



## REVISIÓN

# Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales<sup>☆</sup>

J.I. Serrano López de las Hazas

Servicio de Farmacia, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

Recibido el 19 de octubre de 2009; aceptado el 20 de enero de 2010

Disponible en Internet el 3 de enero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática;  
Terapia  
antirretroviral;  
Interacciones  
medicamentosas;  
Darunavir;  
Etravirina;  
Maraviroc;  
Raltegravir

### KEYWORDS

Systematic review;  
Antiretroviral  
therapy;  
Drug interactions;  
Darunavir;  
Etravirine;  
Maraviroc;  
Raltegravir

**Resumen** Se realiza una revisión sistemática sobre interacciones medicamentosas de los nuevos fármacos antirretrovirales. Para ello se realiza una búsqueda en Pubmed de artículos publicados entre enero de 2007 y septiembre de 2009 y se consideraron los artículos disponibles a texto completo que aportaban alguna información sobre los nuevos antirretrovirales. Esta búsqueda fue complementada a su vez con la información de las fichas técnicas de los productos y consultas en las páginas web específicas de interacciones de antirretrovirales: [www.interaccionesshiv.com](http://www.interaccionesshiv.com) y [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) Se analiza la información de las posibles interacciones de los nuevos antirretrovirales entre sí, y con los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Drug interactions of new antiretroviral drugs

**Abstract** A systematic review was made of the drug interactions of new antiretroviral drugs. In order to do this a search was made in Pubmed to find articles published from January 2007 to September 2009 and the full-text articles which contained information about new antiretroviral drugs were selected. This search was then complemented with information from the technical specifications of the drugs and consultations made on webpages specialized in antiretroviral interactions: [www.interaccionesshiv.com](http://www.interaccionesshiv.com) and [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org). The information about the possible interactions of new antiretroviral drugs with one another and with the therapeutic groups which are most widely used in patients infected with the human immunodeficiency virus was analyzed.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El aumento de la esperanza de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha convertido esta enfermedad en una patología crónica, este hecho ha propiciado la aparición en esta población de comorbilidades algunas relacionadas con la edad

<sup>☆</sup> Parte del contenido del artículo fue presentado en las "Jornadas de Actualización en el tratamiento de la infección por el VIH" organizadas por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya el día 10 de junio en Barcelona.

Correo electrónico: [jserrano@hsl.es](mailto:jserrano@hsl.es)

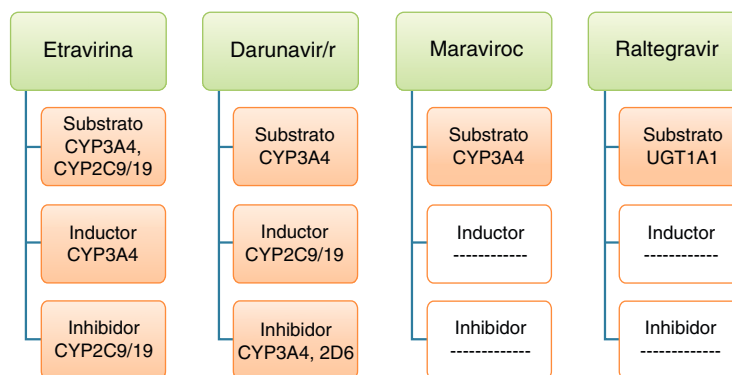


Figura 1 Efecto de los nuevos antirretrovirales sobre el CYP450.

(hipertensión, diabetes, hiperlipemias, enfermedades psiquiátricas, disfunción eréctil, etc.) otras patologías relacionadas con el VIH (neoplasias, trasplantes...) y las propias infecciones oportunistas, han convertido al paciente infectado por VIH en un paciente que requiere múltiples tratamientos y por tanto en un paciente polimedcado<sup>1</sup>.

La propia idiosincrasia de los antirretrovirales (muchos de ellos inductores o inhibidores enzimáticos) y del resto de medicación concomitantemente prescrita hace que las interacciones farmacológicas puedan ser frecuentes en este tipo de pacientes.

Varios estudios han descrito que se producen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en el 20-30% de los pacientes tratados para el VIH<sup>2-5</sup>.

Si nos detenemos con más detalle en los antirretrovirales comercializados más recientemente, podemos observar que etravirina y darunavir/ritonavir se comportan como sustratos, inductores e inhibidores de las isoenzimas del CYP450. Maraviroc únicamente se comporta como sustrato y, por tanto, su metabolismo va a ser influido por todos los inhibidores e inductores potentes del citocromo y, por otro, lado raltegravir se metaboliza principalmente por glucuronidación hepática, es esperable una baja tasa de interacciones farmacológicas para este fármaco (fig. 1)<sup>6</sup>.

