos, se debe modificar la dosis e incluso llegar a suprimir algún tratamiento.

Insistir en la adherencia al tratamiento, comunicando toda la medicación que toma para hacer posibles ajustes de dosis, suponen las estrategias de intervención principales para minimizar el riesgo de las interacciones.

2.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

2.1 ¿Qué es el VIH/SIDA? Antecedentes:

El SIDA es consecuencia de la infección por el VIH, retrovirus humano de la familia de los lentivirus, denominados así porque tienen un largo periodo de incubación, de forma que sus síntomas o manifestaciones tardan mucho tiempo en aparecer después de que se ha producido el contagio, cuyo blanco son células que expresen en su membrana la molécula CD4+ (linfocitos CD4 cooperadores, monocitos y células dendríticas/Langerhans y subpoblaciones tímicas de precursores linfocitarios). El VIH se adhiere al linfocito y penetra en su interior, alterando gravemente su funcionalidad e incluso terminando por destruirlo.¹

Existen dos tipos de VIH: El VIH1 y el VIH2, el primero es el más extendido en el mundo causante de la pandemia mundial de VIH y SIDA, el 2 es menos agresivo y está más restringido al oeste de África, pero el tiempo de desarrollo de la enfermedad es mayor. Se cree que tanto el VIH 1 como el VIH 2 surgieron del virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS), idéntico al VIH, que causa síntomas similares en primates y que contagió a los humanos al comer de estos animales.

Existen tres sub-grupos del VIH1: M (principal o mayor), N (nuevo) y O (outlier). También hay por lo menos, diez diferentes subtipos del VIH1 dentro del grupo M, designados de la A a la J.²

Después de producirse la mutación y tras la infección de los primeros afectados en África Central, el VIH empezó a extenderse en la época de las grandes migraciones a las ciudades y desde allí pasó a los EEUU vía Haití donde existía un importante turismo sexual.

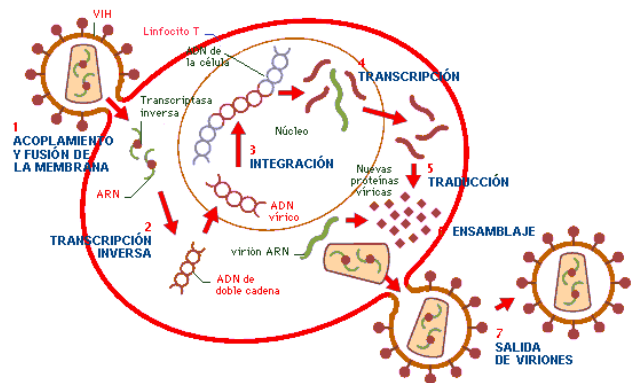
La identificación y el aislamiento del VIH fue realizado en 1983 por la Dra. Francois Barré-Sinoussi, del grupo francés dirigido por Luc Montaigner en el instituto Pasteur de Francia.

Desde que se publicó la primera evidencia clínica del SIDA hace más de treinta años, el virus de la inmunodeficiencia humana ha causado una epidemia que se ha extendido por todo el mundo. En 2004 el número total de personas que vivían con el VIH alcanzó su nivel más alto: 39,4 millones.³

El VIH tiene una estructura compleja (formada por material genético, proteínas y enzimas que ayudan al virus a infectar las células, todo ello rodeado de una envoltura) y una gran variabilidad genética, por lo que, existen muchas variantes del mismo porque cambian continuamente, por eso es difícil encontrar un tratamiento curativo y hallar una vacuna eficaz.

2.2 Ciclo de replicación del virus VIH:

1. Acoplamiento y fusión: el virus se une a los linfocitos CD4 y penetra en su interior, gracias a la unión de alta afinidad de la proteína de superficie gp120 con la molécula CD4.
2. Transcripción inversa: Una vez dentro, libera su material genético en forma de ARN y lo transforma en ADN por la enzima *transcriptasa inversa*. Dado que este proceso es muy complejo se producen errores, dando lugar a mutaciones o cambios genéticos en el virus, lo que dificulta el tratamiento por el alto grado de cambio del virus.
3. Integración: El ADN traducido es capaz de integrarse en el núcleo de la célula, en sus cromosomas y desde allí fabricar nuevos virus que terminan por producir la muerte de los linfocitos CD4 infectados. Esta acción es llevada a cabo por la *integrasa* que desarrolla la infección. Esta infección puede ser latente (integración al genoma celular en ausencia de replicación viral) o productiva (la replicación es inducida por diferentes estímulos como la activación antigénica)
4. Maduración: los nuevos virus salen al exterior para infectar a otros linfocitos.



Este ciclo se produce de forma rápida en la mayoría de las células, pero en algunas de ellas el VIH es capaz de quedarse mucho tiempo dentro del núcleo celular de forma latente o dormida, lo que hace muy difícil acabar con la infección.

