



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos



Christian Manzardo^{a,*}, Montserrat Tuset^b, Jose M. Miró^a y Jose M. Gatell^a

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic-IDIBAPS/Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas y Departamento de Farmacia, Hospital Clínic-IDIBAPS/Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de octubre de 2013

Aceptado el 23 de febrero de 2014

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral de gran actividad

Interacciones farmacológicas

Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la integrasa

R E S U M E N

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido un buen control de la infección por VIH, y por lo tanto la población afectada envejece progresivamente y la esperanza de vida va siendo parecida a la de la población general. Por otro lado, se sabe que la infección por VIH predispone, incluso en pacientes con TARGA efectivo, a un mayor riesgo cardiovascular y a una mayor incidencia de algunas neoplasias. Por todo ello, la mayor parte de pacientes infectados por el VIH reciben diversos medicamentos (pautados por el facultativo o autoadministrados) además de los antirretrovirales. Este artículo revisa las interacciones que pueden provocar daños importantes o incluso poner en peligro la vida de los pacientes y que los clínicos —sobre todo los que no manejan directamente pacientes infectados por el VIH— tendrían que conocer. También se revisan las implicaciones de las interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos en situaciones especiales, como la administración concomitante de citostáticos, inmunosupresores utilizados en el trasplante de órganos sólidos o pacientes que reciben los nuevos tratamientos para el virus de la hepatitis C. En general, las pautas con 2 inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa con raltegravir o dolutegravir son las que tienen menos potencial de interacciones clínicamente significativas.

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

Severe or life-threatening interactions between antiretrovirals and non-HIV drugs

A B S T R A C T

Highly active antiretroviral therapy has helped to improved control of the HIV infection, and has led to a progressively older population with the infection having a life expectancy quite similar to that of the general population. On the other hand, it is also known that HIV infection, even in patients with undetectable viral loads and good immunity, carries an increased cardiovascular risk, as well as an increased incidence of certain cancers. Therefore, the majority of HIV-infected patients receive several drugs (either prescribed by the physician or self-administered) combined with antiretrovirals. This article reviews the interactions between antiretrovirals and other drugs that can cause significant damage to patients, or even be life-threatening and of whom clinicians, especially those not directly treating HIV-infected patients, should be aware. A review is also presented on the implications of interactions between antiretrovirals and other drugs in special situations, such as the co-administration with cytostatics, immunosuppressants used in solid organ transplantation, or patients receiving new treatments for hepatitis C. Generally, combinations with two nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors and raltegravir (or in the near future, dolutegravir) are those with less potential for clinically significant interactions.

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

Keywords:

Highly active antiretroviral therapy

Drug interactions

Protease inhibitors

Integrase inhibitors

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmanzard@clinic.ub.es (C. Manzardo).

Introducción

Gracias a la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996–1997 hemos asistido a una progresiva reducción de la morbimortalidad asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}. En pacientes con buena adherencia y que mantienen una supresión virológica, la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica en una población que progresivamente irá envejeciendo. Las personas infectadas por el VIH, a causa de la toxicidad de los antirretrovirales a largo plazo, el aumento de la edad y el estado proinflamatorio y de inmunosupresión provocados por el VIH, incluso en pacientes en TARGA efectivo, padecen un número cada vez mayor de comorbilidades, como enfermedad cardiovascular, dislipidemia, hipertensión, diabetes, osteoporosis o enfermedades renales^{3,4}. Algunos pacientes pueden necesitar también tratamientos concomitantes por coinfección con virus hepatotropos⁵, enfermedad psiquiátrica⁶, neoplasias^{7–10} o trasplantes de órgano sólido^{11–13}. Finalmente, no es infrecuente que estos pacientes tomen suplementos alimentarios, productos «naturales» o sustancias de abuso al margen de la prescripción médica.

Se estima que las interacciones clínicamente relevantes entre fármacos antirretrovirales y medicación concomitante pueden alcanzar una proporción del 27 al 40%¹⁴, siendo los factores de riesgo más importantes el uso de inhibidores de la proteasa (IP) potenciados con ritonavir, el número de medicaciones concomitantes, la coinfección con el virus de la hepatitis C y el abuso de sustancias^{15,16}. Marzolini et al.¹⁷ recopilaron de forma prospectiva la información de las posibles interacciones entre los tratamientos de los participantes en el *Swiss HIV Cohort Study* durante 10 meses para determinar el efecto del uso de los fármacos y la edad en la aparición de posibles interacciones farmacológicas. Se recogieron las prescripciones de 1.497 participantes HIV: 477 de edad igual o superior a 50 años y 1.020 de edad menor a 50 años. Se observó que los pacientes mayores tenían más probabilidad de recibir uno o más fármacos concomitantemente comparado con los pacientes más jóvenes (82% versus 61%; $p < 0,001$) y, por tanto, interacciones potenciales más frecuentes (51% versus 35%; $p < 0,001$). Además, los pacientes de edad más avanzada tendían a utilizar un mayor número de medicación concomitante y de clases terapéuticas concretas más a menudo, como los fármacos cardiovasculares (53% versus 19%; $p < 0,001$), gastrointestinales (10% versus 6%; $p = 0,004$) y agentes hormonales (6% versus 3%; $p = 0,04$). Las interacciones potenciales detectadas con los antirretrovirales ocurrieron principalmente con los fármacos cardiovasculares (27%), fármacos para el SNC (22%) y con la metadona (6%) en los pacientes mayores, mientras que para los pacientes jóvenes ocurrían más con fármacos del SNC (27%), metadona (15%) y agentes cardiovasculares (11%). La respuesta y la tolerancia al tratamiento antirretroviral (TARV) no fueron diferentes entre los 2 grupos de edad. Yiu et al.¹⁸ registraron retrospectivamente las interacciones farmacológicas clínicamente significativas ocurridas en 110 pacientes jóvenes (<50 años) y mayores (>50 años) que recibieron TARV durante el año 2007 para analizar las posibles diferencias relativas a la edad. Dentro de las interacciones relacionadas con el TARV, los IP fueron los agentes que presentaron más interacciones tanto en pacientes jóvenes (44%) como en pacientes mayores (42%), seguidos por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleós(t)idos (ITIAN) (18,1 y 15,4%) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) (12,0 y 15,7%).

