



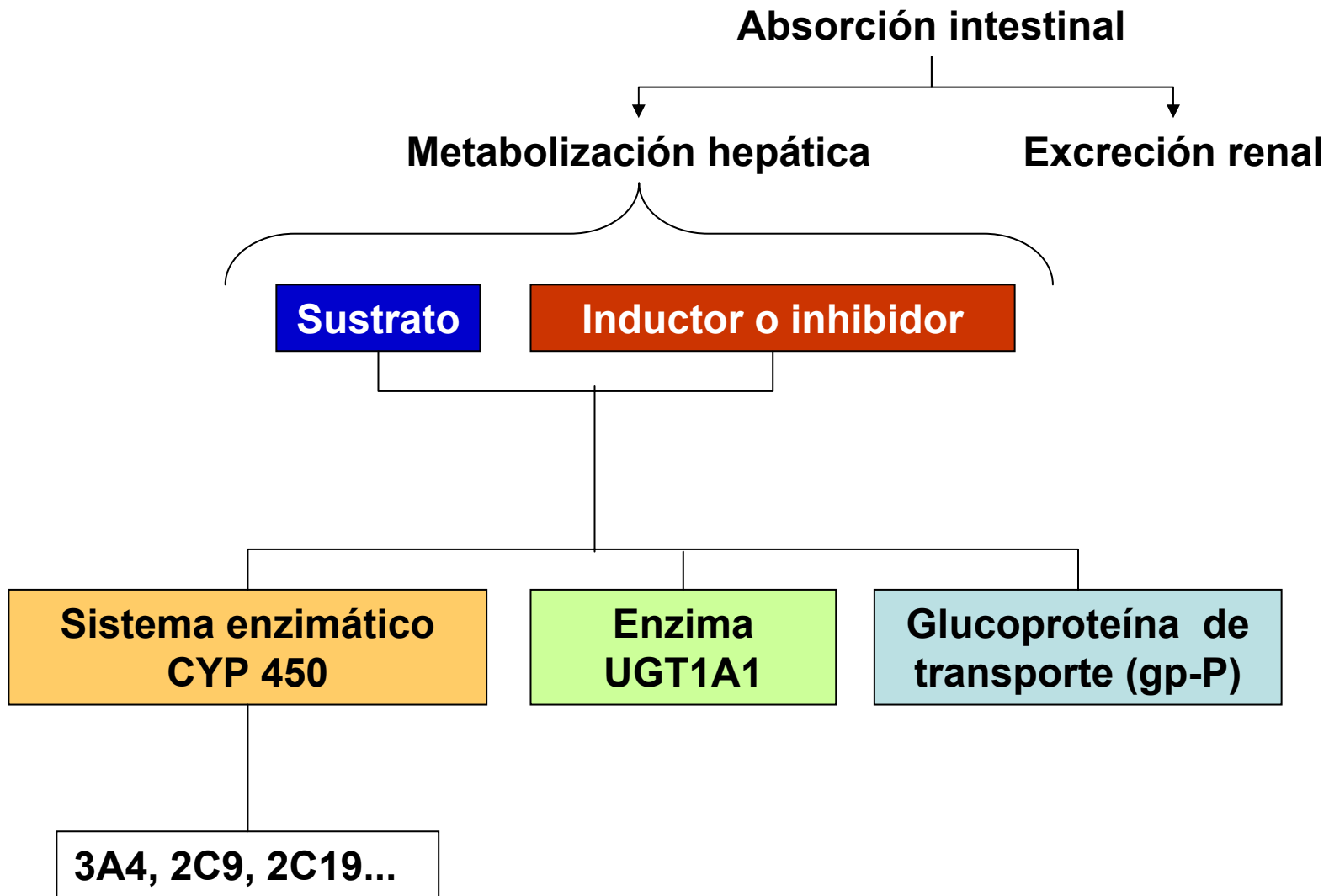
# XXXII Congreso Nacional de la SEMI



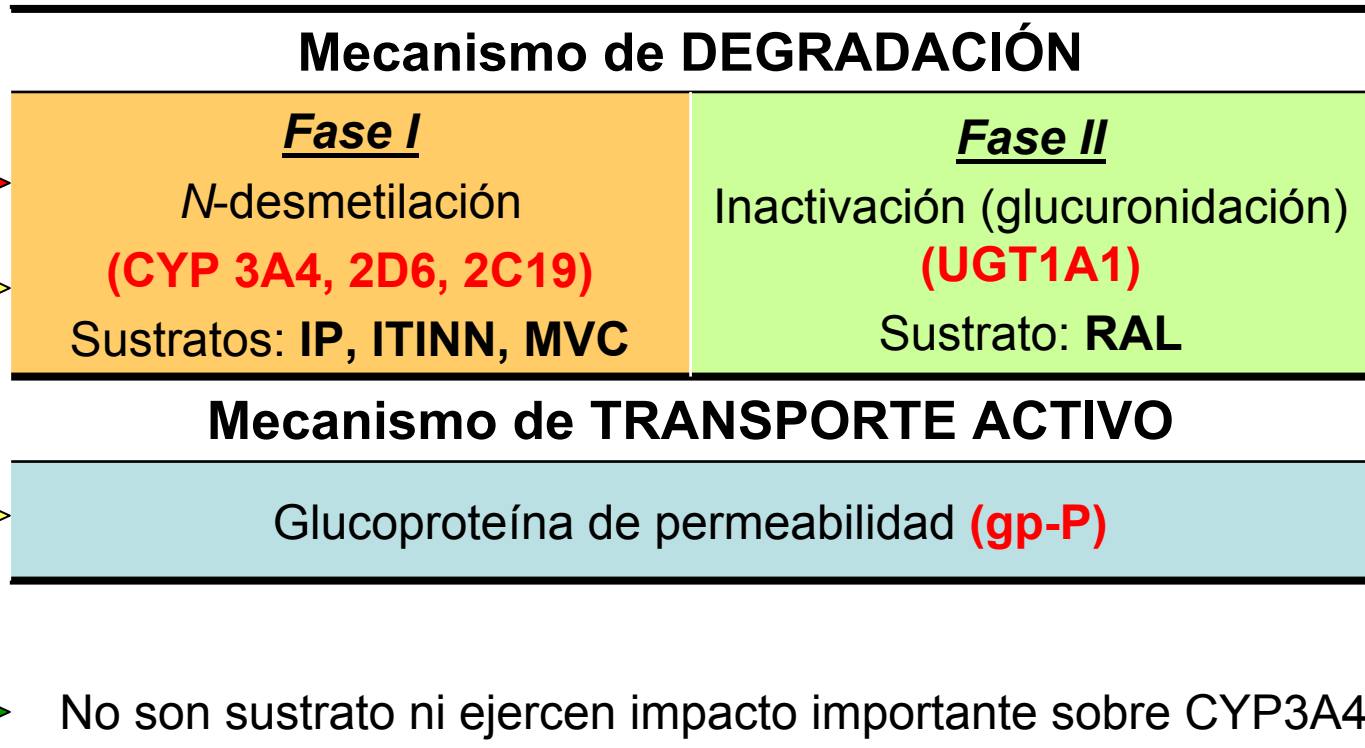
26-28  
Octubre  
2011

El internista y el VIH: nuevos retos  
¿Qué interacciones entre antirretrovirales y otros fármacos debemos conocer?

# Mecanismos potenciales de interacciones farmacológicas



# Metabolismo hepático e intestinal de los fármacos antirretrovirales (ARV)



<sup>1</sup>Generalmente el impacto ejercido por los IP/r sobre el sistema enzimático hepático CYP450 y sobre la gp-P, se produce en ambos casos **en la misma dirección (inducción o inhibición)**.

<sup>2</sup>NVP actúa como agente inductor del CYP3A4, EFV como inductor e inhibidor del CYP3A4, y ETR como inductor del CYP3A4 e inhibidor del CYP2C9 y 2C19.

# Metabolismo hepático de los fármacos NO antirretrovirales (ARV)

- Ketoconazol
  - Itraconazol
  - Claritromicina
- (-)
- Rifampicina
  - Neosidantoína
  - Fenobarbital
  - Carbamazepina
- (+)