Cuando el virus sale de las células, pasa a la sangre y a la mayoría de los fluidos de las personas que padecen la infección, sin embargo, la cantidad de virus solamente es considerable en la sangre, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna. Por eso, la transmisión del virus sólo puede realizarse a través de estos fluidos.¹

2.3 Desarrollo de la infección:

Para conocer el estado en que se encuentra la infección, se utiliza una clasificación establecida por el CDC (Centro de Control de enfermedades de EE.UU) que se basa en el estado clínico y en la cifra de CD4.

Por un lado, se determina la situación clínica:

- A: En fase aguda de la infección o en fase crónica sin síntomas.

Fase aguda: A las 2-4 semanas de la entrada del virus en el organismo. Las manifestaciones clínicas son variables, lo habitual es tener un proceso febril de mayor duración que una gripe, a veces acompañado de adenopatías o erupciones en la piel.

Aparecen anticuerpos (ac) frente al VIH, que en esta fase no se detectan. Pero sí pueden detectarse partículas del virus VIH antígenos (ag), en este momento la carga vírica es muy elevada y provoca una importante caída de los linfocitos CD4. Al final de este periodo, la carga vírica se reduce, a la vez que suben los linfocitos CD4.

- B: En fase crónica de la infección, siendo posible alguna enfermedad debida a la debilidad del sistema inmune, pero no de tanta gravedad como las que definen el SIDA.

Fase crónica: Aparece a los 3-6 meses de la infección. Se pasa a esta fase cuando se detecta ac. No se tienen síntomas (latencia clínica), la carga vírica suele ser estable y los linfocitos CD4 aumentan un poco.

Dura aproximadamente 10 años. Durante esta etapa, el sistema inmunitario se va debilitando y es incapaz de controlar el virus, lo que hace necesario en uno u otro momento iniciar tratamiento antirretroviral.

- C: SIDA.

Fase avanzada o de SIDA: Se caracteriza por la caída de los linfocitos CD4 por debajo de 200/mm³, y sobre todo por la aparición de tumores o enfermedades infecciosas graves, muchas de ellas oportunistas. En esta fase la carga vírica es más elevada.

Las enfermedades que con más frecuencia aparecen en esta fase en España son la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, la candidiasis esofágica y los linfomas.²

Por otro lado, la tasa de CD4, clasifica a las personas en situación:

- 1: Más de 500 CD4/mm³
- 2: Entre 200 y 499 CD4/mm³.
- 3: 199 CD4/mm³ o menos.¹

Relación entre el número de CD4 y la aparición de enfermedades. 4	
LINFOCITOS	CD4/mm ³
350	Candidiasis vulvovaginal, tuberculosis pulmonar, herpes zoster, muguet, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin
200	Linfoma de Hodgkin, neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> , tuberculosis diseminada, diarrea por <i>Cryptosporidium</i>
100	Candidiasis esofágica, toxoplasmosis cerebral
75	Meningitis criptocócica, histoplasmosis diseminada
50	Linfoma del SNC, infección diseminada por bacterias atípicas, retinitis por citomegalovirus

Estas clasificaciones permiten al médico tener un conocimiento rápido del estado en el que se encuentra el paciente y poder actuar de manera correcta.

La mortalidad en los enfermos de sida, aunque ha disminuido mucho, es todavía apreciable, por lo que la meta sanitaria es evitar llegar a la fase avanzada o de SIDA. Para ello es preciso diagnosticar la enfermedad cuanto antes, hacer un seguimiento periódico de aquellos que están ya diagnosticados (controlando todos los síntomas, la carga vírica y los linfocitos CD4) y en caso necesario hacer un correcto tratamiento que frene esta evolución.³

2.4 Tratamiento antirretroviral:

Los medicamentos utilizados actualmente, se dividen en 4 grandes familias:

1. **Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI)**: Su mecanismo de acción se realiza mediante la inhibición selectiva de la Transcriptasa inversa del VIH.
 - **Análogos de nucleósido y nucleótido (ITIAN)**: Inhiben a la enzima de manera competitiva, ya que son estructuralmente similares a *2-dexosinucleótidos*, el sustrato natural con el que compite por su unión a la enzima.
Estos fármacos necesitan ser activados, es decir, ser bifosforilados (nucleótidos) y trifosforilados (nucleósido) por enzimas nucleares para realizar su acción inhibitoria.
Impiden la transcripción del ARN genómico a ADN vírico y también la elongación del ADN complementario vírico puesto que al unirse actúan como terminadores de la cadena.
Pueden aparecer resistencias frente a este grupo, por mutaciones en el gen de la TI.
La toxicidad de los ITIAN se debe a que también inhiben la ADN polimerasa gamma de los mamíferos, lo que dará lugar a la mayoría de reacciones adversas de este grupo de fármacos (polineuritis, pancreatitis, acidosis láctica, mielotoxicidad, etc.).
 - **No análogos de nucleósido o nucleótido: (ITINN)** Aquellos fármacos que inhiben de manera selectiva pero no competitiva a la TI. Por lo que no presentan similitud estructural con el sustrato natural. Se unen de forma no competitiva directamente a la enzima (sin necesitar una activación celular previa), en una zona próxima al

punto catalítico, y alteran así la orientación y movilidad de la TI, cuya actividad queda bloqueada y, con ello, la síntesis del ADN provírico.

