

Interacciones medicamentosas y terapia antirretroviral

Liz
Highleyman

La llegada de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido la mortalidad y mejorado la calidad de vida de las personas VIH positivas, pero el tratamiento del virus y de las enfermedades que provoca sigue siendo muy complejo. Con cerca de 20 compuestos antirretrovirales, docenas de fármacos para las enfermedades oportunistas (EO) y tratamientos adicionales para los trastornos derivados de la terapia, como la elevación de los lípidos en la sangre, el potencial de interacciones medicamentosas es un problema acuciante.

Las interacciones se producen cuando un fármaco influye en la concentración o en la actividad de otro. Los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) tienen más probabilidades de causar interacciones debido al proceso por el que se transforman en el cuerpo. Las interacciones pueden elevar la concentración de fármaco en la sangre, intensificando los efectos secundarios, o bien reducirla, lo que disminuye también su eficacia. Pero las interacciones no siempre son perjudiciales: por ejemplo, el IP ritonavir (Norvir) "refuerza" los niveles de otros compuestos de su clase en la sangre, lo cual aumenta su potencia y permite administrar dosis más llevaderas.

Con tantos fármacos para elegir, no es posible ofrecer una lista completa de todas las interacciones posibles. En su lugar, este artículo se centrará en explicar cómo y por qué se producen las interacciones medicamentosas, describir algunas interacciones importantes que son comunes en la terapia antirretroviral y ofrecer medidas para evitarlas o resolverlas. La lista adjunta de recursos de la página 26 presenta bases de datos sobre interacciones muy útiles que pueden consultarse por internet y herramientas para saber si pueden producirse interacciones entre determinados medicamentos.

Las personas con el VIH deben conocer el potencial de interacciones e informar a sus médicos sobre todos los productos que estén tomando, que abarcan desde fármacos que se adquieren con y sin receta, a complementos y remedios herbales, hasta drogas recreativas.

Un problema ubicuo y creciente

La fenitoína (Dilantin), un anti-convulsivo, puede reducir peligrosamente la concentración de lopinavir/ritonavir (Kaletra). Un antibiótico como la eritromicina puede elevar el riesgo de paro cardíaco súbito si se toma con IP. El nuevo IP atazanavir (Reyataz) no debe emplearse con omeprazol (Prilosec), un medicamento muy usado para el reflujo gastroesofágico. El saquinavir reforzado (Invirase) provoca toxicidad hepática si se combina con rifampicina, que forma parte estándar del tratamiento de primera línea contra la tuberculosis.

Estas son sólo algunas de las interacciones entre los medicamentos antirretrovirales y otros fármacos que se han publicado el último año en las cartas de advertencia a los médicos o en las revistas especializadas. A medida que se van aprobando nuevos compuestos y aparece información actualizada sobre los productos existentes, van saliendo a la luz nuevas interacciones. El descubrimiento de interacciones potenciales es uno de los principales objetivos del proceso de desarrollo de los fármacos y—tal como demuestra la cantidad de tiempo y espacio dedicados al tema en las conferencias y la literatura médica—el modo de evitar y resolver las interacciones se ha convertido en un componente de la medicina anti-VIH cada vez más importante.

Hoy en día, casi todas las personas VIH positivas que reciben tratamiento toman tres o más antirretrovirales de dos clases distintas como mínimo. Muchas emplean también otros compuestos, como antimicóticos, o estatinas para bajar el colesterol, a fin de tratar enfermedades asociadas y mitigar los efectos secundarios. Los medicamentos sin receta, las drogas recreativas, la metadona, los tratamientos alternativos y complementarios e incluso ciertos alimentos pueden provocar interacciones.

Esta explosiva “polifarmacia” supone un desafío para las personas

con el VIH y sus médicos. Aunque muchas interacciones tienen poca importancia clínica, otras pueden provocar toxicidades graves, descontrol virológico del VIH y la formación de virus farmacorresistente. Por suerte, el conjunto de interacciones está provocado por un subgrupo de fármacos relativamente pequeño; a menudo, los problemas se resuelven con una mayor vigilancia y sustituciones sensatas por otros compuestos alternativos que sean eficaces.

