



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Insuficiencia suprarrenal iatrogénica por la interacción entre ritonavir y fluticasona inhalada. Revisión de la literatura



Juan Manuel Gómez-Cerquera^{a,*}, Elena Hernando-López^b y José Ramón Blanco-Ramos^c

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^b Servicio de Neumología, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

^c Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro, Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR), Logroño, La Rioja, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de junio de 2013

Aceptado el 24 de diciembre de 2013

On-line el 14 de febrero de 2014

Palabras clave:

Fluticasona

Ritonavir

Insuficiencia suprarrenal

Cushing

R E S U M E N

Introducción: El tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha incrementado la expectativa de vida en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lo que ha traído consigo un aumento de comorbilidades propias del envejecimiento de la población, como es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Todo esto conlleva la necesidad de utilizar un mayor número de medicamentos y un aumento en el riesgo de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, especialmente con los inhibidores de la proteasa.

Métodos: Describimos un caso de insuficiencia suprarrenal iatrogénica por interacción entre ritonavir y fluticasona inhalada en un paciente diagnosticado de infección por VIH y EPOC. Posteriormente realizamos una revisión de casos clínicos publicados en adultos en la literatura médica (Medline) hasta diciembre del 2012.

Resultados: En el periodo estudiado se identificaron 34 casos, con una media de edad de 48 años. La dosis promedio de ritonavir fue de 187 mg/día, mientras que la de fluticasona fue de 866 µg/día. El promedio de tiempo de la interacción entre el ritonavir y la fluticasona fue de 8 meses. En el 85% de los casos se retiró la fluticasona una vez hecho el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal/síndrome de Cushing. El 90% de los pacientes presentó una resolución completa del cuadro clínico con la modificación del tratamiento.

Conclusión: En los pacientes en tratamiento antirretroviral con un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en los que sea preciso el uso de corticoides inhalados, la beclometasona sería la mejor opción terapéutica.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Iatrogenic adrenal insufficiency secondary to an interaction between ritonavir and inhaled fluticasone. A review of the literature

A B S T R A C T

Keywords:

Fluticasone

Ritonavir

Adrenal insufficiency

Cushing

Introduction: Highly effective antiretroviral treatment has improved the life expectancy of human immunodeficiency virus (HIV) infected patients, but has led to an increase in the comorbidities related to aging, such as the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). All this implies the need for a greater number of drugs and an increasing risk of drugs interactions with antiretroviral treatment, particularly protease inhibitors.

Methods: We report a case of iatrogenic adrenal insufficiency interaction secondary to ritonavir and inhaled fluticasone in an HIV-infected patient with COPD. A review was made of the cases reported in adults in the medical literature (Medline) up to December 2012.

Results: A total of 34 cases were reported. The mean age was 48 years. The mean dose of ritonavir was 187 mg/day, while the fluticasone dose was 866 µg/day. The average time of the interaction between ritonavir and fluticasone was 8 months. In 85% of cases fluticasone was discontinued at the time of diagnosis of adrenal insufficiency/Cushing syndrome. Almost all (90%) patients had a complete resolution of the symptoms after changing the treatment.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmgomez@riojasalud.es (J.M. Gómez-Cerquera).

Conclusion: HIV-infected patients on antiretroviral therapy with protease inhibitor boosted with ritonavir which requires the use of inhaled corticosteroids, beclomethasone would be the best treatment option.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, y gracias al tratamiento antirretroviral (TAR) de alta eficacia, la expectativa de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha aumentado de forma considerable. En el momento actual se estima que en Estados Unidos el 30% de los pacientes infectados por el VIH son mayores de 50 años, y se calcula que en 2015 esta cifra se encuentre en torno al 50%¹. Este incremento en la expectativa de vida conlleva, en muchos casos, el aumento de las comorbilidades propias de este grupo poblacional y el empleo de terapias no relacionadas con el VIH, lo que ocasiona un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, especialmente con los inhibidores de la proteasa.