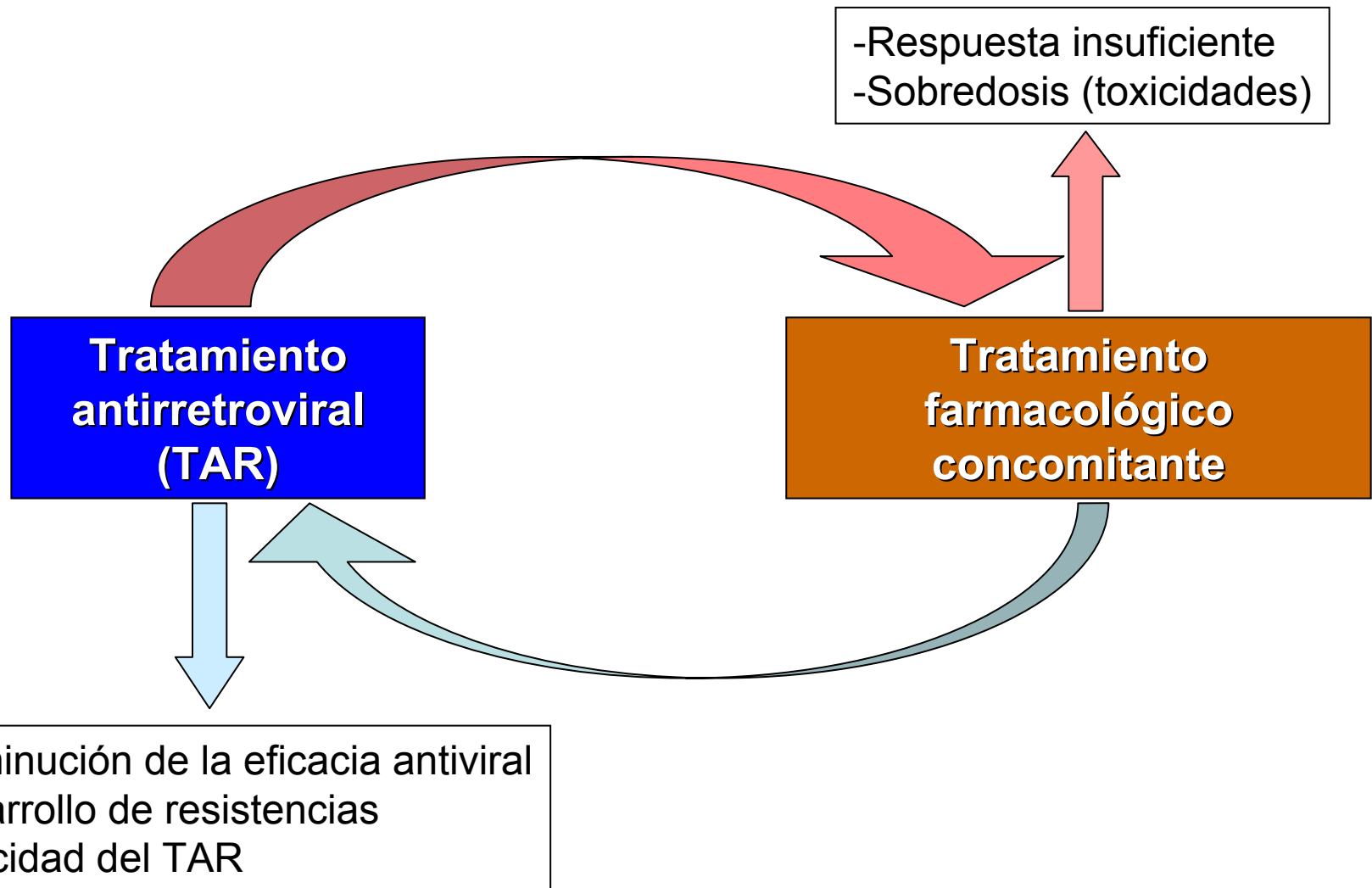
## Mecanismo de DEGRADACIÓN

<u>Fase I</u>	<u>Fase II</u>
<i>N</i> -desmetilación <b>(CYP 3A4, 2D6, 2C19)</b> Sustratos: IP, ITINN, MVC	Inactivación (glucuronidación) <b>(UGT1A1)</b> Sustrato: RAL

## Mecanismo de TRANSPORTE ACTIVO

Glucoproteína de permeabilidad (gp-P)

# Posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y otros fármacos



# Caso 1

---

Varón de 35 años, Dx infección VIH desde hace 15 años, exUDVP

- TAR desde 1999
- Desde 2005: ddi+3TC+SQV/r, y P. de mantenimiento con metadona
- CD4+ 450 cél/mcL, CV-VIH indetectable
- Tratamiento habitual con citalopram y lorazepam (previamente también risperidona)

## **Sep/2011**

- El paciente solicita “insistentemente” simplificación del TAR al régimen de “pastilla única” (Atripla®: emtricitabina-tenofovir-efavirenz)
- Se recomienda incrementar la dosis de metadona, que rehúsa

## Caso 1 - *Cont*

---

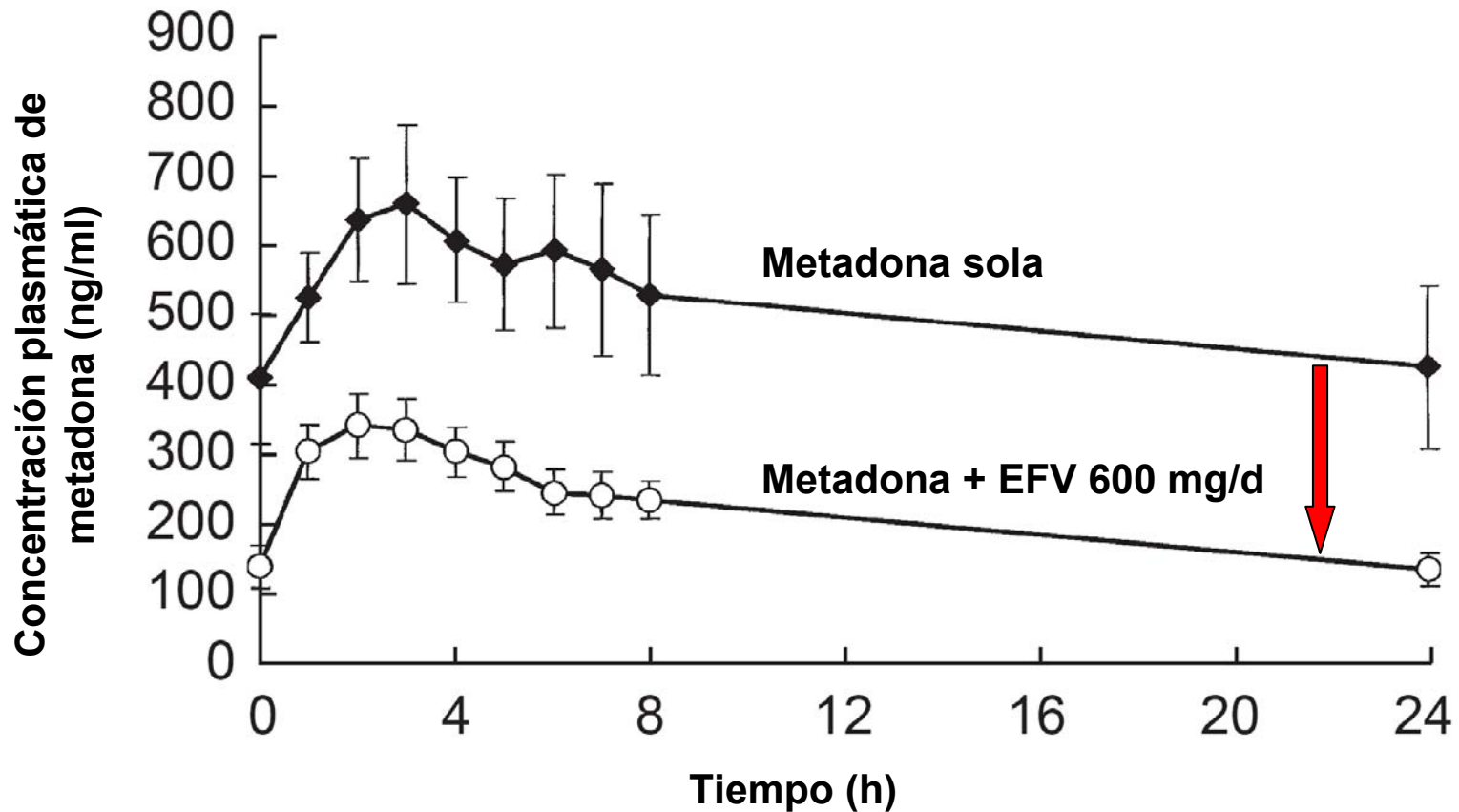
6 días después del cambio a Atripla® presenta:

- Insomnio, nerviosismo, fases de agitación (ha precisado tomar risperidona), diaforesis y diarrea
- Dx: Síndrome de privación a opioides, provocado por la interacción PK entre metadona y efavirenz

Se propone incrementar las dosis de metadona, pero el paciente prefiere volver al TAR previo.

- Al fin se recomienda cambio a ATV/r + TVD® (emtricitabina-tenofovir)