La relevancia de estas interacciones se justifica porque pueden producir aumento de la toxicidad o disminuciones de la eficacia de los fármacos implicados que, hablando de antirretrovirales, puede significar el abandono del tratamiento por efectos adversos o la aparición de muta-

ciones de resistencia que pueden conllevar fracaso al tratamiento y pérdidas de opciones terapéuticas para los pacientes. Se deben evitar o tener precaución en la combinación de antirretrovirales con ciertos grupos terapéuticos y priorizar alternativas (tabla 1)<sup>7-12</sup>.

En el día a día nos encontramos con varias dificultades a la hora de evaluar las interacciones de los fármacos antirretrovirales.

**Paciente**

La mayoría de los pacientes necesitan comedicación y algunos de ellos son pacientes polimedcados; por otro lado este colectivo es muy aficionado a la utilización de productos sin receta (20% Canadá), a las hierbas medicinales y suplementos nutricionales (60% UK y 20% con interacciones relevantes). Ciertos pacientes también utilizan habitualmente drogas de abuso<sup>1</sup>.

**Sistema sanitario**

En el cuidado del paciente con VIH intervienen muchos niveles de atención sanitaria (médicos de atención primaria, urgencias, otros especialistas...), y no siempre tenemos acceso a la historia farmacoterapéutica completa del paciente<sup>1</sup>.

En la mayoría de los centros de nuestro país no se dispone en las consultas de enfermedades infecciosas de prescrip-

Tabla 1 Principales fármacos a evitar con el tratamiento antirretroviral y alternativas terapéuticas

Grupo terapéutico	Evitar	Alternativa
Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol	cetirizina
Analgésicos opiáceos	Fentanilo transdérmico	Codeína, morfina
Procinéticos	Cisaprida	Metoclopramida
Benzodiacepinas	Midazolam, triazolam	Lorazepam
Antimigrañosos	Derivados de la ergotamina	Sumatriptan
Antiépilepticos	Carbamacepina, fenobarbital, fenitoína	Gapapentina, vigabatrina, levetiracepam
Grupo terapéutico	Precaución	Alternativa
Antifúngicos	Ketoconazol > itraconazol > voriconazol	Fluconazol, amfotericina B
Macrólidos	Eritromicina > claritromicina	Azitromicina
Antihistamínicos H2	Cimetidina	Ranitidina, Famotidina

ción electrónica asistida para que el especialista en VIH pueda evaluar las posibles interacciones de manera rutinaria.

Por otro lado, las guías farmacoterapéuticas de los hospitales son limitadas y no siempre se dispone en los centros de las alternativas terapéuticas necesarias en cada caso.

### Estudios sobre interacciones

Muchos de los estudios que evalúan las interacciones están realizados con dosis únicas de fármacos y en otras ocasiones con dosis diferentes de las que se utilizan en la clínica.

En otros casos los estudios están realizados en voluntarios sanos y no en los pacientes en los que se va a indicar el tratamiento. También nos encontramos con incongruencias en la interpretación de los estudios y que para un mismo fármaco cuyas dosis deban ajustarse se propongan dosis diferentes dependiendo de una u otra agencia reguladora.

Por último, la relevancia clínica de las interacciones no debe basarse únicamente en los cambios relativos de concentraciones plasmáticas sino en los resultados de los ensayos clínicos.

### Antirretrovirales

El potencial de interacciones depende de la propia idiosincrasia de las familias de antirretrovirales. Hoy conocemos que las familias de antirretrovirales que tienen más potencial de interacciones son los inhibidores de la proteasa (IP) seguidos de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) y por último los análogos de nucleósidos (ITIAN) cuyo potencial de interacciones es realmente muy bajo.

Por otro lado, hoy en día el arsenal terapéutico para tratar la infección por VIH es bastante amplio, disponemos de 20 fármacos comercializados para pertenecientes a 6 familias distintas, pero se han demostrado diferencias de comportamiento intraclase y también han aparecido interacciones farmacológicas pos-comercialización por lo que debemos estar alerta incluso después de que los fármacos lleguen al mercado.

Es una dificultad añadida, el hecho de que debamos combinar tanto en un paciente naïve como en un paciente de rescate tres fármacos activos para conseguir la mejor respuesta terapéutica y que en el caso de los pacientes que presentan mutaciones de resistencia a estos fármacos estos fármacos activos pertenezcan a nuevas clases terapéuticas.

El objetivo del presente artículo es profundizar en las interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales: darunavir/ritonavir, etravirina, maraviroc y raltegravir en dos escenarios, cuando se combinan entre sí o con los medicamentos más frecuentemente utilizados en pacientes infectados por VIH.

### Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed de artículos publicados en inglés o español, entre enero de 2007 y septiembre 2009, sobre interacciones de los nuevos antirretrovirales en seres humanos. Se consideraron los artí-

culos disponibles a texto completo que aportaban alguna información sobre darunavir, etravirina, maraviroc y raltegravir. Se excluyeron las referencias de nuevos fármacos no comercializados actualmente en España. Esta búsqueda fue complementada a su vez con la información de las fichas técnicas de los productos y consultas en las páginas web específicas de interacciones de antirretrovirales: [www.interaccioneshiv.com](http://www.interaccioneshiv.com) y [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

## Interacciones de los nuevos antirretrovirales con otros fármacos utilizados para la infección por VIH

### Darunavir/ritonavir

#### Inhibidores de la proteasa

**Lopinavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir produce una disminución del área bajo la curva (AUC) de un 40% de darunavir, por tanto es una asociación que está formalmente contraindicada.

**Saquinavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir produce una disminución del AUC de darunavir de un 26% por tanto es una asociación no recomendada.

**Indinavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco (por otro lado en desuso por su perfil de efectos secundarios y el alto número de comprimidos) con darunavir/ritonavir produce un aumento del AUC de ambos fármacos de un 23%; se recomienda ajuste de dosis de indinavir a 600 mg/12 h en casos de intolerancia.

**Atazanavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir no produce cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos. No se precisa ajuste de dosis.

No hay estudios con el resto de inhibidores de la proteasa.

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**Efavirenz.** Hay estudios que demuestran que la asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir produce un aumento del AUC de efavirenz de un 21% y la disminución de un 13% del AUC de darunavir. La recomendación general es no modificar las dosis y monitorizar toxicidad a nivel del SNC debido al aumento de concentraciones plasmáticas de efavirenz.

**Nevirapina.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir (estudio realizado a dosis no utilizadas en la clínica, darunavir de 400 mg/12 h) produce un aumento del 27% en el AUC de nevirapina, sin embargo no se considera relevante como para recomendar cambios de dosis en ninguno de los dos fármacos.

**Etravirina.** La asociación de darunavir/ritonavir con etravirina (a dosis no utilizadas en la clínica de etravirina, 100 mg/12 h) produce una disminución del AUC del 37% de etravirina, esta disminución no se considera clínicamente significativa y la eficacia de esta combinación está avalada por los estudios DUET.

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

**Tenofovir.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir (a dosis que no se utilizan en clínica de

darunavir, 300 mg/12 h) produce un aumento del AUC de tenofovir de un 22%, no se considera que se deban realizar ajustes de dosis de ambos fármacos, pero sí monitorizar toxicidad en IR o si se asocian fármacos nefrotóxicos.

**Zidovudina, emtricitabina, estavudina, lamivudina, abacavir, didanosina.** La eliminación de este grupo de fármacos se realiza por vía principalmente renal, por tanto no se esperan interacciones relevantes.

#### Antagonistas de receptores CCR5

**Maraviroc.** La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir produce aumentos del AUC de hasta un 305% de maraviroc, por tanto se debe modificar la dosis de maraviroc de 300 mg/12 h a 150 mg /12 h.

#### Inhibidores de la fusión

**Enfuvirtide.** No aparecen datos en ficha técnica de darunavir; según la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool no se producen cambios en ninguno de los dos antirretrovirales, se pueden mantener por tanto las dosis de ambos antirretrovirales.

#### Inhibidores de la integrasa

**Raltegravir.** No aparecen datos en la ficha técnica de darunavir, se recoge la información de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de Liverpool de un estudio realizado en voluntarios sanos.

La asociación de este fármaco con darunavir/ritonavir produce una disminución de un 29% en el AUC, una disminución de la concentración máxima de un 33% y un aumento de la concentración mínima de un 21% de raltegravir, sin embargo estos cambios no se consideran relevantes y no se recomiendan modificaciones de dosis de ambos fármacos<sup>13-15</sup>.

#### Etravirina

##### Inhibidores de la proteasa

**Darunavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento de un 15% del AUC de darunavir y una disminución del 37% del AUC de etravirina. Estos cambios en las concentraciones plasmáticas no se consideran clínicamente relevantes por tanto no se recomiendan modificaciones en las dosis.

**Tipranavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce una disminución del AUC del 76% de etravirina y un aumento del AUC de tipranavir del 18%, por tanto es una asociación no recomendada.

**Fosamprenavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento del AUC de fosamprenavir en un 69%. Esta asociación se debe utilizar con precaución. Hay diferentes informaciones según la agencia evaluadora, para la FDA es una asociación contraindicada, sin embargo para la EMEA se podrían utilizar conjuntamente siempre y cuando se disminuyan las dosis de fosamprenavir, pero no recomienda que dosis utilizar en este caso.

**Atazanavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento de un 30% del AUC de etravirina y disminuye el AUC de atazanavir en un 14% y la concentración mínima (C<sub>min</sub>) en un 38%. Las recomendaciones difieren de nuevo según la agencia evaluadora, ya que

según la FDA esta asociación estaría contraindicada, mientras que la EMEA recomienda utilizar esta combinación sin ajustes de dosis.

**Lopinavir/ritonavir.** La combinación de este fármaco con etravirina produce aumentos de la AUC en un 17% de etravirina y disminución de un 20% en el AUC de lopinavir. Las recomendaciones difieren de nuevo según la agencia evaluadora, ya que según la FDA se debería tener precaución con esta asociación, mientras que la EMEA recomienda utilizar esta combinación sin realizar ajustes de dosis.

**Saquinavir/ritonavir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce una disminución del AUC de etravirina de un 33% y de un 5% de saquinavir. No se considera necesario realizar modificaciones de dosis.

##### Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

La asociación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos no está justificada hoy en día en la práctica clínica habitual.

**Efavirenz.** La asociación de este fármaco con etravirina produce una disminución del AUC de etravirina de un 41%. Asociación no recomendada.

**Nevirapina.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento del AUC de etravirina de un 55%. Asociación no recomendada.

##### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

**Tenofovir.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento del AUC de un 15% de tenofovir y la disminución del AUC de etravirina de un 19%. No se recomienda la disminución de dosis.

**Didanosina.** La asociación de este fármaco con etravirina produce un aumento de un 15% del AUC de etravirina. No se recomiendan ajustes de dosis.

**Abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina.** No se esperan interacciones con etravirina, no se requerirían ajustes de dosis.

##### Antagonistas de receptores CCR5

**Maraviroc.** La asociación de este fármaco con etravirina produce una disminución del AUC de maraviroc de un 53%, por tanto se debe modificar las dosis de maraviroc a 600 mg/12 h, exceptuando en los casos en el que el tratamiento se incluyan inhibidores de la proteasa o inhibidores potentes del CYP450 (consultar específico de maraviroc).

##### Inhibidores de la fusión

**Enfuvirtide.** No se esperan interacciones.

##### Inhibidores de la integrasa

**Raltegravir.** La asociación de este fármaco con etravirina disminuye un 10% el AUC de raltegravir y aumenta un 10% el AUC de etravirina. No se considera necesario realizar ajustes de dosis<sup>16-20</sup>.

##### Maraviroc

La pauta de dosificación de maraviroc dependiendo de los fármacos acompañantes se resume en la [figura 2](#).

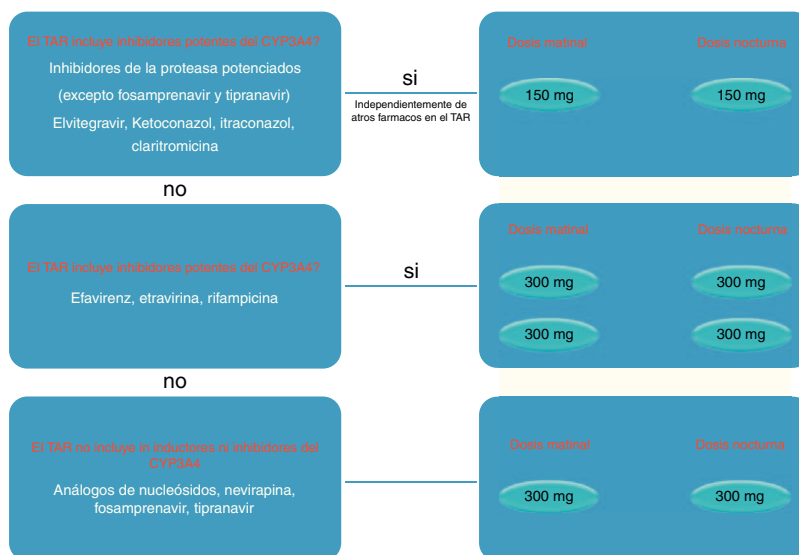


Figura 2 Resumen de dosificación de MARAVIROC en función de los fármacos concomitantes.

### Inhibidores de la proteasa

**Darunavir, lopinavir, saquinavir, indinavir, atazanavir (potenciados con ritonavir).** La combinación de cualquiera de estos IP aumentan entre 3,5 a 9 veces al AUC y entre 2 a 4,7 veces la concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de maraviroc. La recomendación para todos ellos es disminuir las dosis de maraviroc a 150 mg/12 h.