Mecanismos de las interacciones medicamentosas

Las interacciones pueden pertenecer a dos amplias categorías: farmacodinámicas y farmacocinéticas. Las interacciones farmacodinámicas se refieren a la actividad clínica combinada de dos o más productos, por ejemplo, efectos secundarios aditivos o sinérgicos (véase más adelante). Las interacciones farmacocinéticas se producen cuando un fármaco altera la concentración en sangre de otro. La mayoría de las interacciones clínicamente importantes en el caso del VIH son de índole farmacocinética.

Efectos farmacodinámicos

Algunas interacciones aparecen cuando se toman conjuntamente compuestos similares, o con efectos parecidos. Un efecto aditivo es la suma de los efectos de dos o más fármacos juntos (i.e., $1 + 1 = 2$). En cambio, el efecto sinérgico se produce cuando el impacto total de dos o más medicamentos juntos es más intenso que la suma de los efectos que producirían si se tomaran por separado (i.e., $1 + 1 = 3$). Un efecto antagonista es aquel en que un medicamento aminora o anula la potencia de otro (i.e., $1 + 1 = 0$).

La eficacia de la TARGA se basa en sus efectos aditivos. No mucho tiempo después de la aprobación de los primeros antirretrovirales, se hizo evidente que los fármacos tomados

por sí solos (en monoterapia) no podrían suprimir el VIH a largo plazo, ya que el virus es capaz de mutarse y volverse farmacorresistente. Por ello, en la actualidad se emplean varios compuestos de más de una clase para crear terapias eficaces.

Los efectos secundarios aditivos y sinérgicos suscitan gran preocupación en este campo. Cuando se emplean conjuntamente dos o más productos con perfiles de toxicidad coincidentes, el hecho de que la toxicidad se vea potenciada puede resultar intolerable, incluso si los fármacos por separado causan reacciones adversas leves. Por ejemplo, todos los compuestos que empiezan por “d”—ddC (zalcitabina, Hivid), ddI (didanosina, Videx) y d4T (estavudina, Zerit)—pueden provocar pancreatitis (inflamación del páncreas), neuropatía periférica (daños a los nervios) y toxicidad mitocondrial. En consecuencia, los expertos recomiendan evitar en lo posible las combinaciones de estos fármacos entre sí.

FARMACODINÁMICA
lo que el fármaco hace al cuerpo

FARMACOCINÉTICA
lo que el cuerpo hace al fármaco

Introducción a la farmacocinética

La farmacocinética describe lo que les sucede a los medicamentos en el organismo: su absorción, metabolismo (transformación) transporte, distribución a los tejidos y eliminación.

En pocas palabras, la concentración plasmática de un fármaco varía entre una dosis y otra. El objetivo es lograr la concentración mínima (C_{\min}) que sea efectiva sin provocar toxicidad inaceptable cuando alcanza su nivel pico o máximo (C_{\max}). La exposición total a un compuesto entre una dosis y la siguiente se denomina “área bajo la curva”, o

AUC, por sus siglas en inglés. Si un fármaco tiene un margen terapéutico muy limitado—es decir, una diferencia muy pequeña entre la dosis eficaz y la dosis tóxica—incluso las interacciones más leves pueden ser problemáticas.

Alteraciones de la absorción y el transporte

Casi todos los medicamentos se toman por vía oral y se absorben desde el estómago y los intestinos. Cualquier compuesto que modifique el entorno gastrointestinal puede alterar la absorción del fármaco, y esa es la razón por la que algunos fármacos tienen restricciones alimentarias. Muchos se absorben mejor con el estómago vacío, pero otros—como el nelfinavir (Viracept)—se absorben mejor si se toman con comida. Los compuestos solubles en lípidos (capaces de disolverse en la grasa) requieren alimentos grasos para una absorción óptima; sin embargo, uno de ellos, el efavirenz (Sustiva), debe tomarse sin grasa para lentificar su absorción y minimizar los efectos secundarios.