# Concentraciones plasmáticas de metadona e influencia de EFV



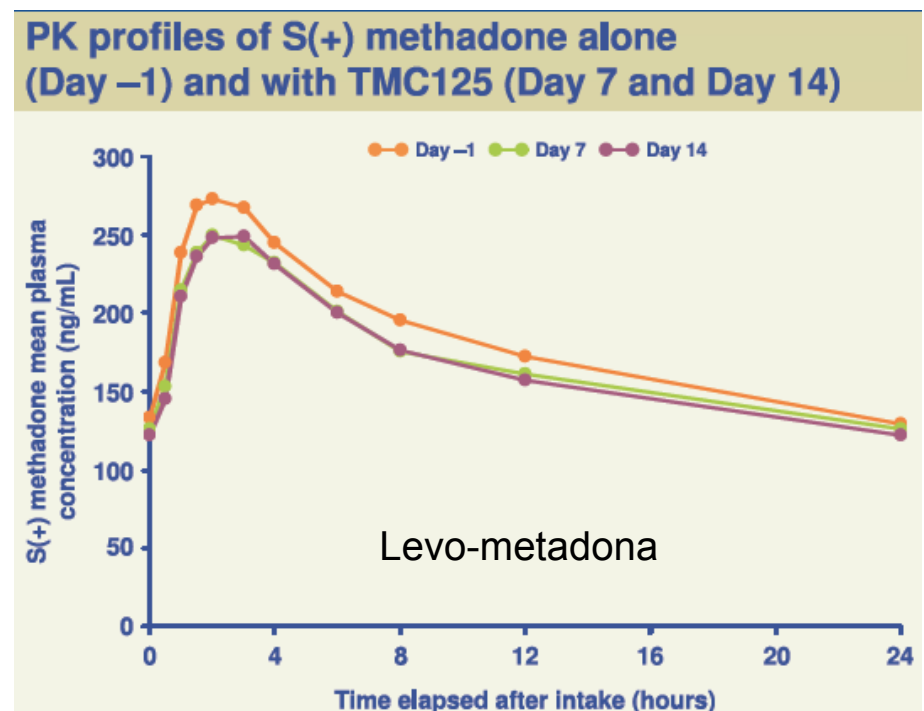
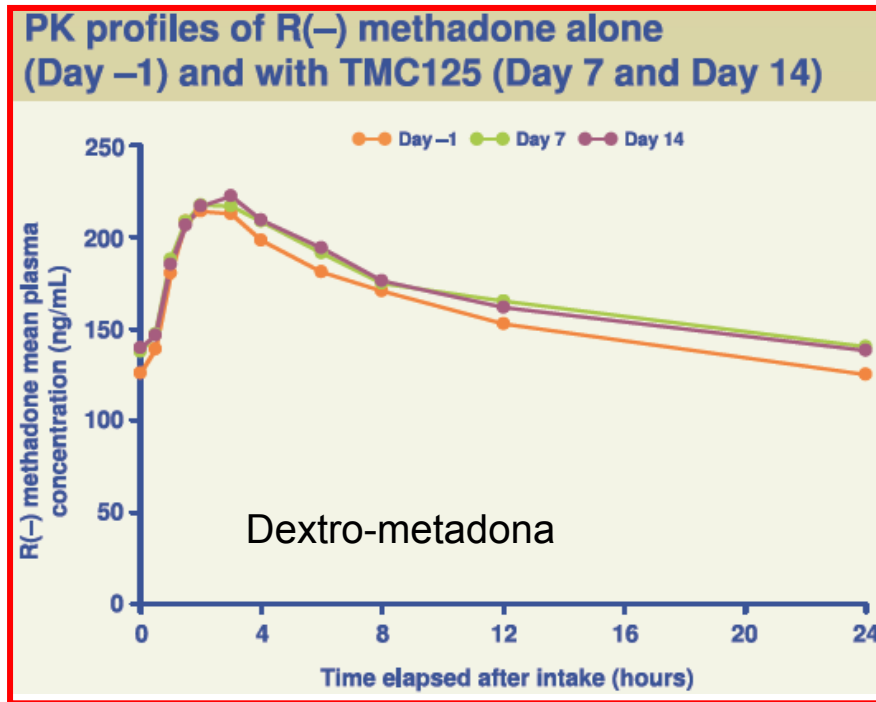


# Etravirina (ETR) y metadona: relaciones farmacocinéticas (PK)

Desde el punto de vista PK, ETR es

- Sustrato e inductor **débil** de CYP 3A4
- Sustrato e **inhibidor** débil de CYP 2C9 y CYP 2C19
- Inhibidor débil de la gpP

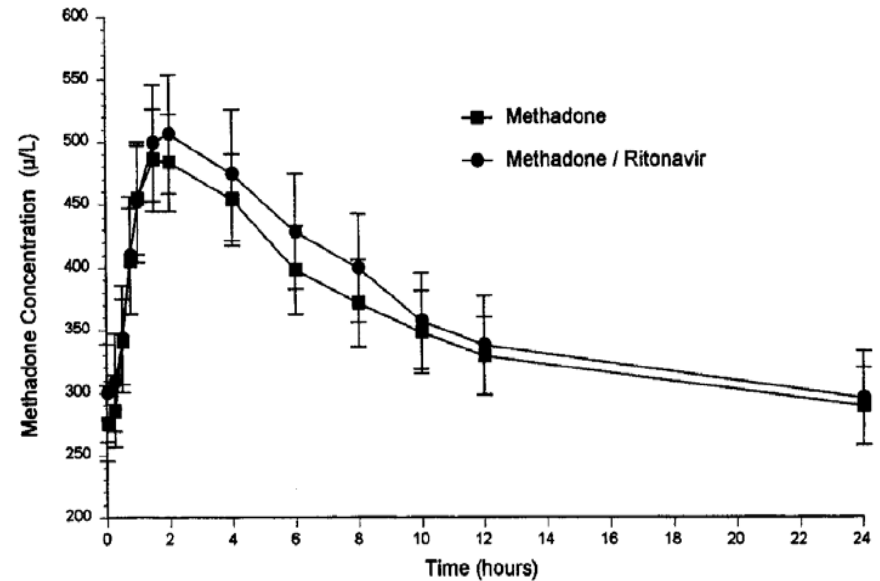
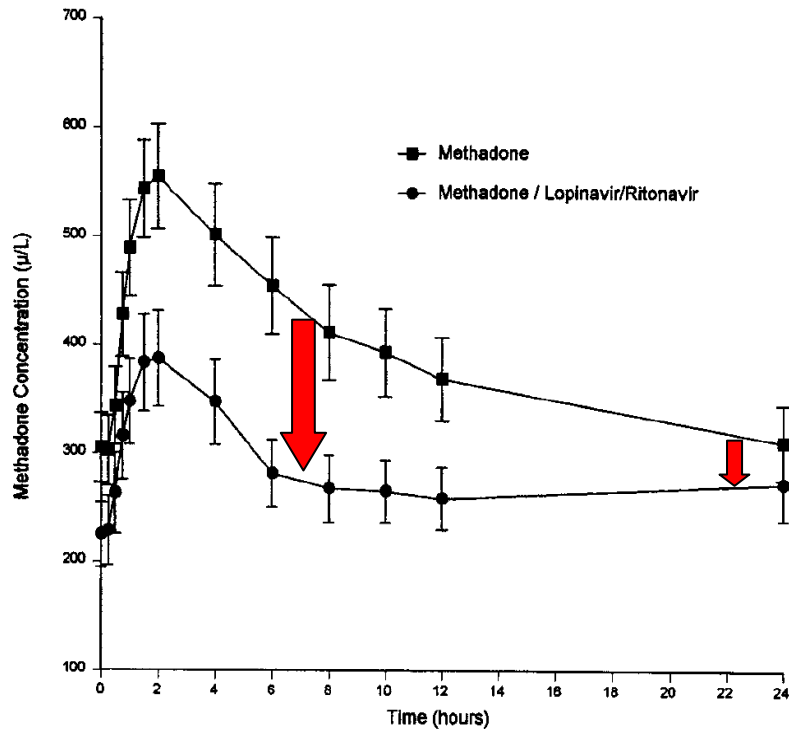
Estudio en 16 varones VIH-negativos, en tratamiento con dosis estables de metadona  
Concentrac plasmáticas medias de metadona (isómeros R[-] y S[+]), tras administrar ETR (x14d)



**No se observaron síntomas de privación ni se aumentó la dosis de metadona en ningún caso**

# Interacciones lopinavir (LPV/r) – metadona

Se administró LPV/r (400/100 mg/12h) y RTV (100 mg/12h): 15 sujetos VIH(-) con dosis estables de metadona



- ↓ C<sub>mín</sub> (26%), AUC (28%) y C<sub>máx</sub> (26%) de metadona
- **Se produjeron síntomas de privación**, en paralelo con el grado de ↓ de las C<sub>mín</sub> de metadona.

↑ modesto y no significativo de las concentraciones de metadona.

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los opioides

## Resumen

<b>Metadona:</b> <b>Síntomas de <u>deprivación</u></b>	<b>Efavirenz</b>
	<b>Nevirapina</b>
	<b>Etravirina</b>
	<b>Lopinavir/r</b>
	<b>Atazanavir/r</b>
	<b>Darunavir/r</b>

<b>Efavirenz</b>	<b>Buprenorfina:</b> <b>Síntomas de <u>intoxicación</u></b>
<b>Nevirapina</b>	
<b>Etravirina</b>	
<b>Lopinavir/r</b>	
<b>Atazanavir/r</b>	
<b>Darunavir/r</b>	

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los psicofármacos

- Antidepresivos (incl. bupropion)
  - + IP/r
  - + ITINN

-Posibles interacciones (de menor rango) no predecibles  
-Vigilar acción y posible ajuste de dosis
- Benzodiazepinas
  - + IP/r<sup>1</sup>
  - + EFV

- ↑[Midazolam y triazolam]  
- Riesgo de depresión respiratoria
- Antipsicóticos
  - + IP/r
  - + EFV

- ↑[Pimozida]  
- Riesgo de arritmias cardíacas

**NO administrar IP/r ni ITINN junto con midazolam o triazolam, o pimozida (metabolización muy dependiente del CYP3A4)**

<sup>1</sup>Palkama VJ, et al. Clin Pharmacol Ther 1999;66:33–9.