**Fosamprenavir.** Únicamente se dispone de datos de farmacocinética poblacional (voluntarios sanos). Dependiendo de la agencia reguladora disponemos de diferentes recomendaciones. La FDA sugiere que se mantengan las dosis como cualquier otro IP es decir 150 mg/12 h. Sin embargo la EMEA considera que se deben mantener la dosis de 300 mg/12 h.

**Tipranavir.** La asociación de este fármaco con maraviroc produjo un aumento del 2% en el AUC y una disminución de un 14% en la C<sub>máx</sub> de maraviroc. La recomendación en este caso es mantener la dosis de 300 mg/12 h.

### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

**Lamivudina, tenofovir, zidovudina.** Prácticamente no se modifican las dosis de ambos fármacos, por tanto la recomendación es mantener la dosis habitual de 300 mg/12 h. (se debe tener en cuenta igualmente los fármacos acompañantes).

### Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**Efavirenz.** La asociación de este fármaco con maraviroc produce una disminución de un 45% en el AUC y una disminución de un 51% en el AUC de maraviroc. Por tanto en ausencia de inhibidores potentes del CYP450 la dosis debe aumentarse a 600 mg/12 h.

**Etravirina.** La asociación de este fármaco con maraviroc produce una disminución del 53% del AUC y una disminución del 60% en la C<sub>máx</sub>. Por tanto en ausencia de inhibidores potentes del CYP450 la dosis debe aumentarse a 600 mg/12 h.

**Nevirapina.** No se esperan interacciones entre nevirapina y maraviroc, por tanto maraviroc se debe utilizar a dosis habituales de 300 mg/12 h, siempre y cuando no se asocien al tratamiento inhibidores potentes del CYP450.

### Inhibidores de la fusión

**Enfuvirtide.** No se esperan interacciones. No modificar dosis 300 mg/12 h, en ausencia de inhibidores potentes del CYP450.

### Inhibidores de la integrasa

**Raltegravir.** No hay disponible información en la ficha técnica, los datos se han extraído de un estudio en voluntarios sanos referenciado en la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. La asociación de este fármaco con maraviroc disminuyó en un 14% el AUC y en un 21% la C<sub>máx</sub> de maraviroc, en el caso de raltegravir se redujo en un 37% el AUC de y en un 33% la C<sub>máx</sub> de raltegravir. A pesar de estos datos no se recomiendan modificaciones en las dosis (300 mg/12 h). (A la hora de dosificar maraviroc se debe tener en cuenta no sólo raltegravir sino también los otros fármacos antirretrovirales que se incluyen en el tratamiento antirretroviral)<sup>16,17,21-23</sup>

### Raltegravir

#### Inhibidores de la proteasa

**Darunavir.** No hay información recogida en la ficha técnica sobre esta interacción, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. La asociación de este fármaco con raltegravir produce una disminución de un 29% del AUC y un aumento del 38% de la C<sub>mín</sub> de raltegravir. Sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis.

**Lopinavir.** No hay información recogida en la ficha técnica, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. La asociación de este fármaco con raltegravir no modifica el AUC ni la C<sub>máx</sub> pero disminuye un 30% la C<sub>mín</sub>

de raltegravir. Sin embargo, no se recomiendan ajustes de dosis.

**Fosamprenavir, indinavir, saquinavir.** No hay información recogida en la ficha técnica, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. No se esperan interacciones. No son necesarios los ajustes de dosis.

**Atazanavir.** La asociación de este fármaco con raltegravir aumenta en un 41% la AUC de raltegravir. En ficha técnica se recomienda no ajustar las dosis, pero en las principales páginas web de interacciones, recomiendan tener precaución con esta asociación.

**Tipranavir.** La asociación de este fármaco con raltegravir produce una disminución del AUC de raltegravir de un 24%. En ficha técnica se recomienda no modificar dosis, pero en las principales webs de interacciones se recomienda precaución con esta combinación.

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

**Tenofovir.** La asociación de este fármaco con raltegravir produce un aumento de la AUC de un 49%, sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis.

**Abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina, zidovudina, didanosina.** No hay información recogida en la ficha técnica, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. No se esperan interacciones, por tanto, no se recomiendan ajustes de dosis.

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

**Efavirenz.** La asociación de este fármaco con raltegravir disminuye en un 36% el AUC de raltegravir. No se recomiendan ajustes de dosis.

**Nevirapina.** No existen datos en ficha técnica, no se esperan interacciones, por tanto no se recomiendan ajustes de dosis.

**Etravirina.** No existen datos en ficha técnica, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. La asociación de este fármaco con raltegravir disminuye un 10% el AUC de raltegravir y aumenta un 10% el AUC de etravirina, sin embargo no se recomiendan ajustes de dosis.