Estos no se incluyen en la cadena de ADN vírico, por lo tanto, no tienen una doble inhibición ya que no actúan como terminadores de cadena.

Activos solo frente a VIH-1.

No presentan toxicidad por lesión mitocondrial, puesto que no son activos frente a la ADN polimerasa- gamma en mamíferos.

Pueden producir erupción cutánea.

2. **Inhibidores de Proteasa**: Se incluyen todos los fármacos, cuyo mecanismo de acción consisten en inhibir esta enzima, esencial en la formación de partículas víricas maduras, ya que es la encargada de la escisión de poliproteínas en proteínas más pequeñas y estructurales funcionales (viriones maduros).

Son más selectivos por la proteasa del VIH-1, pero también actúan frente a la del VIH-2.

Para poder desarrollar su acción sólo necesitan penetrar por difusión pasiva al interior de la célula infectada.

La gran diferencia de las proteasas víricas frente a las aspárticas celulares humanas hace que los IP sean muy selectivos y poco tóxicos.

Presentan un gran número de interacciones farmacológicas, dado que inhiben el citocromo P450.

Los fármacos pertenecientes a este grupo pueden producir redistribución de la grasa corporal, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia y diabetes, además de sangrado en pacientes hemofílicos.

El número de mutaciones en la proteasa es elevado. Aparece resistencia cruzada entre los componentes del grupo.

3. **Inhibidores de la fusión**: Pertenecen a este grupo los agentes antirretrovirales, que bloquean la penetración del VIH-1 a los linfocitos CD4, inhibiendo la fusión de la cubierta del virus, con la membrana de los linfocitos. Actúan fuera de la célula huésped a diferencia del resto de antirretrovirales.

4. **Inhibidores de integrasa**: Actúan sobre una enzima que es la responsable de la integración del material genético viral (ya traducido a ADN por la transcriptasa inversa) en el material genético de la célula infectada.

Las combinaciones de varios antirretrovirales reducen el número total de comprimidos a tomar a lo largo del día.^{1,3,6}

MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO
1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ITI)	
<i>1.a Análogos de nucleósido (ITIAN)</i>	
ZIAGEN [®] RETROVIR [®] VIDEX [®] EMTRIBA [®] LAMIVUDINA EFG	Abacavir (ABC) Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)
<i>1.b Análogos de nucleótido</i>	
VIREAD [®]	Tenofovir (TDF)
<i>1.c No análogos (ITINN)</i>	
SUSTIVA [®] INTELENCE [®] VIRAMUNE [®]	Efavirenz(EFV) Etravirina (ETR) Nevirapina (NVP)
2. INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)	
REYATAZ [®] TELZIR [®] VIRACEPT [®] NORVIR [®] PREZISTA [®] INVIRASE [®]	Atazanavir (ATV) Fosamprenavir (FPV) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Darunavir (DRV) Saquinavir (SQV)
3. INHIBIDORES DE LA FUSIÓN	
FUZEON [®] CELSENTRI [®]	Enfuvirtida (ENF) Maraviroc (MVC)
4. INHIBIDORES DE INTEGRASA	
ISENTRESS [®] TIVICAY [®]	Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG)

1

COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES ¹	
MEDICAMENTO	PRINCIPIO ACTIVO
ATRIPLA [®]	FTC/TDF/EFV
COMBIVIR [®]	3TC/AZT
KALETRA [®]	(Lopinavir)LPV/RTV
KIVEXA [®]	3TC/ABC
TRIZIVIR [®]	ABAC/3TC/AZT
TRUVADA [®]	FTC/TDF
TRIUMEQ [®]	DTG/ABC/3TC

Los fármacos antirretrovirales actuales no pueden eliminar al virus por completo del cuerpo, por lo que no son capaces de curar la enfermedad. Esto es así porque no llegan con la fuerza suficiente a determinadas zonas como el sistema nervioso, los testículos, los ganglios intestinales y otros lugares donde el VIH está menos expuesto a sus efectos, por

lo que siempre el VIH conserva el potencial de volver a replicarse con rapidez. Aunque pueden evitar que el virus se reproduzca o haga copias de sí mismo.

Estos fármacos tienen cuatro objetivos fundamentales:

- Aumentar la esperanza y calidad de vida
- Evitar la progresión de la enfermedad: Reduciendo la carga viral a niveles indetectables durante el mayor tiempo posible y limitando el desarrollo de resistencias.
- Devolver al sistema inmunitario a su estado normal y mantenerlo durante el mayor tiempo posible: Manteniendo el recuento de células CD4 dentro del intervalo normal y evitar infecciones.
- Minimizar la transmisión de VIH a otras personas (una carga viral indetectable en plasma, no significa que no exista virus en otros fluidos corporales)

Las grandes cuestiones en cuanto a pacientes sin tratamiento previo, son: cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR) y qué combinación de fármacos utilizar. Sin embargo, no hay una respuesta única puesto que hay que valorar individualmente cada situación clínica, sopesando siempre las ventajas e inconvenientes de cada opción terapéutica. La disposición y motivación del paciente siguen siendo los factores críticos a la hora de tomar la decisión de empezar.