## Caso 2

---

Mujer de 48 años, natural de Guinea Ecuatorial, Dx infección VIH hace 2 años, grupo de riesgo HTX

- Criterios de bronquitis crónica
- No TAR hasta la actualidad

### *Jun/2011*

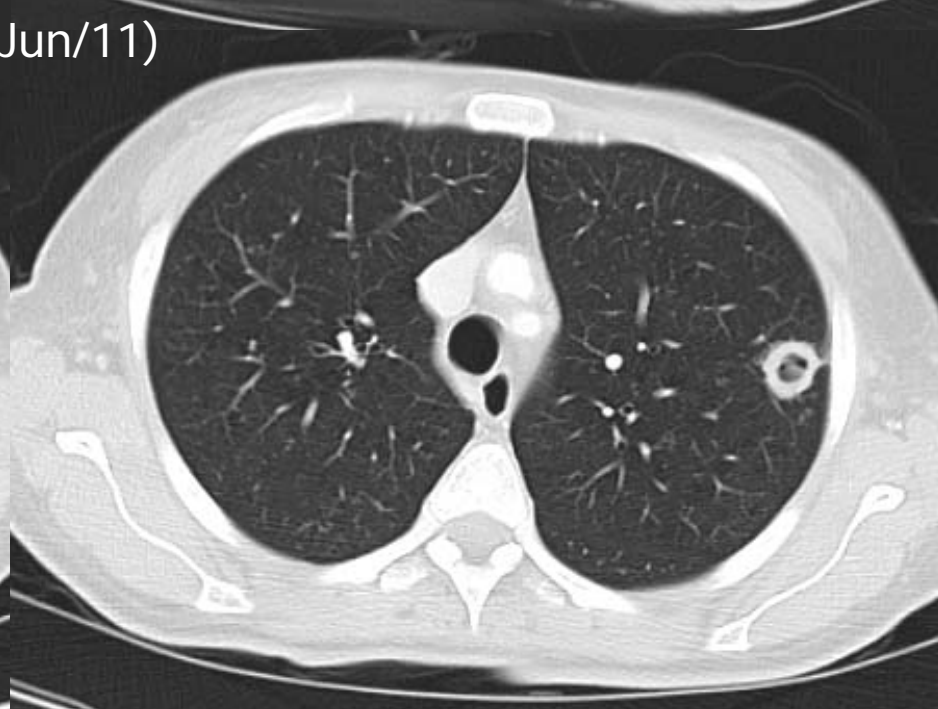
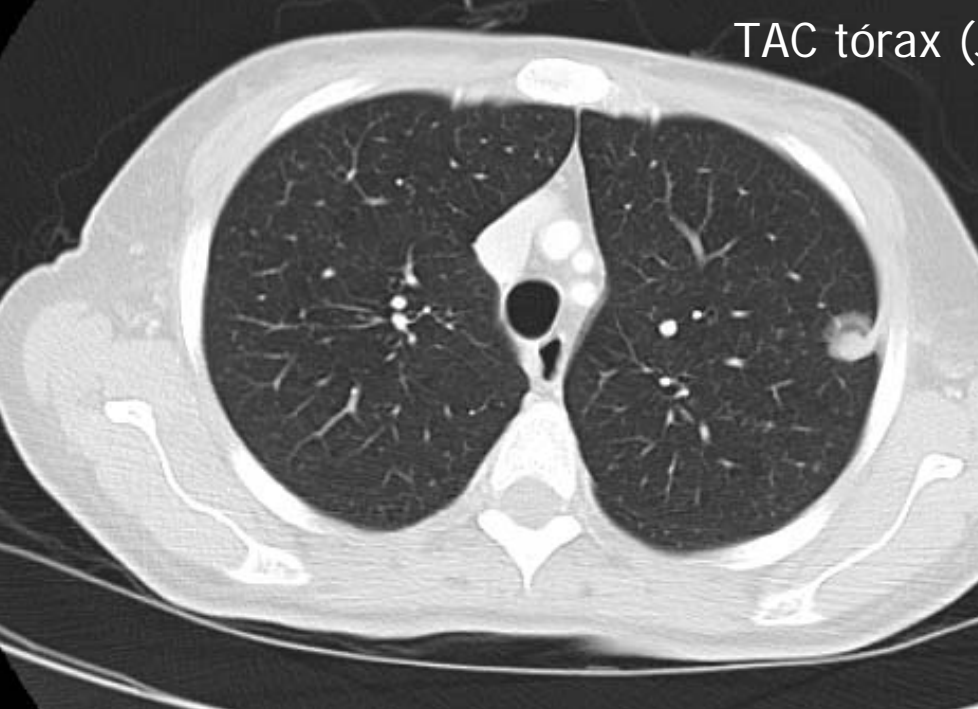
- Fiebre, aumento de tos y expectoración mucoide, adelgazamiento no cuantificado (peso actual: 70 kg)
- Rx tórax: nódulo cavitado en LSI
- CD4+ 425 cél/mcL, CV-VIH 35.000 cop ARN/mL
- Examen microscópico de esputo: No bacterias, micobacterias ni hongos
- Se realiza TAC torácico
- Se añade tratamiento con amoxicilina-clavulánico
- Inicia TAR con DRV/r + Kivexa® (abacavir-lamivudina)



Rx tórax (Jun/11)



TAC tórax (Jun/11)



## Caso 2 - *Cont*

---

- 1 sem después de iniciar TAR, se identifica el aislamiento de *Aspergillus* spp en esputo
- Se añade voriconazol VO

### **Jul/2011**

- Cultivo de esputo para micobacterias: + (se aísla *Mycobacterium tuberculosis*)
- Se sustituye amoxicilina-clavulánico y voriconazol, con tratamiento anti-Tbc (INH-RF-PZA-EMB)
- CD4+ 325 cél/mcL, CV-VIH 1.025 cop ARN/mL
- Se modifica el TAR, cambiando a:
  - Efavirenz 800 mg/24h
  - Kivexa®



# Interacciones PK de los fármacos ARV con los antifúngicos azólicos

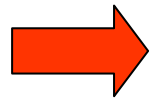
- Voriconazol (metabolización CYP2C19)

- + IP/r

- ↓80% [voriconazol], si RTV 400 mg/12h<sup>1</sup>
- ↓40% [voriconazol], si RTV 100 mg/12h

- + ITINN

- + EFV (ó NVP): ↓[voriconazol] y ↑[EFV, NVP]



- + ETR: ligero ↑[ambos fármacos]

Evitar asociación  
Valorar riesgo-beneficio

No ajustar dosis<sup>2</sup>

- Itraconazol (metabolización CYP3A4)

- + IP/r: ↑[itraconazol]

- + ITINN: ↓[itraconazol]

Evitar asociación  
Valorar riesgo-beneficio

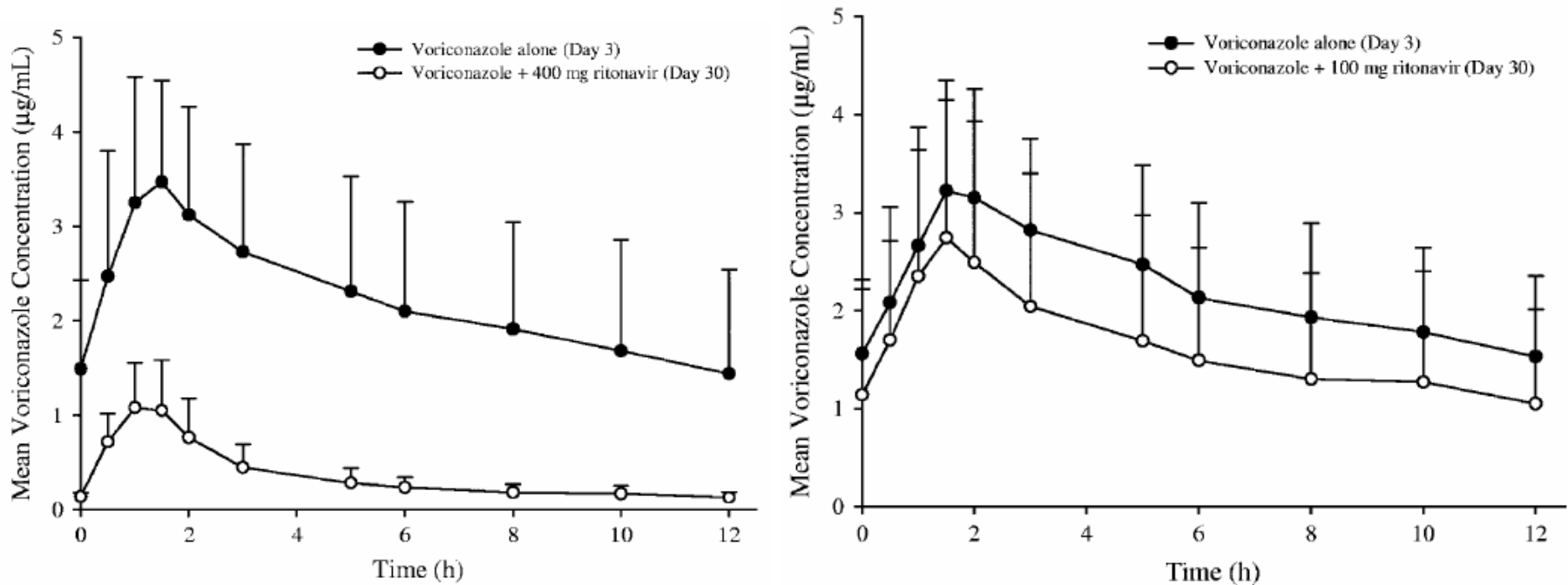
- Fluconazol (eliminación renal)

- El antifúngico azólico con menos interacciones

<sup>1</sup>Liu P, et al. AAC 2007;51:3617-26.

<sup>2</sup>Scholler-Gyure M, et al. 49th ICAAC. San Francisco, 2009. A1-1299.

# Interacciones entre voriconazol y ritonavir



Perfiles de concentración plasmática media en estado de equilibrio de voriconazol tras la administración de voriconazol 200 mg BID solo (día 3) y junto con RTV 400 mg BID ó 100 mg BID ritonavir (día 30).