Los medicamentos que neutralizan la acidez de las secreciones gástricas (es decir, que aumentan su pH) pueden interferir en la absorción de otros fármacos, como el atazanavir, que requiere un entorno ácido. La formulación antigua de ddI contenía un amortiguador antiácido, y por lo tanto no podía tomarse junto con otros compuestos; pero esto ya no es problema con la nueva fórmula de acción prolongada de ddI, Videx EC, que lleva recubrimiento entérico. Por el mismo motivo, tampoco deben usarse ciertos fármacos con otros antiácidos. Además, algunos medicamentos se combinan entre sí dentro del estómago (un proceso llamado quelación), lo que hace que sean insolubles y no puedan absorberse; esto puede suceder cuando se toman con ciertos minerales.

La fase inicial de absorción y metabolismo tiene lugar en los intestinos. Las células del recubrimiento intestinal contienen proteínas

transportadoras, denominadas glucoproteínas P, que actúan como una “bomba de aspiración” que devuelve las moléculas al intestino para su excreción, en lugar de permitir que pasen al torrente sanguíneo. Estas glucoproteínas bombean además ciertos fármacos, extrayéndolos de las células de todo el organismo, y están asociadas con la aparición de farmacoresistencia. Los medicamentos que estimulan la actividad de la glucoproteína P (como

determinados antirretrovirales) reducen la concentración plasmática de los principios activos, mientras que los inhibidores de esta glucoproteína la aumentan.

Una vez que se ha absorbido correctamente, el fármaco entra en el torrente sanguíneo. Los compuestos se transportan en el plasma por sí solos (suelos) o bien unidos a proteínas como la albúmina; la forma unida no es biodisponible y no puede penetrar en los tejidos. Por ello, los

Las ventajas de reforzar

Las interacciones entre distintos antirretrovirales no siempre son malas. En el caso del ritonavir, su singular perfil de interacciones le permite actuar como “refuerzo” para potenciar las concentraciones de otros IP en sangre. El ritonavir funciona bien como potenciador farmacológico porque inhibe tanto las etapas iniciales del metabolismo de los IP como la transformación de la isoenzima CYP3A4 en el hígado.

Esta capacidad ha dado nueva vida al ritonavir como fármaco complementario en dosis bajas (100 mg). Al mismo tiempo, su administración en dosis completas ha caído en descrédito porque su facilidad para elevar la concentración de muchos medicamentos suele causar más daños que beneficios. El ritonavir en dosis bajas ha potenciado también la fortuna de los IP de primera generación (principalmente del indinavir y el saquinavir), reduciendo drásticamente la cantidad de pastillas necesarias, relajando los requisitos alimentarios y permitiendo que se tomen menos veces por día.

En el presente, los IP experimentales siempre se someten a prueba con ritonavir. Abbott dio en la diana con Kaletra, una pastilla que contiene lopinavir (IP de segunda generación) más una pequeña dosis de ritonavir. Pero la compañía provocó las iras de la comunidad afectada por el VIH cuando subió el precio del ritonavir en un 400% el pasado diciembre de 2003; un intento, según algunos, de establecer un precio competitivo frente a otros IP.

Los investigadores siguen buscando ávidamente otros medicamentos que puedan servir como potenciadores farmacológicos. Algunos de los IP aprobados—como el nelfinavir, que presenta un perfil de interacciones semejante al del ritonavir—se han vinculado al aumento de la concentración de otros IP en estudios aislados. Pero hasta la fecha, ninguno ha demostrado un efecto lo bastante fuerte o constante para plantar cara al ritonavir.

medicamentos que alteran la unión a las proteínas pueden influir en la cantidad de fármaco activo que alcanza un punto de acción.

El sistema del CYP450

Los fármacos se metabolizan, o biotransforman, en derivados que pueden excretarse con más facilidad a través de las heces o la orina. Antes de pasar por el sistema circulatorio, la sangre procedente del tubo digestivo atraviesa el hígado, que es el principal lugar donde los fármacos se transforman. Uno de los procesos metabólicos del hígado queda a cargo de un grupo de enzimas (proteínas que facilitan las reacciones químicas) conocido como sistema del citocromo P450 (CYP450). Estas enzimas están presentes también en los intestinos y otras partes del organismo.