En los últimos tiempos el número de opciones terapéuticas, la eficacia, la seguridad y la simplicidad de las combinaciones de antirretrovirales han aumentado de manera importante. Además debido fundamentalmente al uso de Inhibidores de proteasa (IP) potenciados con ritonavir, el riesgo de desarrollo de multirresistencia ha disminuido considerablemente. No obstante, la influencia en el balance beneficio/riesgo del TAR de la toxicidad a medio-largo plazo de los antirretrovirales, los problemas de adherencia, la aparición de resistencias, las interacciones medicamentosas y el impacto en la calidad de vida, son puntos imprescindibles a valorar minuciosamente antes de iniciar un TAR.

Actualmente las cifras de linfocitos CD4 son el principal marcador de riesgo de progresión clínica de la infección del VIH y, por tanto, de la necesidad o no de iniciar TAR activo.

Uno de los objetivos fundamentales del TAR es la restauración inmunológica y la forma más práctica de valorarlo es midiendo el incremento de los CD4, que es muy evidente en las primeras semanas de tratamiento.^{5,6}

El Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) se basa en combinaciones de distintos fármacos antirretrovirales, como normal general 3 fármacos de al menos dos familias distintas (2 ITIAN y 1 IP/r o 1 ITINN). Las pautas con un ITINN ofrecen ciertas ventajas sobre las que incluyen un IP/r: menos interacciones farmacocinéticas, mejor perfil metabólico y menor coste. Los IP/r proporcionan alta barrera genética para el desarrollo de resistencias. ²

El médico lo receta basándose en factores como la carga viral (CV) del paciente, el recuento de linfocitos CD4+ y los síntomas clínicos. TARGA controla la carga viral ayudando a retrasar el comienzo de los síntomas y así logrando una supervivencia más larga en las personas diagnosticadas con VIH/SIDA.

Con la terapia TARGA, las consecuencias médicas asociadas con el VIH/SIDA han cambiado. Los nuevos diagnósticos de infecciones asociadas al VIH y algunas complicaciones neurológicas, como la demencia causada por la infección con VIH, han disminuido desde la introducción de esta terapia. Sin embargo, ha habido un aumento en otros problemas neurológicos como daño de los nervios periféricos, con el uso de esta terapia. También hay informes que vinculan a TARGA con un aumento en los niveles de lípidos sanguíneos (incluyendo el colesterol), un metabolismo anormal de la glucosa y otras complicaciones clínicas tales como enfermedades cardíacas.

- Si la infección es asintomática el inicio del TAR se basa en el número de CD4, la CVP (carga vírica plasmática) o en determinadas comorbilidades o características del paciente.
- Si los linfocitos CD4 están entre 350 y 500 células/ μ L se recomienda el TAR en los pacientes con ciertas comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP > 105 copias/mL, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH).
- Si el número de linfocitos CD4 es mayor de 500 cel/ μ L se recomienda diferir el TAR en general. Sin embargo, debe ser considerado en los pacientes con comorbilidades (cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus C, hepatitis B con indicación de tratamiento, CVP > 105 copias/mL, proporción de CD4 < 14%, edad > 55 años, riesgo cardiovascular elevado y nefropatía VIH). ³

3. OBJETIVOS

Determinar las interacciones de los antirretrovirales con otros fármacos, estudiando cuales son las más comunes y las de mayor afectación en la actualidad.

Entender el mecanismo de acción de antirretrovirales y tratamiento antirretroviral mediante revisión bibliográfica.

También estudiaremos la atención farmacéutica a estos pacientes con VIH y su importancia para la adherencia y cumplimiento de tratamiento.

4. METODOLOGÍA

A través del programa de prescripción de unidosis interna del hospital y demás fuentes externas bibliográficas, como ficha técnica, seleccionamos una serie de pacientes ingresados con VIH, observando los antirretrovirales y los otros fármacos que toman, revisando, mediante la base de datos de “Liverpool HIV Interactions”, si existe interacciones entre ellos, si con el tiempo se han tenido que modificar dosis, frecuencia o incluso llegar a suspender algún fármaco o cambiarlo por otro por la aparición de dichas interacciones.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Desde la introducción de la terapia TARGA, todo el personal sanitario encargado del paciente de VIH se ha acostumbrado al reto que supone el manejo de las interacciones medicamentosas en este grupo de pacientes.²

El tratamiento antirretroviral puede presentar con frecuencia interacciones con otros fármacos/productos naturales principalmente por su capacidad para actuar como inhibidores o inductores de citocromo p450.