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antituberculosos

- Rifampicina (RF)

- + IP/r: ↓ hasta > 75% [IP]<sup>1,2</sup>

- + ITINN

- ↓ hasta un 68% [NVP]<sup>3</sup> y probable ↓ [ETR]

- ↓ 30% [EFV]<sup>4</sup>

**Administrar EFV 600 mg/d  
(800 mg/d, si peso > 60 Kg)**

**Contraindicada la  
combinación de RF con  
IP, NVP ó ETR**

- Rifabutin (RFB)

- + IP/r: ↑ hasta 3 veces [RFB]<sup>5</sup>

- + ITINN:

- Si EFV: ↓ 38% [RFB]<sup>6</sup>

**↑ Dosis de RFB 450-600 mg/d**

**↓ Dosis de RFB 150 mg/d, ó x3/sem**

- Cambios ligeros si + NVP<sup>7</sup> ó ETR

**No ajuste de dosis**

<sup>1</sup>Mallolas J, et al. HIV Med 2007;8:131-4.

<sup>2</sup>La Porte CJ, et al. AAC 2004;48:1553-60.

<sup>3</sup>Bonnet M, et al. 5th IAS. Cape Town 2009. WEPEB253.

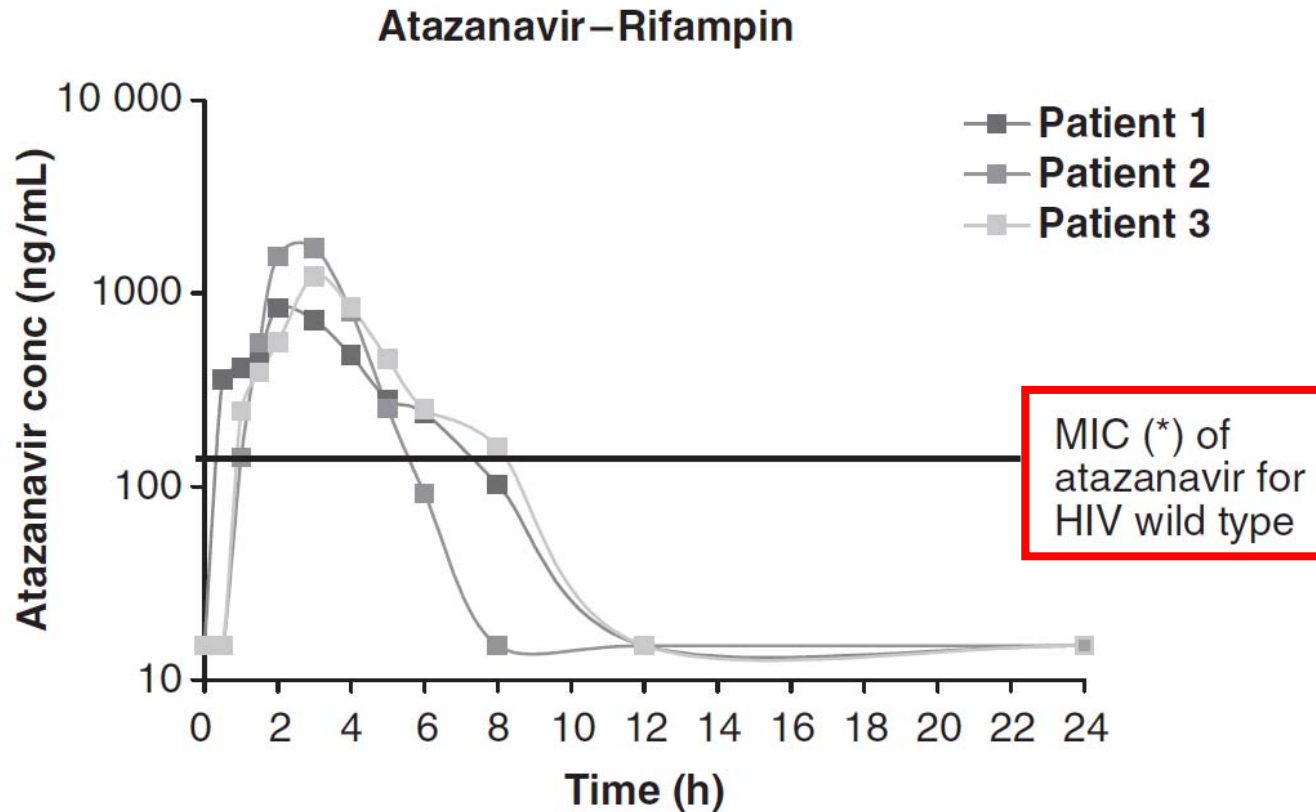
<sup>4</sup>Elo NF, et al. 5th IAS. Cape Town 2009. TUPEB142.

<sup>5</sup>Boulanger C, et al. CID 2009;49:1305-11.

<sup>6</sup>Weiner M, et al. CID 2005;41:1343-9.

<sup>7</sup>Madonad S, et al. 39th ICAAC 1999; Abstract 341.

# Interacciones entre atazanavir y rifampicina



Perfil PK de ATV (CMI), en administración concomitante con RF (ATV/r 300/100 mg QD + RF 600 mg QD).

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antituberculosos

- Rifampicina (RF)

- + MVC

- RF es inductor potente de la CYP3A4
    - ↓[MVC] hasta un 78%<sup>1</sup>

↑ **Dosis de MVC**  
**600 mg/12h**

- + RAL

- RF induce la glucuronidación de RAL (UGT1A1)
    - ↓[RAL], especialmente la C<sub>min</sub> (hasta un ↓60%)<sup>2</sup>

↑ **Dosis de RAL**  
**800 mg/12h**

- Rifabutin (RFB)

- + MVC

- RF es inductor débil de la CYP3A4
    - No interacciones significativas

- + RAL: No interacciones significativas<sup>3</sup>

**No ajuste de dosis**

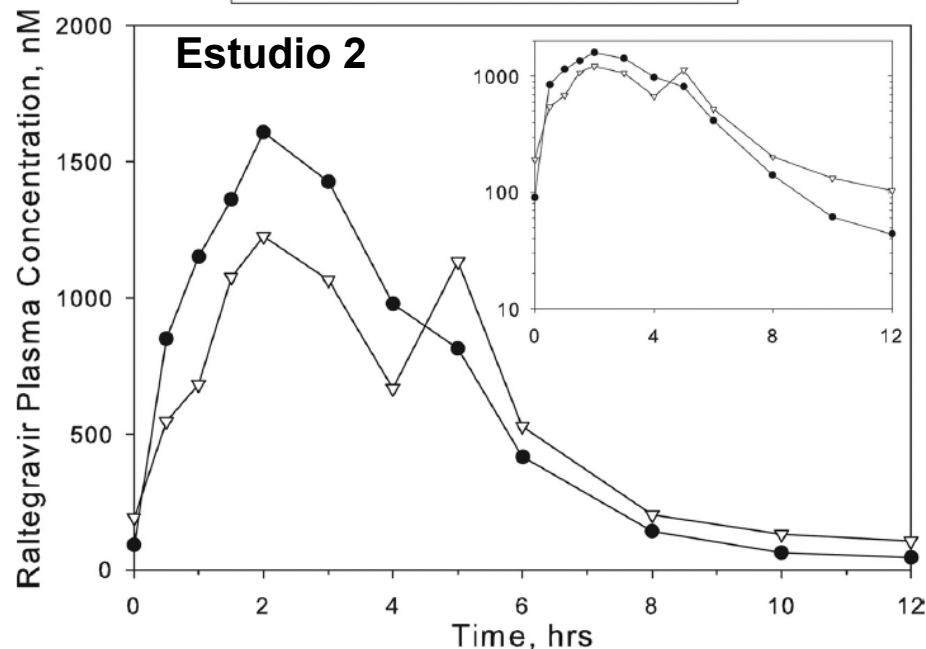
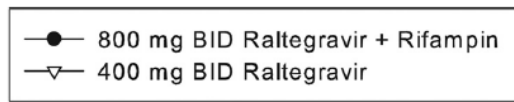
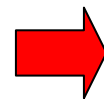
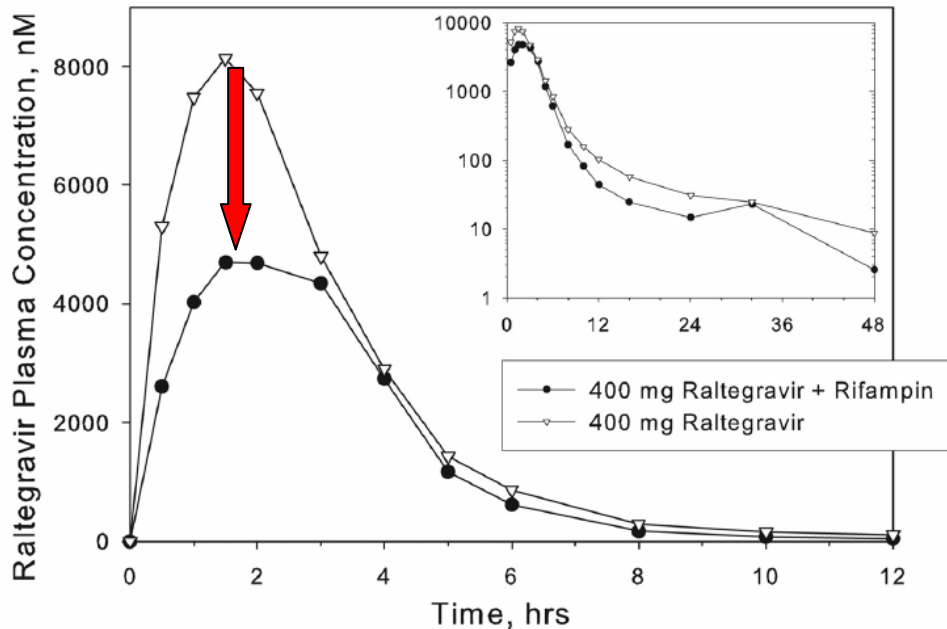
<sup>1</sup>Jenkins T, et al. 5th Internat Workshop Clin Pharmacol HIV Ther. Rome, 2004. Abstract 37

<sup>2</sup>Wenning LA, et al. AAC 2009;53:2852-6.