#### Antagonistas de receptores CCR5

**Maraviroc.** No existen datos en ficha técnica, la información está recogida de la base de datos de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool. La asociación de este fármaco con raltegravir produce una disminución de un 37% en el AUC y un 33% en la  $C_{máx}$  de raltegravir, además de una disminución de un 14% en el AUC y un 21% en la  $C_{máx}$  de maraviroc. Sin embargo no se requieren ajustes de dosis de ambos fármacos.

#### Inhibidores de la fusión

**Enfuvirtide.** No se esperan interacciones. No se requieren ajustes de dosis<sup>16,17,24</sup>.

## Interacciones de los nuevos antirretrovirales con los grupos terapéuticos más frecuentemente utilizados en pacientes con VIH

### Inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos H2

Los únicos IP que están exentos completamente de interacciones con inhibidores de la bomba de protones y anti H2 son darunavir y lopinavir. Con el resto, fosamprenavir, tipranavir, saquinavir, indinavir, debemos tener precaución ya que se disminuyen sus concentraciones plasmáticas. Con atazanavir y nelfinavir los inhibidores de la bomba de protones estarían totalmente contraindicados, por disminuciones drásticas en sus concentraciones plasmáticas.

Para los ITINAN (efavirenz, nevirapina, etravirina) no existe ningún tipo de interacción.

En cuanto a los antagonistas de CCR5 maraviroc no interacciona con este grupo de fármacos.

Merece la pena mencionar la interacción existente entre los protectores de estómago y raltegravir, ya que en un estudio en voluntarios sanos y con una dosis única de ambos fármacos produjo un aumento del AUC de raltegravir de un 212%, un aumento de un 315% de la  $C_{máx}$ . En la ficha técnica EMEA del producto se realiza la siguiente recomendación "utilice raltegravir con medicamentos que aumentan el pH gástrico sólo si es inevitable". La FDA no realiza ninguna recomendación al respecto<sup>16,17,25,26</sup>.

### Antituberculosos

La combinación de cualquier IP potenciado con rifampicina está contraindicada ya que la inducción producida por este fármaco podría llevar a niveles infraterapéuticos del antirretroviral, con graves consecuencias para el paciente.

Se recomienda utilizar rifabutina en general a dosis de 150 mg/48 h o 3 veces por semana, en ningún caso se requiere ajuste de dosis del inhibidor de la proteasa.

En cuanto a los ITINAN, la asociación de efavirenz con rifampicina produce una disminución de los niveles plasmáticos de efavirenz de un 26% AUC, 20% en la  $C_{máx}$  y 32% en la  $C_{mín}$ . Se debería administrar rifampicina 600 mg/día ó tres veces por semana y efavirenz a dosis estándar u 800 mg/día en pacientes de más de 50 kg. La rifabutina combinada con efavirenz disminuye un 35% el AUC de rifabutina y existe poca experiencia clínica con esta combinación, por lo tanto no está recomendada.

Por el contrario la asociación de nevirapina y etravirina con rifampicina no está recomendada, por disminución en las concentraciones plasmáticas, y en algún caso aumento de mortalidad. El antituberculoso recomendado en este caso es rifabutina y en ningún caso se requiere ajustes de dosis.

La asociación de antagonistas de CCR5 (maraviroc) con fármacos antituberculosos (rifampicina o rifabutina) produce disminuciones relevantes en las concentraciones plasmáticas de maraviroc, por lo tanto, en ausencia de inhibidores potentes del CYP3A4 se debe aumentar la dosis de maraviroc a 600 mg/12 h.

Por último la asociación de inhibidores de la integrasa con rifampicina produce disminuciones relevantes en la  $C_{\max}$ , AUC y  $C_{\min}$  de raltegravir en un 38%, 40% y 61% respectivamente. La recomendación es valorar el aumento de dosis de raltegravir a 800 mg/12 h. Existe algún artículo de revisión que considera esta asociación contraindicada. Con rifabutin no sería necesario ajustar las dosis<sup>15-17,19,23,24,27</sup>.

## Estatinas

La asociación de IP con simvastatina y lovastatina está contraindicada por toxicidad grave.

La recomendación general es utilizar fluvastatina o pravastatina (teniendo precaución con darunavir/ritonavir ya que aumenta el AUC de pravastatina, se debe iniciar con dosis bajas y aumento gradual de dosis).

Para los ITINAN incluido etravirina la estatina recomendada es pravastatina.

Con el resto de los nuevos antirretrovirales maraviroc y raltegravir no se esperan interacciones relevantes<sup>28</sup>.