A esto debemos añadir que muchos pacientes con infección por VIH toman medicación para tratar o prevenir infecciones oportunistas, antidepresivos, analgésicos, antieméticos, ansiolíticos, suplementos nutricionales y terapias alternativas.³

METABOLIZACIÓN POR TIPO DE FÁRMACO Y SU INTERACCIÓN CON ARV ⁶

ANTIDEPRESIVOS:	Los ISRS son mejor tolerados que los antidepresivos tricíclicos. Comparten vías de metabolización con ARV, por lo que debe ser monitorizada su eficacia y toxicidad. Muchos antidepresivos son sustratos del CYP 2D6 y por lo tanto susceptibles de ver incrementados sus niveles con RTV. Todos deben administrarse a dosis iniciales bajas e ir aumento progresivamente.
-----------------	---

ANTIPSICÓTICOS:	<p>Los antipsicóticos atípicos, como la ziprasidona y el aripiprazol, se asocian a menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromacina etc).</p> <p>Al ser todos ellos metabolizados por el Citocromo P (CYP) la utilización conjunta con IPr puede incrementar sus niveles.</p>
EUTIMIZANTES	<p>El litio no es metabolizado en el organismo y se excreta por vía renal sin cambios. Sin embargo, su índice terapéutico es muy bajo y muchos fármacos de uso común, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los diuréticos etc., pueden incrementar sus niveles y provocar toxicidad. Lo mismo ocurre con todas aquellas situaciones que modifiquen o alteran la función renal, como cuadros de deshidratación secundarios a gastroenteritis⁸⁰, la propia infección por VIH y algunos ARV como el TDF. Por lo tanto, se debe monitorizar de forma periódica midiendo sus niveles plasmáticos.</p> <p>carbamacepina no se recomienda en pacientes VIH. Tiene un gran efecto inductor enzimático del CYP 3A4 que puede ocasionar niveles de ARV insuficientes, además de un riesgo añadido de hepatotoxicidad y hematotoxicidad</p> <p>valproato, aunque con menos interacciones en el CYP, está sujeto a las modificaciones en la glucuronidación</p> <p>La lamotrigina, al utilizar la misma vía metabólica que el RTV y el NFV, puede ser inhibida por la administración de estos fármacos.</p> <p>La gabapentina no es metabolizada y se excreta vía renal, debiendo monitorizarse el aclaramiento renal.</p>
ANSIOLÍTICOS	<p>Dentro de las benzodiazepinas el fármaco de elección es el loracepan, , metabolizado en el hígado mediante reacciones de conjugación, por lo que tiene menor susceptibilidad de inducción / inhibición que otras benzodiazepinas de uso común, como diacepam, alprazolam o cloracepato, que además de su potencial aditivo, son sustratos del CYP 3A4 y susceptibles de aumentos en sus niveles plasmáticos</p>
DROGAS DE ABUSO	<p>Los niveles de heroína (glucuronidación) y metadona (varias isoenzimas del CYP), pueden verse disminuidos con el uso del IPr.</p> <p>El éxtasis y otros psicoestimulantes son sustratos de varios de los isoenzimas que pueden ser inhibidas por los IPr y cabe esperar un incremento en sus efectos indeseados con el uso concomitante.</p>

Las interacciones farmacológicas se clasifican en farmacocinéticas, cuando se produce modificación de niveles de los fármacos implicados y farmacodinámicas en las que los niveles de fármacos implicados permanecen inalterados, modificación del efecto a nivel de receptor, sin cambios en las concentraciones, pero existe compromiso de eficacia o seguridad de tratamiento. Dan lugar a adición, sinergia o antagonismo, ya sea reduciendo o aumentando la eficacia o la toxicidad.

- Farmacocinéticas:

Los antirretrovirales son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y a la vez pueden comportarse como inductores y/o inhibidores de los mismos. La inducción, proceso lento de días o semanas, producirá una disminución de las concentraciones del otro fármaco (sustrato), pudiendo disminuir su eficacia. La

inhibición, proceso rápido de horas, ocasionará un aumento de las concentraciones con mayor riesgo de toxicidad. Algunos, pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto. El sistema metabólico más importante es el citocromo P450 (CYP) y su principal isoenzima el CYP3A4. Muchos antirretrovirales, especialmente los IP e ITINN, y muchos otros medicamentos que a menudo toman los pacientes, son sustratos, inhibidores o inductores del CYP. Otra vía metabólica es la conjugación de los antirretrovirales o de sus metabolitos con otros productos, por ejemplo, la glucuronidación (UDPGT). Algunos son inductores o inhibidores de UDPGT. Ciertos transportadores, como la glicoproteína-P (P-gp), pueden alterar la biodisponibilidad de algunos antirretrovirales y su distribución por el organismo. Estos transportadores pueden ser también inducidos o inhibidos por diversos fármacos.

RTV inhibe varias subfamilias del CYP y es inductor de UDPGT, mientras que ATV inhibe tanto CYP como UDPGT.