<sup>3</sup>Brainard DM, et al. 49th ICAAC. San Francisco, 2009. Aabstract A1-1296.

# Interacciones entre raltegravir y rifampicina

## Estudio 1



Estudio 1: Concentraciones medias plasmáticas de RAL tras dosis VO única de RAL con/sin dosis múltiples de RF en sujetos sanos.

Estudio 2: Concentraciones medias plasmáticas de RAL tras dosis VO múltiples de RAL 400 mg BID (x4 días) y dosis múltiples de RAL 800 mg BID, junto con RF 600 mg QD en sujetos sanos.

(Se incluyen escalas semilogarítmicas).

# Tratamiento anti-Tbc + TAR

## Recomendaciones prácticas

Tratamiento  
antiTbc

Intentar en todo caso un régimen  
que incluya Rifampicina

TAR  
(3er fármaco)

EFV 600-800 mg/d

RAL 800 mg/12 h

MVC 600 mg/12 h

## Caso 3

---

Varón de 55 años, exUDVP, fumador activo, HTA, FA crónica, DMNID e hipercolesterolemia

- Criterios de bronquitis crónica, frecuentes episodios de HRB
- Tratamiento habitual con dieta, junto con diltiazem, metformina, Sintrom y fluticasona inhalada

### **Oct/2009**

- Dx de infección por VIH
- CD4+ 125 cél/mcL, CV-VIH 333.000 cop ARN/mL
- Se añadió TAR con ATV/r + Truvada®

### **Nov/2009**

- Se redujo la dosis de diltiazem, por bradicardia (respuesta ventricular lenta, 50 lpm)
- Se ajustaron las dosis de Sintrom, con controles más frecuentes desde que inició el TAR



# Interacciones PK de los fármacos ARV con diversos fármacos de uso cardiovascular

- Antiarrítmicos (amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina)

- + IP/r

- ↑[fármaco antiarrítmico]

NO administrar con IP/r

- Antagonistas del calcio (diltiazem, amlodipino)

- + IP/r

- ↑[calcioantagonista]

- Vigilar resp clínica  
- Posible necesidad de ↓dosis diltiazem

- Dicumarínicos

- + IP/r

- + ITINN

- Posible ↓INR (más raro ↑INR)

- Ajustar dosis de dicumarínico, según INR<sup>1</sup>

- **Rivaroxaban** contraindicado +IP/r, precisará ↑dosis +ITINN

- Clopidogrel

- + ETR:

- ↓metabolito activo de clopidogrel

- ↑[ETR]

NO administrar  
clopidogrel +ETR

<sup>1</sup>Liedtke MD, et al. Ann Pharmacother 2009;43:322-8.

## Caso 3 - *Cont*

---

### **Ene/2010**

- Excelente clínicamente. Sigue fumando
- CD4+ 252 cél/mcL, CV-VIH indetectable (<40 cop ARN/mL)
- C-total 284 mg/dL, C-LDL 177 mg/dL, C-HDL 30 mg/dL, TG 331 mg/dL
- Se añadió tratamiento con simvastatina 40 mg/d

### **Feb/2010**

- Refiere astenia, disminución de fuerza en extremidades y dolores musculares generalizados
- CK 12.000 UI/mL
- Se suspendió simvastatina, con normalización clínica y bioquímica en 2 semanas

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos inhibidores de la HMG Co-A reductasa

- Atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina

- + IP/r

- $\uparrow$ [estatina]plasma<sup>1</sup>

- Posible  $\downarrow$  efecto hipolipidemiante:  $\uparrow$  conc<sub>plasma</sub> y  $\downarrow$  conc<sub>tejido hepático</sub> (captación hepática competitiva)<sup>2</sup>

-Comenzar con dosis bajas de estas estatinas  
-Ajustar dosis según respuesta

- + ITINN

- $\downarrow$ [estatina]plasma<sup>3,4</sup>

No se precisa ajustar dosis

## ***Pravastatina es la estatina con menos interacciones con los fármacos antirretrovirales***

- Lovastatina, simvastatina

- + IP/r

- $\uparrow$ [estatina]plasma

- Riesgo de miopatía/rabdomiolisis

**NO administrar con IP/r  
(Metabolización muy dependiente del CYP3A4)**

- + ITINN

- $\downarrow$ [estatina]plasma

No se precisa ajustar dosis

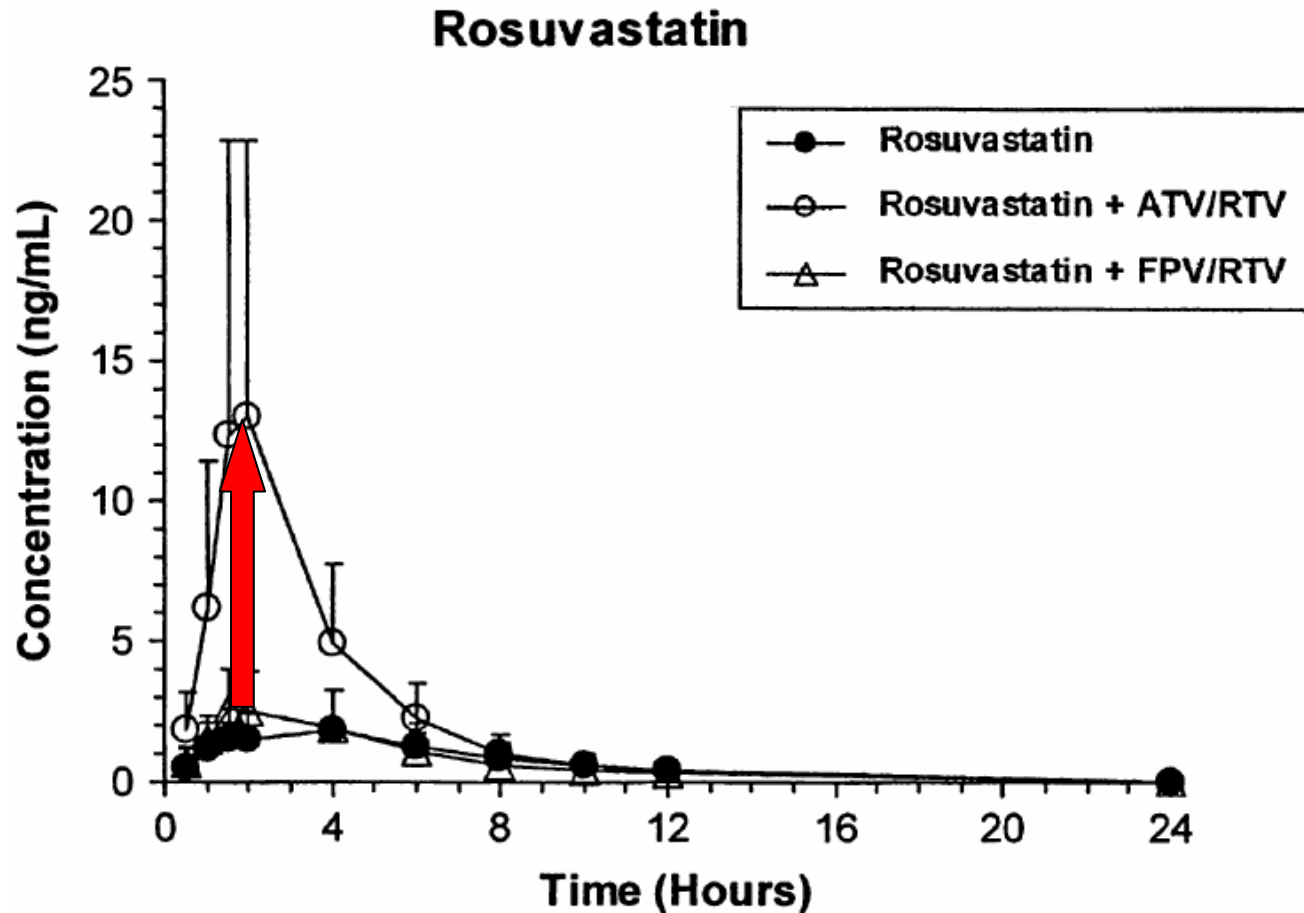
<sup>1</sup>Hoody D, et al. 14th CROI. Los Angeles 2007. Abstract 564.

<sup>2</sup>Busti AJ, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2008;51:605-10.

<sup>3</sup>Gerber JG, et al. JAIDS 2005;39:307-12.