Una de las comorbilidades que es más prevalente en pacientes infectados por el VIH que en los pacientes seronegativos es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)². En estos pacientes una interacción potencialmente grave es la que ocurre entre el ritonavir (RTV) y los corticoides inhalados. Esto se debe a que RTV a dosis bajas tiene un potente efecto inhibidor del citocromo P450 (CYP450) a través de la isoenzima 3A4, lo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de otros fármacos que se metabolizan por esta misma vía, como ocurre con la fluticasona inhalada, un fármaco utilizado con frecuencia en los pacientes con EPOC.

Materiales y métodos

Describimos un caso clínico de síndrome de Cushing iatrogénico por la interacción entre RTV y fluticasona inhalada en un paciente diagnosticado de infección por el VIH y EPOC. Posteriormente realizamos una revisión de los casos clínicos publicados en la literatura médica (Medline) hasta diciembre del 2012 que hagan referencia a la asociación insuficiencia suprarrenal/síndrome de Cushing iatrogénico en adultos, secundarios a la interacción entre RTV y fluticasona inhalada.

Descripción del caso

Paciente de 75 años, exfumador, con un índice acumulado de tabaco de 35 paquetes/año y con criterios de EPOC, diagnosticado 10 años antes de infección por el VIH (A2). Por toxicidades previas el paciente estaba en TAR con atazanavir 300 mg/día, RTV 100 mg/día y lamivudina 300 mg/día, presentando un buen control inmunológico (CD4 371 células/ml) y virológico (< 50 copias/ml). En mayo de 2012 ingresó por EPOC severa agudizada, precisando al alta oxigenoterapia domiciliaria, salmeterol/fluticasona 25/250 µg una inhalación cada 12 h, bromuro de tiotropio y salbutamol a demanda. Acude a revisión programada en septiembre de 2012 refiriendo cuadro clínico de astenia, pérdida de peso y edema en miembros inferiores. A la exploración física destacaba discreto edema facial y de miembros inferiores con fovea. Se realizó una analítica de control que incluía estudio hormonal, destacando: sodio 140 mmol/l, potasio 4,5 mmol/l, cortisol plasmático a las 8 de la mañana 0,8 µg/dl; cortisol plasmático a las 21 h 1,7 µg/dl, cortisol libre urinario 293 µg/24 h y ACTH < 5 pg/ml. El paciente fue diagnosticado de insuficiencia suprarrenal iatrogénica secundaria a la toma de glucocorticoides exógenos. A la vista de los hallazgos se modificó la terapia broncodilatadora retirando la fluticasona inhalada y manteniendo el salmeterol, y se modificó el TAR iniciando raltegravir 400 mg cada 12 h y atazanavir 300 mg cada 12 h.

Además se pautó hidrocortisona 20 mg cada 8 h en pauta descendente con mejoría de la sintomatología a los 2 meses de ser modificado el tratamiento y con mejoría de los niveles de cortisol plasmático (cortisol a las 8 de la mañana de 10,9 µg/dl). Tras la aplicación del algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al.³, la asociación causal se clasificó como probable.

Resultados

En el periodo analizado se encontraron 21 publicaciones⁴⁻²⁴ con un total de 34 casos que cumplían con los criterios de la búsqueda (35 casos incluyendo nuestro caso clínico expuesto). Las principales características de los casos clínicos encontrados se resumen en la [tabla 1](#). La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 48 años; el 66% eran hombres. La dosis promedio de RTV fue de 187 mg/día (rango de 100 a 800 mg/día), mientras que la dosis promedio de la fluticasona fue de 866 µg/día (rango de 200 a 2.000 µg/día). El tiempo medio entre el inicio de la utilización conjunta de RTV-fluticasona y la presentación del cuadro clínico fue de 8 meses (con un rango entre 1 y 36 meses). En el 85% de los casos se retiró o se cambió la fluticasona, en el resto de los casos se cambió el inhibidor de la proteasa potenciado por otro antirretroviral. El 90% de los pacientes presentó una resolución completa del cuadro clínico, en un tiempo promedio de 3,5 meses (con un rango entre 1 y 8 meses) tras la retirada del fármaco (RTV o fluticasona). Ningún paciente falleció como consecuencia de esta interacción.