- Interacciones por deficiencias en la absorción:

El fármaco, antes de absorberse, tiene que disgregarse de la forma farmacéutica en la que viene integrado y posteriormente disolverse. Algunos fármacos requieren condiciones especiales para su disolución como es, por ejemplo la necesidad de pH ácido. Así cualquier modificación en el mismo por la adición de algún otro fármaco puede dar lugar a que el fármaco se absorba mal y como consecuencia, se produzca un déficit de absorción accediendo menos cantidad de fármaco al torrente circulatorio.

El atazanavir (ATV) es un IP que requiere para su disolución pH ácido. La administración concomitante con fármacos que aumenten este pH va a dar lugar a una disolución defectuosa del principio activo y como consecuencia, pérdidas de absorción. Ej: ATV con omeprazol

- Doble potenciación

Algunos antirretrovirales como el ritonavir potencian las concentraciones de otros fármacos por dos mecanismos diferentes inhibe el citocromo p450 y la glicoproteína p en el intestino aumentando la absorción de fármacos metabolizados por este enzima, e inhibe también el citocromo p450 en el hígado.

- Farmacodinámicas:

- Interacciones a nivel de esqueletos (backbones) de análogos de nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

Algunas combinaciones de dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleótidos/nucleósidos (backbones) proporcionan eficacia cuando se combinan con un tercer agente, aunque otras combinaciones proporcionan un resultado subóptimo, bien por una disminución de la potencia, aumento de la toxicidad o selección de mutaciones que confieren resistencia.

Ej: Al asociar tenofovir con otros fármacos nefrotóxicos puede aumentar la toxicidad renal.²

Interacciones ordenadas de mayor a menor frecuencia		
Fármacos interactuantes	Efecto Potencial	Recomendación
Lamivudina / cotrimoxazol	Cotrimoxazol aumenta en 43% los niveles plasmáticos de lamivudina posiblemente por disminuir el aclaramiento renal	Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis. Monitorizar toxicidad de lamivudina
Zidovudina / fluconazol	Fluconazol aumenta hasta en 74% los niveles plasmáticos de zidovudina por reducción de su metabolización	Moderada interacción que puede justificar ajuste de dosis para zidovudina. Monitorizar toxicidad de zidovudina
Lopinavir-ritonavir / gemfibrozilo	TARV ¹ reduce en 41% la biodisponibilidad y C _{máx} ² de gemfibrozilo. Posiblemente el mecanismo sea una reducción de la absorción de gemfibrozilo, tal vez debido a la modulación de algún transportador intestinal por parte de lopinavir/ritonavir	Moderada interacción que puede justificar dosis de gemfibrozilo
Atazanavir / omeprazol	La solubilidad de atazanavir se reduce a medida que aumenta el pH. La administración de omeprazol reduce en 70% los niveles plasmáticos de atazanavir	No recomendada. Se sugiere reemplazar omeprazol por anti-H ₂ (ranitidina) y administrarlo 2 h después de atazanavir
Zidovudina / dapsona	Dapsona puede inhibir el metabolismo hepático de zidovudina. Incremento del riesgo de toxicidad hematológica aditiva	Moderada interacción que puede justificar dosis de zidovudina. Monitorizar toxicidad de zidovudina
Lopinavir-ritonavir / sertralina	Lopinavir/ritonavir puede aumentar los niveles plasmáticos de sertralina por inhibición de su metabolismo a nivel de CYP3A4 ³	Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis. Monitorizar toxicidad de sertralina
Atazanavir / fenitoina	Fenitoina es un antiepiléptico inductor de CYP450, que aumenta el metabolismo hepático de atazanavir disminuyendo su concentración plasmática y favoreciendo un probable fracaso virológico	Potencial interacción puede justificar la prescripción de antiepilépticos no inductores enzimáticos. En cualquier caso, no debería emplearse atazanavir no potenciado
Fosamprenavir / etravina	Pueden aumentar parámetros farmacocinéticos de fosamprenavir (biodisponibilidad, C _{máx} ² , C _{mín} ⁴)	Moderada interacción que puede justificar dosis de fosamprenavir
Lopinavir-ritonavir / con tenofovir	Existe un aumento del riesgo de nefrotoxicidad con la asociación de tenofovir e inhibidores de la proteasa. Podría deberse a una interacción a nivel de transportadores	Potencial interacción que requiere monitorizar función renal
Lopinavir asociado con ritonavir con abacavir	Los niveles plasmáticos de abacavir se reducen en 32% en presencia de lopinavir con ritonavir. Probablemente debido a un aumento de la glucuronidación de abacavir por parte de la asociación lopinavir y ritonavir	Moderada interacción que puede justificar ajuste de dosis

¹TARV: tratamiento anti-retroviral, ²C_{máx}: concentración plasmática máxima; ³CYP3A4: citocromo P450 (subfamilia 3A4). ⁴C_{mín}: concentración plasm

De los veinte pacientes estudiados en el Hospital La Princesa, sólo en cuatro se tuvieron que hacer modificaciones en la dosis de fármacos, ya que el resto tenían ajustada la dosis,

puesto que se habría estudiado y ajustado previamente o no se les administraban fármacos que pudieran interaccionar entre ellos. Las principales interacciones que observamos son:

- Lamivudina con trimetropin/sulfametoxazol (antibiótico bacteriostático): Trimetropin aumenta la exposición a lamivudina en un 40%. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal normal. El sulfametoxazol no interacciona. La lamivudina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética del antibiótico.
- Dolutegravir (Triumeq®) con rifampicina (antibiótico sistémico antituberculoso, bactericida): La rifampicina es un inductor enzimático de UGT1A1 y CYP3A, por lo que disminuye la concentración de dolutegravir, ya que es metabolizado por estas enzimas. Se aumentó la dosis de dolutegravir a 50mg cada 12h, para ello se incluyó en el tratamiento Tivicay® (Dolutegravir).
- Dolutegravir con colecalciferol: No se sabe con seguridad si la vitamina D influye en la concentración de dolutegravir, pero la vitamina D se metaboliza por el CYP3A4 y CYP24A1 en metabolitos activos en hígado y riñón, por lo que podría competir, aunque por sí sólo no se ha descrito. Si el colecalciferol se encuentra en forma de preparados multivitamínicos, la coadministración reduce la exposición de dolutegravir. También el ácido fólico puede formar parte de preparados multivitamínicos.
- Dolutegravir con Calcio: Dolutegravir debe administrarse 2h antes o 6 h después de tomar medicamentos que contengan iones polivalentes, tales como suplementos de calcio.
- Abacavir con rifampicina: Al ser la rifampicina un potente inductor enzimático, a través de su acción mediante la UDP glucuroniltransferasa puede disminuir ligeramente las concentraciones plasmáticas de Abacavir.
- Darunavir o ritonavir (inhibidores de proteasa) con quetiapina (antipsicótico atípico). La quetiapina se metaboliza por CYP3A4 por lo que está contraindicado su uso con inhibidores de proteasa, que son inhibidores del CYP450. Su coadministración aumentaría mucho los niveles de quetiapina puesto que no se metabolizaría. En este paciente se redujo la dosis de quetiapina a una sexta parte.
- Darunavir o ritonavir con simvastatina (estatina para disminuir el colesterol): Previamente se le había suspendido tenofovir por toxicidad renal. Presenta CV indetectable y CD4 entre 600 y 800. La simvastatina, inhibidor de la HMG-

CoA reductasa es dependiente de CYP3A, por lo que al administrarse con inhibidores enzimáticos de CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas de simvastatina. Esto puede causar miopatía incluyendo rabdomiolisis. Por lo que habría que a este paciente se le redujo la dosis de simvastatina a 20mg 0-0-1-0. También se podría haber sustituido por otra estatina como fluvastatina o pitavastatina que no interaccionan.

- Darunavir o ritonavir con clorazepato (ansiolítico derivado de benzodiazepinas con efecto ansiolítico, anticonvulsivante, hipnótico, sedante, relajante muscular y amnésico): Clorazepato se convierte rápidamente en nordiazepam el cual es metabolizado por el CYP3A4 al oxazepam. Darunavir / ritonavir podría aumentar potencialmente la exposición de nordiazepam que podría prolongar la sedación. Por lo que al paciente tratado se le disminuye la dosis de clorazepato.
- Darunavir o ritonavir con haloperidol (antipsicótico convencional, neuroléptico de la familia de butirofenona). El haloperidol tiene un mecanismo complejo, ya que sufre glucuronidación, reducción de carbonilo y metabolismo oxidativo (CYP3A4). Por lo que darunavir o ritonavir podrían aumentar de forma moderada la exposición de haloperidol. Puede ser necesario modificar la dosis y se deben vigilar los efectos secundarios.
- Darunavir o ritonavir con levomepromazina (antipsicótico): Levomepromazina es metabolizada por el CYP2D6. La coadministración podría aumentar potencialmente la exposición levomepromazina aunque de forma moderada, ya que ritonavir es un inhibidor débil de CYP2D6.
- Darunavir o ritonavir con paliperidona (antipsicótico atípico): La paliperidona se elimina principalmente por vía renal, con un metabolismo mínimo, se produce a través de las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Darunavir / ritonavir podría aumentar las concentraciones de paliperidona, aunque de forma limitada y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis a priori.
- Atazanavir con omeprazol: El atazanavir (ATV) es un IP que requiere para su disolución pH ácido. La administración concomitante con fármacos que aumenten este pH va a dar lugar a una disolución defectuosa del principio activo y como consecuencia, pérdidas de absorción.^{7,8,9,10,11}

La administración de atazanavir con omeprazol disminuye el AUC (área bajo la curva, disponibilidad de fármaco en el organismo C/t) y la C_{min}. Ni la administración de bebidas de cola para reducir el pH gástrico, ni el aumento de la dosis del atazanavir consigue concentraciones terapéuticas del fármaco.