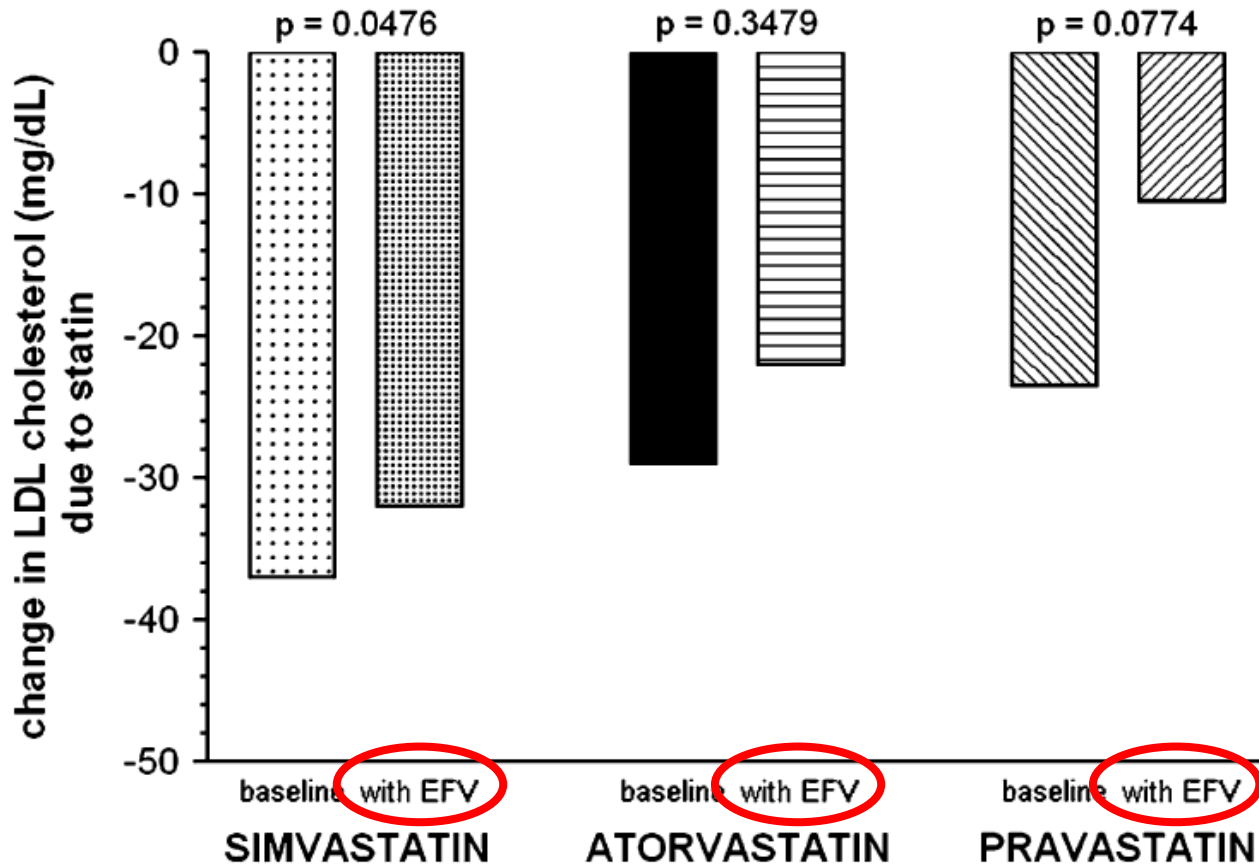
<sup>4</sup>Scholler-Gyure M, et al. 4th IAS. Sydney 2007. WEPEA106.

# Interacciones PK entre rosuvastatina y los IP/r



Perfiles de concentración plasmática-tiempo para rosuvastatina administrada sola (dosis única de 10 mg VO), con atazanavir/r y con fosamprenavir/r (media  $\pm$  DE).

# Impacto de efavirenz sobre el efecto hipocolesterolemizante de las estatinas



Efectos de las estatinas sobre los niveles de C-LDL, en ausencia y en presencia de EFV (se expresa la mediana de los cambios del C-LDL con las estatinas y se compara el efecto sin y con EFV).

## Caso 3 - *Cont*

### **May/2010**

- Ante la persistencia de la hipercolesterolemia se añadió atorvastatina 10 mg/d, sin nuevas mialgias

### **Ago2010**

- Mejoría del perfil lipídico
- La esposa del paciente lo observa con hinchazón progresiva facial (facies cushingoide)
- Se suspende fluticasona inhal (queda con salbutamol, a demanda)

### **Ago2011**

- Clínicamente bien: normalización, al menos parcial, del perfil facial
- CD4+ 471 cél/mcL, CV-VIH indetectable (<40 cop ARN/mL)
- C-total 220 mg/dL, C-LDL 115 mg/dL, C-HDL 32 mg/dL, TG 350 mg/dL



Imagen cedida por el Dr. JE Losa, FH Alcorcón, Madrid

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los broncodilatadores inhalados

- Fluticasona ó budesonida inhal.

- + IP/r: ↑[fluticasona ó budesonida], por ser sustratos del CYP3A4

- NO administrar tratamiento prolongado con fluticasona ni budesonida inhaladas: riesgo de Cushing o insuf. suprarrenal.  
- Administrar en su lugar beclometasona

- Salmeterol inhal.

- + IP/r: ↑[salmeterol], por ser sustrato del CYP3A4

- NO administrar tratamiento con salmeterol inhalado: riesgo de prolongación de QT, arritmias

## Caso 3 - *Cont*



Agosto/2010 (con fluticasona)



Agosto/2011 (tras 12m sin fluticasona)

Imágenes cedidas por el Dr. JE Losa, FH Alcorcón, Madrid

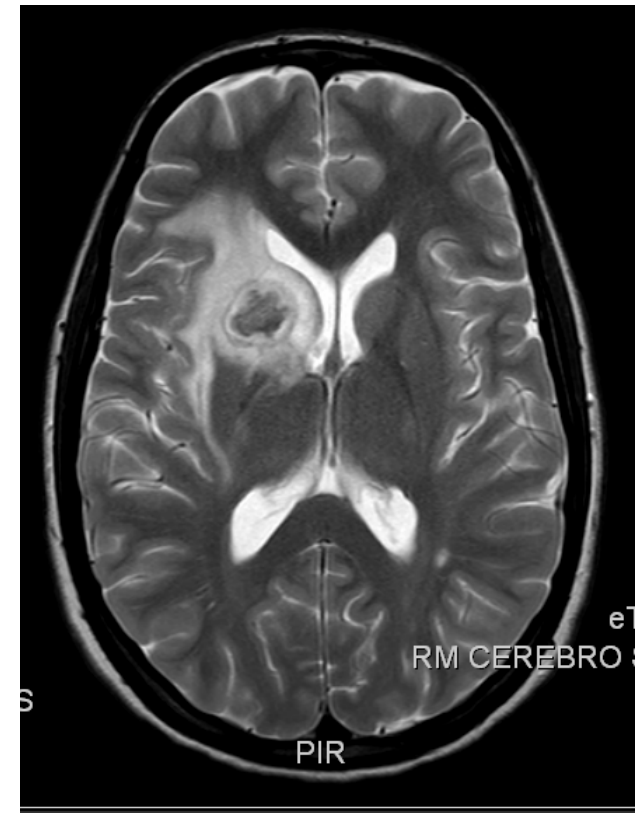


## Caso 4

Mujer de 25 años, natural de Brasil, vive en España desde 2009

### **Ago/2011**

- Epilepsia (cefalea orgánica y hemiparesia izqda, 2 meses)
- Dx de infección VIH, grupo de riesgo HTX
- CD4+ 79 cél/mcL, CV-VIH 1,800.000
- RM craneal: grandes masas en ganglios basales derechos y en lóbulo temporal izqdo (probable toxoplasmosis cerebral)
- Se instauró tratamiento anticomicial con fenitoína VO (junto con cotrimoxazol), sin nuevas crisis en las 3 semanas siguientes



### **Sep/2011**

- Se añadió TAR con LPV/r + TVD

## Caso 4 - *Cont*

---

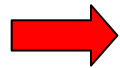
### **Sep/2011**

- Tras 48h presentó nuevas crisis comiciales, sin nueva focalidad neurológica en las fases intercríticas
- El TAC craneal mostró ligera mejoría frente al estudio previo
- Se realizaron determinaciones (repet) de niveles plasmáticos de fenitoína, que se hallaban en rango subterapéutico
- Se sustituyó fenitoína con levetiracetam, sin nuevas crisis

# Interacciones PK de los fármacos ARV con los fármacos antiepilépticos

- Fenitoína (DPH), fenobarbital (FB), carbamazepina (CBZ)

– + IP/r



- ↓[DPH], si LPV/r<sup>1</sup>; resultados variables con otros IP/r
- Resultados similares con FB
- ↑[CBZ] con cualquier IP/r (por inhibición de CYP3A)<sup>2</sup>  
**„y en general ↓[IP] en todos los casos**

– + EFV (menos experiencia con NVP)

- ↓[DPH, FB ó CBZ]<sup>3</sup> y
- ↓[EFV]

- Lamotrigina

– + LPV/r → ↓[lamotrigina] (por inducción de su glucuronidación, UGT1A4)<sup>4</sup>

- Medir niveles  
- Buscar fármaco anticomunal alternat.