Discusión

La EPOC es una de las patologías crónicas cuya prevalencia se ha visto incrementada entre la población VIH debido a la alta prevalencia de fumadores, de infecciones pulmonares recurrentes, el consumo de diferentes tipos de sustancias psicoestimulantes y el efecto inflamatorio directo que ejerce el propio VIH sobre el sistema respiratorio²⁵. A pesar de que el manejo del EPOC es el mismo, con independencia del estado serológico, los pacientes VIH tienen un elevado riesgo de interacciones farmacológicas. Estas potenciales interacciones pueden pasar desapercibidas, como en el caso de la utilización conjunta de corticoides inhalados (principalmente la fluticasona) y los inhibidores del CYP 450 (isoenzima 3A4) como RTV, imidazoles, macrólidos, antagonistas del calcio y amiodarona. En el caso de la fluticasona, esto se debe a que este corticoide, comparado con los demás corticoides inhalados, tiene una mayor capacidad de unión al receptor de corticoides así como una mayor lipofiliencia, lo que se traduce en un mayor volumen de distribución y, por tanto, de mayor acumulación en los tejidos²⁶. Por este motivo, en los pacientes que están recibiendo un tratamiento con RTV se debe realizar una monitorización periódica de los tratamientos que se prescriben, con independencia de la vía de administración (inhalados, colirios...) con el fin de evitar posibles interacciones farmacológicas⁸. En el caso de los pacientes VIH con EPOC en los que sea necesario el uso conjunto de RTV y corticoides inhalados, se debe optar por utilizar la beclometasona, dado su escaso metabolismo a través del citocromo CYP3A4, y por lo tanto no produce alteraciones significativas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal²⁷. Siempre que se pueda se debe evitar la utilización de fluticasona y de budesonida, ya que se han descrito múltiples casos de Cushing^{28,29}.

Tabla 1

Características clínicas de los pacientes con insuficiencia suprarrenal/síndrome de Cushing por coadministración de fluticasona-ritonavir

Caso	Edad (años)/ Sexo	Dosis diaria de RTV (mg)	Dosis diaria de fluticasona (μg)	Tiempo (meses) desde la interacción hasta el diagnóstico	Tratamiento	Tiempo (meses) hasta la mejoría/Evolución
1 (ref. ⁴)	30/M	200	1.200	5	Reemplazo de RTV por NVP	1/Resolución
2 (ref. ⁵)	32/M	ND	400	5	Retirada de fluticasona	1/Resolución
3 (ref. ⁴)	39/M	ND	800	18	Retirada de fluticasona	1/resolución
4 (ref. ⁶)	45/M	800	880	5	Retirada de fluticasona	8/Resolución
5 (ref. ⁷)	33/M	200	1.000	5	Retirada de fluticasona	2/Resolución
6 (ref. ⁸)	44/M	266	2.000	ND	Retirada de fluticasona	1/Resolución
7 (ref. ⁹)	66/M	ND	ND	4	Disminución de fluticasona	ND
8 (ref. ⁹)	66/M	ND	ND	6	Retirada de fluticasona	6/Resolución
9 (ref. ¹⁰)	27/F	200	1.000	2,5	Retirada de fluticasona	ND/Resolución
10 (ref. ¹¹)	43/M	200	500	24	Retirada de fluticasona	5/Resolución parcial
11 (ref. ¹¹)	43/M	100	1.000	18	Retirada de fluticasona	6/Resolución
12 (ref. ¹¹)	53/M	200	1.000	24	Retirada de fluticasona	6/Resolución
13 (ref. ¹¹)	49/M	200	1.000	1,5	Reemplazo de RTV por EFV	ND/Resolución parcial
14 (ref. ¹¹)	43/M	200	500	4	Retirada de fluticasona	2/Persistencia de los hallazgos
15 (ref. ¹¹)	50/M	100	1.000	2	Retirada de fluticasona	4/Resolución
16 (ref. ¹²)	21/M	100	200	2	Retirada de fluticasona	3/Resolución
17 (ref. ¹³)	49/F	200	500	ND	ND	ND
18 (ref. ¹³)	49/F	200	500	ND	ND	ND
19 (ref. ¹⁴)	65/F	200	500	6	Retirada de fluticasona	6/Resolución
20 (ref. ¹⁴)	66/M	100	500	4	Retirada de fluticasona	5/Resolución
21 (ref. ¹⁴)	66/M	200	500	22	Retirada de fluticasona	4/Resolución
22 (ref. ¹⁴)	29/F	100	2.000	9	Reemplazo de RTV por NVP	3/Resolución
23 (ref. ¹⁵)	38/M	ND	2.000	1,5	Retirada de fluticasona	1/Resolución
24 (ref. ¹⁶)	43/F	200	500	1	Retirada de fluticasona	4/Resolución
25 (ref. ¹⁶)	37/F	200	500	2	Reemplazo de RTV por atazanavir	ND
26 (ref. ¹⁷)	36/F	ND	ND	3	Retirada de fluticasona	1/Resolución
27 (ref. ¹⁸)	55/F	100	1.000	1	Retirada de fluticasona	3/Resolución
28 (ref. ¹⁸)	65/F	100	500	6	Retirada de fluticasona	ND/Resolución
29 (ref. ¹⁹)	54/M	ND	ND	5	Retirada de fluticasona	6/Resolución
30 (ref. ²⁰)	43/F	100	500	3	Retirada de fluticasona	6/Resolución
31 (ref. ²¹)	60/M	ND	ND	18	Retirada de fluticasona	1/Resolución
32 (ref. ²²)	59/F	100	1.500	ND	Retirada de fluticasona	ND/Resolución
33 (ref. ²³)	52/M	ND	1.000	2	Retirada de fluticasona	3/Resolución
34 (ref. ²⁴)	60/M	ND	1.000	36	Retirada de fluticasona	ND
35 (este artículo)	75/M	100	500	4	Retirada de fluticasona y RTV	2/Resolución