Esta interacción es muy importante, ya que el 30% de los pacientes con VIH sufren trastornos gastrointestinales, la disminución de niveles es relevante y puede llevar a fracaso terapéutico y aparición de resistencias, por lo que la administración de omeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) no se recomienda.³

- Se han descrito interacciones importantes entre los fármacos empleados en el tratamiento del VHC y los antirretrovirales. Por ejemplo, atazanivir y emtricitabina con ribavirina e interferón pegilado. Se produce un aumento en la producción de bilirrubina, ya que el atazanavir inhibe el aclaramiento normal por UGT1A1.⁸

Las interacciones metabólicas a nivel de CYP450 que pueden provocar un fracaso terapéutico tienen lugar cuando un fármaco produce inducción de isoenzimas hepáticas aumentando el metabolismo de un segundo fármaco que es metabolizado a través de éstos. La inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas (en función de la mayor o menor vida media del fármaco que actúa como inductor). Los principales inductores enzimáticos son las rifamicinas (rifampicina>>rifabutina), antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital y carbamacepina), nevirapina y efavirenz.⁷

TABLA INDUCTORES INHIBIDORES ³		
SUSTRATOS	INDUCTORES	INHIBIDORES
La mayoría de los fármacos Antagonistas del calcio Antiarrítmicos Opiáceos Anticonceptivos Antihistamínicos Benzodiacepinas Cisaprida Inmunosupresores Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos Inhibidores de proteasa Maraviroc	Carbamacepina Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Nevirapina Efavirenz Etravirina Tipranavir	Antifúngicosimidazólicos Cimetidina Macrólidos Inhibidores de proteasa Efavirenz (in vitro)

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósídicos (AN), no utilizan el CYP como sistema de metabolización. El ABC y el AZT usan la UDPglucuronosiltransferasa y otros sistemas enzimáticos. Tanto los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósídicos (NA) como los inhibidores de la proteasa (IP) son metabolizados por el CYP, especialmente el 3A4 y 2D6, aunque otros isoenzimas también están implicados.

En el hospital la Princesa, en la consulta a pacientes externos, cuando inician un tratamiento con antirretrovirales o cambian de tratamiento, se les ofrece un seguimiento farmacéutico, explicando al paciente cómo deben tomar el fármaco, la dosis, posología, principales efectos adversos, cómo se conserva etc. Para ello se entrega un folleto en papel, para que el paciente lo conserve y pueda mirarlo y recordarlo siempre que quiera, favoreciendo así una mayor adherencia y seguimiento del tratamiento. Además en él aparece una foto del fármaco, qué es, cómo es su aspecto, y los teléfonos de la Farmacia del hospital, para que el paciente llame en caso de cualquier duda o consulta. El farmacéutico, hace especial hincapié, en que se le comunique cualquier otra medicación nueva que se tome mientras se está con el tratamiento dispensado, para evitar las interacciones entre fármacos y así disminuir la eficacia del tratamiento antirretroviral o favorecer la aparición de resistencias.

6.CONCLUSIONES:

Como estrategias de intervención para minimizar el riesgo de interacciones se proponen:

- Insistir al paciente en la importancia de indicar toda la medicación que toma (fármacos para el resfriado, para el dolor, productos naturales, medicina alternativa etc.), teniendo en cuenta el uso de alcohol y otras drogas de recreo.
- Revisar toda la medicación que reciben los pacientes con infección por VIH ingresados.
- Recomendar ajustes de dosis o la suspensión de alguno de los fármacos cuando sea necesario.
- Insistir en la adherencia ya que los ajustes de dosis han sido realizados teniendo en cuenta la adherencia correcta.

- Considerar las vías metabólicas y escoger los fármacos con menor número de interacciones.
- Diseñar la terapia de forma sencilla y adaptada a la vida del paciente.
- Comenzar la terapia con dosis bajas e ir aumentando gradualmente según tolerancia y eficacia. ^{1,6}

7.BIBLIOGRFÍA:

1. Alfonso Dominguez-Gil Hurlé, Salvador Cabrera Figueroa y M^a Paz Valverde Merino. Hospital Universitario de Salamanca. Juega a ganar 2.0
2. Ismael Escobar, Luis Ortega. 5º Seminario de Atención Farmacéutica. Jornadas de Atención Farmacéutica al paciente VIH. Grupo de VIH de SEFH.
3. J. Gonzalez, S. Moreno, R. Rubio. Publicaciones Permayer. Infección por VIH 2007.
4. [http:// www.dFarmacia.com](http://www.dFarmacia.com)
5. Ambrosioni J, Nicolas D, Sued O, Agüero F, Manzardo C, Miro JM. Update on antiretroviral treatment during primary HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(7):793-807.
6. Documento de consenso GeSida / Plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización Enero 2016.
7. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2107-11.
8. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. <http://www.interaccionesvih.com>
9. HIV drug interactions website. <http://www.hiv-druginteractions.org>
10. Drug interaction tables. Immunodeficiency Clinic, Toronto General Hospital. http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html.
11. Hiv-druginteractions. University of Liverpool.