- **No utilizar LPV/r en dosis 1v/d (QD)**  
- **No usar IP sin RTV**

**NO utilizar etravirina**  
(no experiencia, probable ↓ concentraciones de ETR y anticomunales)

**Levetiracetam: fármaco anticomunal de elección (SIN interacciones PK)**

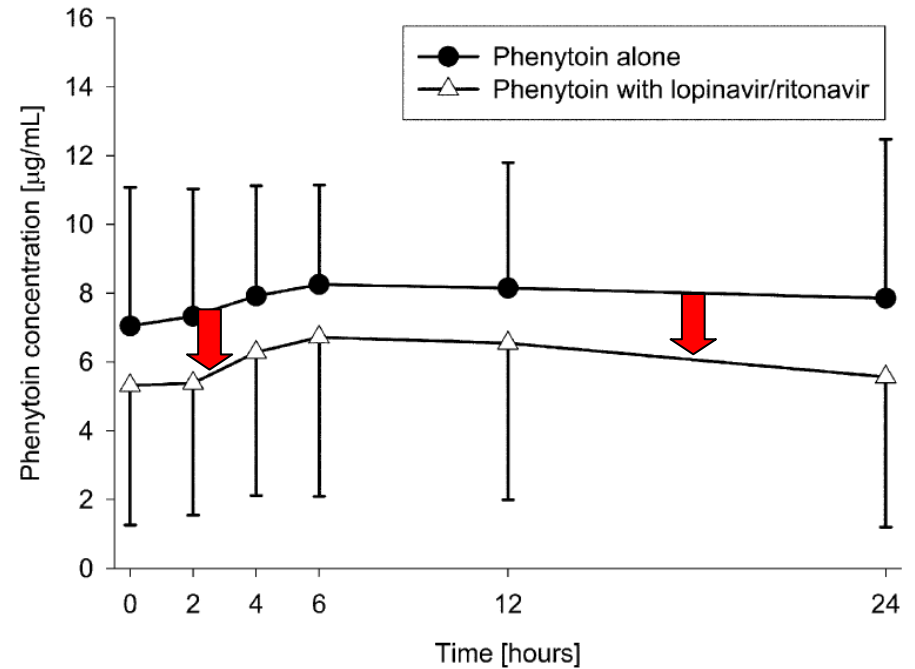
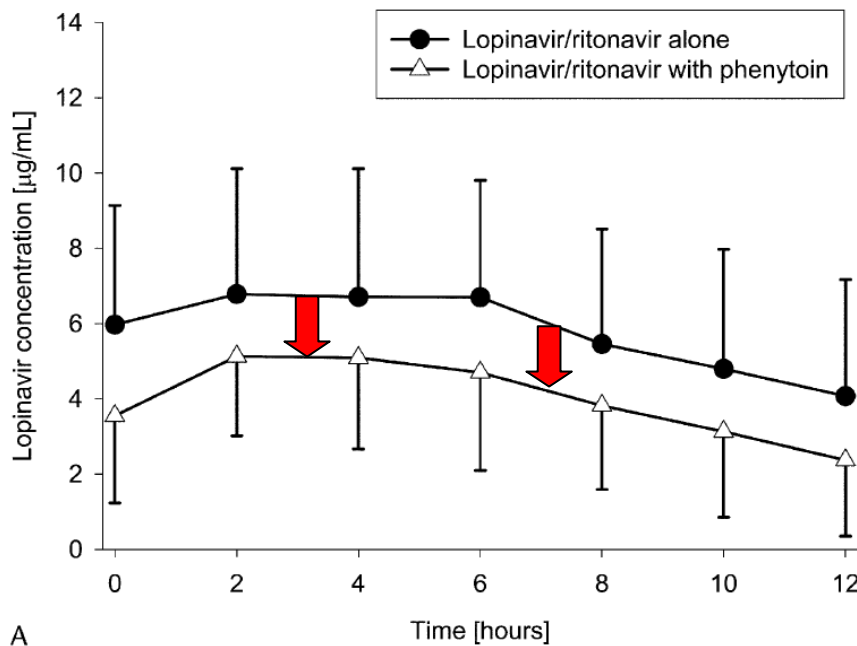
<sup>1</sup>Lim ML, et al. JAIDS 2004;36:1034-40.

<sup>2</sup>Bates DE, et al. Ann Pharmacother 2006;40:1190-5.

<sup>3</sup>Kault et al. 13th CROI2006. Abstract 575a.

<sup>4</sup>Van der Lee M, et al. Clin Pharmacol Ther 2006;80:159-68.

# Interacciones entre LPV/r y fenitoína



Interacciones PK en estado de equilibrio entre LPV/r y DPH en 8 sujetos voluntarios sanos (se muestran medias y DE).

# Interacciones entre los IP/r y carbamazepina

---

## Carbamazepine Toxicity Induced by Lopinavir/Ritonavir and Nelfinavir

Duane E Bates and Robert J Herman

*The Annals of Pharmacotherapy* ■ 2006 June, Volume 40

## Caso 5

---

Mujer de 30 años, con infección por VIH conocida desde 2003 (grupo de riesgo, exUDVP).

- Se instauró TAR en otro centro (ATV/r + K VX®), que ha mantenido de forma estrecha hasta la actualidad (CV-VIH siempre indetectable)

### **May/2010**

- CD4+ 225 cél/mcL, CV-VIH 525 cop/mL, que se confirma +4sem (replicación viral sostenida de bajo grado)
- Asegura tomar correctamente el TAR.
- Refiere epigastralgias → Ha tomado omeprazol a demanda

### **Jun/2010**

- Se modifica el TAR: cambio a EFV + K VX®

## Caso 5 - *Cont*

---

### **Ago/2010**

- CD4+ 245 cél/mcL, CV-VIH <40 cop/mL
- Sigue aquejando epigastralgias → Gastroscopia
  - Gastroduodenitis erosiva (test de ureasa +)
- Inicia tratamiento erradicador de *Helicobacter*, junto con el TAR

### **+1 sem**

- Desarrolla erupción cutánea eritematosa, pruriginosa, distribuida por tronco y extremidades (A)
- Se sustituye claritromicina con azitromicina (resto igual)
- Mejoría de las lesiones cutáneas → Descamación (B) → Curación



**(A)**



**(B)**



# Interacciones PK de los fármacos ARV

- Claritromicina

- + IP/r: ↑[claritromicina]<sup>1</sup>

-↓Dosis de claritromicina, si Ccr <60 mL/min

- + ITINN {
    - ↓[claritromicina] y ↑[OH-claritromicina],  
que es menos activo anti-MAI<sup>2</sup>
    - Riesgo (46%) de rash cutáneo +EFV<sup>3</sup>

-Si infección por MAI, sustituir claritromicina con azitromicina

- Omeprazol (IBP)

- + ATV: ↓75% [omeprazol] (AUC)<sup>4</sup>

**NO administrar ATV +omeprazol en ningún caso, ni ATV/r si el paciente fue pretratado con IP.**

<sup>1</sup>Sekar VJ, et al. J Clin Pharmacol 2008;48:60-65.

<sup>2</sup>Robinson P, et al. 6th CROI. Chicago, 1999. Abstract 374.

<sup>3</sup>Benedek IH, et al. 5<sup>th</sup> CROI. Chicago, 1998. Abstract 347.

<sup>4</sup>Eley T, et al. 8th Internat Workshop Clin Pharmacol HIV Ther. Budapest, 2007. Abstract 66.

# Resumen de interacciones con los fármacos ARV (IP e ITINN)

Fármaco	IP	ITINN
Antiinfecciosos	Rifampicina, rifabutina, claritromicina, voriconazol	
Neuropsiquiátricos	Anticomiciales, antidepresivos, benzodiazepinas, opioides, <i>ergotamina</i>	
Cardiovasculares	Antiarrítmicos, antagonistas del Ca, estatinas, dicumarínicos, clopidogrel	
Miscelánea	Inhibidores de la bomba de protones, broncodilatadores inhalados	
Otros...	Anticonceptivos orales, inmunosupresores, corticoides sistémicos, inhibidores de la fosfodiesterasa, alfabloqueantes	

# Resumen de interacciones con los fármacos ARV (ITIAN e II)

Fármaco	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	
Ribavirina	ddl	No administrar conjuntamente - ↑Niveles intracelulares de ddl - ↑Toxicidad por ddl (posible fallo hepático fatal)
	ZDV	No administrar conjuntamente - ↓Fosforilación de AZT y ↑Toxicidad por ZDV
Ganciclovir Valganciclovir	ZDV	No administrar conjuntamente - ↑Toxicidad hematológica de ZDV
<b>Inhibidores de la integrasa (II)</b>		
Rifampicina <sup>1</sup>	RAL	↑Dosis de RAL a 800 mg/12h - ↑Glucuronidación de RAL y ↓Niveles plasmáticos de este

<sup>1</sup>No es necesario el ajuste de dosis de RAL con Rifabutina.

# Resumen de interacciones

## Fármacos ARV (Inhibidores de la entrada, anti-CCR5)

- **Inductores POTENTES del CYP3A4:**

- Rifampicina
- Difenilhidantoína
- Fenobarbital
- Carbamazepina

*Se requiere incrementar la dosis de MVC (600 mg BID)\**

- **Inductores DÉBILES del CYP3A4:**

- Rifabutina → *No modificar la dosis de MVC (300 mg BID)\**

- **Inhibidores POTENTES del CYP3A4:**

- ketoconazol, itraconazol
- Claritromicina

*Se requiere reducir la dosis de MVC (150 mg BID)*

- **Inhibidores DÉBILES del CYP3A4:**

- Voriconazol, fluconazol → *No modificar la dosis de MVC (300 mg BID)\**

\*Si se incluye un inhibidor POTENTE del CYP3A4, domina el impacto de este (↓MVC 150 mg BID).

# Conclusión y recomendación final

---

- Cuando un paciente recibe un tratamiento farmacológico múltiple y complejo, es preciso:
  - Considerar las posibles implicaciones PK de la introducción (o retirada) de algunos fármacos
  - Valorar la posible asignación de algunos de sus síntomas a potenciales interacciones PK entre los fármacos que está recibiendo

*...y para información adicional*  
**Websites sugeridas**

---

- <http://www.hivinsite.com>
  - University of California, San Francisco
- <http://www.drug-interactions.com>
  - University of Liverpool, UK
- European AIDS Clinical Society Guidelines  
Version 6.0 – October 2011
  - [www.europeanaidsclicinalsociety.org](http://www.europeanaidsclicinalsociety.org)

**Muchas gracias**