EFV: efavirenz; ND: no determinado; NVP: nevirapina; ref.: referencia bibliográfica; RTV: ritonavir.

Cuando sea preciso utilizar fluticasona, se debe evitar el uso de inhibidores de la proteasa potenciados con RTV. En el caso de que sea inevitable el uso conjunto de RTV y fluticasona, se debe realizar una monitorización periódica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y estar alerta ante la aparición de signos y/o síntomas que sugieran una posible alteración a este nivel. Es importante recordar que el uso de corticoides inhalados también se asocia a otras complicaciones, como candidiasis orofaríngea y aumento del riesgo de tuberculosis³⁰.

En resumen, y a la vista de la bibliografía consultada, es imprescindible tener en cuenta la potencial interacción entre RTV y fluticasona, y monitorizar a los pacientes de forma estrecha dado que el tiempo necesario para la aparición de la interacción suele ser prolongado (más de 6 meses).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (2013) [consultado 11 Ago 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130:1326–33.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.
- Hillebrand-Haverkort ME, Prummel MF, ten Veen JH. Ritonavir-induced Cushing's syndrome in a patient treated with nasal fluticasona. *AIDS*. 1999;13:1803.
- Chen F, Kearney T, Robinson S, Daley-Yates PT, Waldron S, Churchill DR. Cushing's syndrome and severe adrenal suppression in patients treated with ritonavir and inhaled nasal fluticasona. *Sex Transm Infect*. 1999;75:274.
- Gupta SK, Dube MP. Exogenous Cushing syndrome mimicking human immunodeficiency virus lipodystrophy. *Clin Infect Dis*. 2002;35:E69–71.
- Clevenbergh P, Corcostegui M, Gerard D, Hieronimus S, Mondain V, Chichmanian RM, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV-infected patient treated with inhaled corticosteroids (fluticasona propionate) and low dose ritonavir enhanced PI containing regimen. *J Infect*. 2002;44:194–5.
- Rouanet I, Peyriere H, Mauboussin JM, Vincent D. Cushing's syndrome in a patient treated by ritonavir/lopinavir and inhaled fluticasona. *HIV Med*. 2003;4:149–50.
- Soldatos G, Szal-Mazer S, Woolley I, Stockigt J. Exogenous glucocorticoid excess as a result of ritonavir-fluticasona interaction. *Intern Med J*. 2005;35:67–8.
- Gillett MJ, Cameron PU, Nguyen HV, Hurley DM, Mallal SA. Iatrogenic Cushing's syndrome in an HIV-infected patient treated with ritonavir and inhaled fluticasona. *AIDS*. 2005;19:740–1.
- Samaras K, Pett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus-infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: Six cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4394–8.
- Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-fluticasona interaction causing Cushing syndrome in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:1044–8.
- Hull M, Phillips E, Harris M, Bondy G, Leong P, Toy J. High risk of unrecognized adrenal suppression and symptoms of steroid excess in HIV clinic patients exposed to ritonavir and topical fluticasona: result of a case control study. Denver, CO: 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006 [abstract 772].
- Valin N, de Castro N, Garrait V, Bergeron A, Bouche C, Molina JM. Iatrogenic Cushing's syndrome in HIV-infected patients receiving ritonavir and inhaled fluticasona: Description of 4 new cases and review of the literature. *JIAAPAC*. 2009;8:113–20.
- Nocent C, Raheirson C, Dupon M, Taytard A. Unexpected effects of inhaled fluticasona in an HIV patient with asthma. *J Asthma*. 2004;41:793–5.