Este artículo revisa las bases enzimáticas de las interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos, los cuadros clínicos derivados de interacciones que pueden acarrear graves consecuencias para los pacientes o que pueden llegar a ser fatales, el manejo de las interacciones en el contexto de situaciones especiales y las

pautas alternativas de antirretrovirales y medicación concomitante en estos casos.

Bases enzimáticas de las interacciones farmacológicas

Una interacción farmacológica se acepta como clínicamente relevante cuando la eficacia o la toxicidad de un fármaco se alteran de forma significativa tras la administración de otras sustancias. El mecanismo de la interacción entre fármacos puede ser farmacocinético o farmacodinámico. Las interacciones farmacocinéticas son las más comunes y pueden implicar cambios en la tasa de absorción, distribución (por desplazamiento de proteínas plasmáticas), metabolismo o excreción (biliar, renal o pulmonar). Los citocromos P450 (CYP) son una familia de enzimas responsables de la mayoría de los procesos oxidativos de las sustancias exógenas (medicamentos, alimentos, etc.) y endógenas. Aunque se hayan identificado más de 30 subtipos, el CYP3A4 es uno de los más importantes, siendo por lo menos en parte responsable de la biotransformación del 60% de los fármacos¹⁹. Aunque su actividad metabólica tenga diferencias interindividuales, no parece sujeto a polimorfismos genéticos como otras isoformas del CYP²⁰. La variabilidad interindividual parece relacionada con la dieta, la raza, la edad y la presencia de enfermedades hepáticas o del intestino delgado. El CYP3A4 se sitúa principalmente en el hígado y, en menor cantidad, en el intestino delgado, siendo importante en el metabolismo de la los fármacos y otras sustancias exógenas. Un gran número de fármacos de varias categorías terapéuticas son sustratos del CYP3A4. Hay que subrayar que algunas sustancias que son sustratos del CYP3A4 son también sustratos de la glucoproteína P, una proteína de transporte activo transmembrana dependiente del ATP presente en varios órganos, entre ellos hígado, encéfalo, intestino y riñón²¹. La glucoproteína P actúa como un transportador que expulsa las sustancias de los enterocitos, reduciendo la llegada a la circulación portal, y aumenta la excreción de los fármacos en la bilis y la orina, disminuyendo de esta forma la cantidad de fármaco que llega a la circulación sistémica y que actúa en los órganos diana. El CYP3A4 y la glucoproteína P parecen actuar conjuntamente en el intestino y el hígado para disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Algunas sustancias son sustratos de ambos y son capaces de inhibir (o inducir) ambos mecanismos de eliminación. Algunas interacciones que se creían solo consecuencia de la inhibición del CYP3A4 son en realidad mediadas también por la inhibición de la glucoproteína P.

El espectro del metabolismo de los fármacos antirretrovirales es complejo, ya que cada fármaco se metaboliza a través de diferentes isoenzimas y es difícil realizar generalizaciones basadas en diferentes clases de fármacos. El potencial de interacciones de los ITIAN es bajo, aunque puede ocurrir con la coadministración de sustancias que alteren el aclaramiento renal del fármaco o la fosforilación intracelular. Los IP son por lo general sustratos e inhibidores del CYP3A4; su coadministración con fármacos metabolizados a través del CYP3A4 por lo general puede acarrear toxicidad debida a un aumento de los niveles plasmáticos de los fármacos implicados. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son por lo general sustratos e inductores del CYP3A4 (pero efavirenz y etravirina pueden ser también inhibidores); por lo general la coadministración de esta clase de fármacos puede disminuir la eficacia de algunas sustancias, como por ejemplo en el caso de los fármacos antineoplásicos²². A diferencia de estas clases de fármacos, el inhibidor de la integrasa raltegravir se metaboliza por glucuronocjugación principalmente a través de la enzima UGT1A1, con consecuencia menor potencial de interacciones respecto a los IP y a los ITINN^{23–25}. Cobicistat es un nuevo potente inhibidor del CYP3A4 que ha sido aprobado como potenciador del elvitegravir (inhibidor de la integrasa sustrato del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400817>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400817>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)