## Metadona

La mayoría de inhibidores de la proteasa producen ligeras disminuciones de las concentraciones de metadona alrededor de un 20%. Se debe tener precaución por si son necesarios aumentos de dosis de metadona con lopinavir/ritonavir y con tipranavir/ritonavir con los que se han demostrado disminuciones en el AUC de metadona de hasta un 50%.

Los no nucleósidos (NN) de primera generación producen disminuciones significativas en el AUC de metadona aproximadamente de un 50%, pudiendo producir síndrome de abstinencia en los primeros 4-10 días. Sin embargo etravirina no interacciona con metadona<sup>16,17</sup>.

Con maraviroc y raltegravir no se esperan interacciones.

## Antifúngicos

Darunavir comparte las interacciones con antifúngicos con los representantes de su clase terapéutica. La asociación de IPs con amfotericina B parece segura ya que no hay interacciones relevantes, aunque no se han realizado estudios específicos con darunavir y atazanavir. No existen interacciones entre los IPs y fluconazol, excepto tipranavir/r que asociado a fluconazol puede duplicar la  $C_{\min}$  de tipranavir, se recomienda no superar las dosis de 200 mg/día. La asociación de IPs con itraconazol y ketoconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del antifúngico por tanto no se recomiendan superar las dosis de 200 mg/día.

Cualquier IP potenciado con voriconazol se considera contraindicado por disminuciones significativas en las concentraciones del antifúngico (un 40% aproximadamente).

Etravirina comparte las mismas características que el resto de no nucleósidos (ITINAN) en cuanto a las interacciones con antifúngicos. El uso de amfotericina B con ITINAN es seguro, no existen interacciones de relevancia clínica.

Está contraindicado administrar ITINAN con ketoconazol o itraconazol por disminuciones importantes en las concentraciones plasmáticas del antifúngico, de aproximadamente un 50%.

En la asociación de ITINAN y caspofungina se debe aumentar la dosis de mantenimiento de caspofungina a 70 mg/día, ya que caspofungina ve disminuidas sus concentraciones plasmáticas al asociarse a no análogos.

No hay estudios del efecto de voriconazol con nevirapina y por tanto está contraindicado.

Efavirenz utilizado conjuntamente con voriconazol: se debe ajustar la dosis de mantenimiento de voriconazol a 400 mg/12 h y disminuir la dosis de efavirenz a 300 mg/día.

La asociación de etravirina y voriconazol no está recomendada ya que no existe experiencia clínica con esta combinación.

Maraviroc tiene interacciones potenciales con itraconazol, voriconazol, ketoconazol que podrían aumentar las concentraciones plasmáticas de maraviroc (ajustar dosis de dosis a 150 mg/12 h), los antifúngicos se pueden dosificar a las dosis habituales.

No hay datos disponibles con otros antifúngicos.

Raltegravir no tiene interacciones clínicamente significativas con fluconazol, ketoconazol, itraconazol y voriconazol, sin embargo, no hay datos disponibles con caspofungina y anfotericina B<sup>16,17,29</sup>.

## Anticonceptivos hormonales

La recomendación general es utilizar métodos de barrera.

La utilización de etinilestradiol está contraindicada con IPS por disminuciones importantes en las concentraciones plasmáticas del anticonceptivo.

Los NN de primera generación también interaccionan de manera importante con etinilestradiol, únicamente etravirina se puede administrar con cierta seguridad ya que no existen interacciones clínicamente relevante.

Maraviroc y raltegravir no poseen interacciones relevantes con etinilestradiol.

El único anticonceptivo libre de interacciones cuando se administra conjuntamente con los antirretrovirales es la medroxiprogesterona IM<sup>16,17</sup>.

## Antivirales H1N1

El antiviral más seguro administrado conjuntamente con los antirretrovirales es el zanamivir intranasal, sin embargo el oseltamivir se debe dar con precaución si se asocia con IP por aumento de riesgo de neurotoxicidad, y con lamivudina, emtricitabina y tenofovir por competición en la excreción renal<sup>17</sup>.

## Discusión

Las interacciones farmacológicas de los antirretrovirales son frecuentes y pueden ser clínicamente relevantes. Potencialmente puede haber interacciones entre los antirretrovirales entre sí y con otros fármacos utilizados para tratar otras patologías, prevenir o tratar enfermedades oportunistas, y otros problemas relacionados con los efectos adversos de los antirretrovirales. La aparición de nuevos fármacos como