16. Foisy M, Chiu I, Singh A. Cushing's Syndrome Due to an Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Fluticasone. Toronto, Ontario, Canada: 16th Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research; 2007 [abstract P160].
17. Canalejo E, Pacheco MS. Cushing síndrome due to ritonavir-fluticasone interaction. *CMAJ*. 2012;184:1714.
18. Mahlab-Guri K, Asher I, Gradstein S, Zung A, Radian-Sade S, Elbirt D, et al. Inhaled fluticasone causes iatrogenic Cushing's syndrome in patients treated with ritonavir. *J Asthma*. 2011;48:860–3.
19. Morales Conejo M, Moreno Cuerda VJ, Abellán Martínez J, Rubio R. Serious adverse events derived from the drug interactions of antiretroviral therapy. *Rev Clin Esp*. 2008;208:557–60.
20. Bouldouyre MA, Moachon L, Guillevin L, Launay O. Iatrogenic cushing syndrome in an HIV-infected female patient: be careful about interaction inhaled corticosteroids-ritonavir. *Presse Med*. 2008;37:1834–5.
21. Jinno S, Goshima C. Progression of Kaposi sarcoma associated with iatrogenic Cushing syndrome in a person with HIV/AIDS. *AIDS Read*. 2008;18:100–4.
22. Collet-Gaudillat C, Roussin-Bretagne S, Desforgues-Bullet V, Petit-Aubert G, Doll J, Beressi J. Iatrogenic Cushing' syndrome, diabetes mellitus and secondary adrenal failure in a human immunodeficiency virus patient treated with ritonavir boosted atazanavir and fluticasone. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70:252–5.
23. St Clair K, Maguire JD. Role of fluconazole in a case of rapid onset ritonavir and inhaled fluticasone-associated secondary adrenal insufficiency. *Int J STD AIDS*. 2012;23:371–2.
24. Kaviani N, Bukberg P, Manassis A, Yen V, Young I. Iatrogenic osteoporosis, bilateral hip osteonecrosis, and secondary adrenal suppression in an HIV-infected man receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted highly active antiretroviral therapy. *Endocr Pract*. 2011;17:74–8.
25. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV Infection and Risk for Incident Pulmonary Diseases in the Combination Antiretroviral Therapy Era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:388–95.
26. Melani AS. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal. *Respir Care*. 2012;57:1161–74.
27. Boyd SD, Hadigan C, McManus M, Chairez C, Nieman LK, Pau AK, et al. Influence of low-dose ritonavir with and without darunavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled beclomethasone. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63:355–61.
28. Gray D, Roux P, Carrihil M, Klein M. Adrenal suppression and Cushing' syndrome secondary to ritonavir and budesonide. *SAMJ*. 2010;100:296–7.
29. Frankel JK, Packer CD. Cushing' syndrome due to antiretroviral-budesonide interaction. *Ann Pharmacother*. 2011;45:823–4.
30. Brassard P, Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:675–8.