darunavir, etravirina, maraviroc y raltegravir nos obliga a estar en alerta continua en la búsqueda de información, ya que nuevos mecanismos de acción pueden dar a resultados impredecibles. Con el objetivo de ofrecer una atención farmacéutica de calidad, el farmacéutico de hospital debe conocer el perfil farmacológico de los nuevos antirretrovirales. Las bases de datos de interacciones de antirretrovirales ([www.interaccioneshiv.com](http://www.interaccioneshiv.com), [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) y las fichas técnicas de los medicamentos deben de ser herramientas de trabajo diarias en esa búsqueda. Es necesaria la implicación activa del farmacéutico de hospital en esta área.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:5–8.
- De Maat MM, de Boer A, Koks CH, Mulder JW, Meenhorst PL, van Gorp EC, et al. Evaluation of clinical pharmacist interventions on drug interactions in outpatient pharmaceutical HIV-care. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:121–30.
- Shah S, McGowan J, Opulski B, Lieblein A, Saperstein A. *Identification of Drug Interactions Involving ART in New York City HIV Specialty Clinics.* New York: CROI; Poster; 2007, 573.
- Khoo SH. O121 Drug interactions that really matter. University of Liverpool, Liverpool, UK from Ninth International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow, UK. 9-13 November 2008. *Journal of the International AIDS Society.* 2008;11 Suppl 1:O6.
- Rastegar DA, Knight AM, Monolakis JS. Antiretroviral medication errors among hospitalized patients with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2006;43:933–8.
- Walubo A. The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3:583–98.
- Brown KC, Paul S, Kashuba AD. Drug interactions with new and investigational antiretrovirals. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:211–41.
- Judith A, Aberg MD. Drug-Drug Interactions With newer antiretroviral agents. *Top HIV Med.* 2008;16:146–50.
- Kiser JJ. Pharmacologic characteristics of investigational and recently approved agents for the treatment of HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3:330–41.
- Long MC, King JR, Acosta EP. Pharmacologic aspects of new antiretroviral drugs. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009;6:43–50.
- Dickinson L, Khoo S, Back D. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of antiretrovirals: An update. *Antiviral Research.* 2010;85:176–89.
- Robertson SM, Penzak SR, Pau A. Drug interactions in the management of HIV infection: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8:2947–63.
- Moltó J, Valle M, Clotet B. Pharmacological interactions with darunavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Oct;26. Suppl 10:43–50.
- Back D, Sekar V, Hoetelmans RM. Darunavir: pharmacokinetics and drug interactions. *Antivir Ther.* 2008;13:1–13.
- Ficha técnica de Prezista® (darunavir). [documento en internet] EMEA. European Medicines Agency. [acceso 1 Junio de 2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prezista/emea-combined-h707es.pdf>.
- Interaccioneshiv.com [base de datos en internet]. Hospital Clínic – IDIBAPS. Barcelona [Acceso 1 Junio 2009]. Disponible en: <http://www.interaccioneshiv.com/Buscar.asp>.
- <http://www.hiv-druginteractions.org/> [base de datos en internet]. University of Liverpool, <http://www.hiv-druginteractions.org/> [base de datos en internet]. University of Liverpool. [Acceso 1 Junio 2009]. Disponible en: [http://www.hiv-druginteractions.org/frames.asp?drug/drg\\_main.asp](http://www.hiv-druginteractions.org/frames.asp?drug/drg_main.asp).
- Madruga J, Cahn P, Haubrich R, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:29–38.
- Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1 infected patient in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2007;370:39–48.
- Ficha técnica de Intelence® (etravirina) [documento en internet] EMEA. European Medicines Agency. [acceso 1 Junio de 2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/emea-combined-h900es.pdf>.
- Soriano V, Poveda E. Pharmacokinetics, interactions and mechanism of action of maraviroc. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Oct;26 Suppl 11:12–6.
- Emmelkamp JM, Rockstroh JK. CCR5 antagonists: comparison of efficacy, side effects, pharmacokinetics and interactions-review of the literature. *Eur J Med Res.* 2007 Oct 15;12:409–17.
- Ficha técnica de Celsentri®(maraviroc). [documento en internet] EMEA. European Medicines Agency. [acceso 1 Junio de 2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/celsentri/emea-combined-h811es.pdf>.
- Ficha técnica de Isentress®(raltegravir). [documento en internet] EMEA. European Medicines Agency. [acceso 1 Junio de 2009] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/isentress/emea-combined-h860es.pdf>.
- Falcon RW, Kakuda TN. Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:75–89.
- McCabe SM, Smith PF, Ma Q, Morse GD. Drug interactions between proton pump inhibitors and antiretroviral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007 Apr;3:197–207.
- Pontali E. Interactions of antiretroviral drugs with anti-infectives and other antiretrovirals. *Chemotherapy.* 2007;53:26–9.
- Ray GM. Antiretroviral and statin drug-drug interactions. *Cardiol Rev.* 2009 Jan-Feb;17:44–7.
- Yakiwchuk EM, Foisy MM, Hughes CA. Complexity of interactions between voriconazole and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother.* 2008;42:698–703.