Existen unas dos docenas de isoenzimas (variantes específicas) del CYP450 que se clasifican en distintas familias designadas con números y letras, pero un pequeño subgrupo se encarga de casi todo el metabolismo. Muchos medicamentos se metabolizan con una sola isoenzima, pero otros requieren más de una. La más abundante, CYP3A4, es responsable del metabolismo de casi la mitad de los fármacos actualmente aprobados.

El metabolismo de los fármacos está limitado por la cantidad de enzimas del CYP450, y hay muchos compuestos que compiten para usar el sistema. Algunos medicamentos, llamados inhibidores del CYP450, retrasan la actividad de estas enzimas (el ritonavir y la eritromicina son ejemplos de inhibidores). Cuando está presente una isoenzima específica, se lentifica la transformación de otros fármacos que necesitan la misma enzima, lo que eleva las concentraciones de esos otros compuestos. (Esa es la razón por la que el ritonavir puede usarse para reforzar la concentración de otros IP; consulte el apartado de la pág. 19). Otros medicamentos, llamados inductores del CYP450, hacen que las células produzcan más cantidad de una determinada isoenzima a lo largo del tiempo (la rifampicina y la

fenitoína son ejemplos de inductores). Ante la presencia de dichos agentes, los fármacos que se metabolizan mediante esa isoenzima ahora más abundante se transforman con más rapidez, lo que hace descender su concentración en sangre.

Una vez transformados y distribuidos por los tejidos, los fármacos deben ser eliminados. Algunos metabolitos se excretan en la bilis y se eliminan a través de las heces, mientras que otros se procesan en los riñones y se eliminan por la orina. Cualquier factor que altere o inhiba la actividad de filtrado (secreción tubular) de los riñones puede lentificar la transformación de los fármacos que sigan esa vía, lo que eleva la concentración plasmática de los mismos. Por este motivo, cuando se padece insuficiencia renal (disfunción de los riñones) es más probable experimentar interacciones y efectos secundarios.

Tal como describieron Stephen Piscitelli (Doctorado en Farmacia) y Keith Gallicano (Doctorado en Medicina) en un repaso sobre las interacciones entre antirretrovirales y EO en la edición del 29 de marzo de 2001 de *New England Journal of Medicine (NEJM)*, las interacciones farmacocinéticas entre los antirretrovirales son a menudo “multifactoriales”, y se producen por deficiencias en la absorción, modulación de la glucoproteína P, inducción o inhibición del CYP450, cambios en la eliminación renal y fluctuaciones en la concentración intracelular de los fármacos.

Factores que influyen en las interacciones

Las interacciones no son las mismas para todas las personas. La farmacocinética depende de varios factores, como el sexo, la edad, la raza/etnia, el embarazo, las concentraciones hormonales, la constitución corporal, el consumo de alcohol y la presencia de enfermedades coexistentes, como disfunción hepática o renal. Por ejemplo, un individuo puede poseer variaciones genéticas, o polimorfismos, que influyan en la

expresión de enzimas específicas del CYP450. Un estudio presentado en la Conferencia sobre Retrovirus celebrada en febrero de 2004 reveló que las personas de origen africano son siete veces más propensas que las blancas a portar una variante específica del gen que controla la expresión de la isoenzima CYP2B6; en consecuencia, los afroamericanos como grupo eliminan el efavirenz más despacio, lo que intensifica los efectos secundarios, pero potencia a la vez su eficacia. La expresión de la glucoproteína P varía según el grupo racial/étnico.

El impacto de la enfermedad hepática es especialmente preocupante porque una proporción sustancial de la población con el VIH está coinfectada con hepatitis B o C, lo cual puede lesionar el hígado y causar fibrosis y cirrosis (cicatrices). Cuando el hígado está dañado—a consecuencia de hepatitis víricas, por abuso del alcohol, toxicidad medicamentosa o algún otro motivo—disminuye su capacidad de procesar los fármacos, lo cual puede elevar su concentración en sangre.

Tal como señalaron los Dres. David Wyles y John Gerber en la edición del 1 de enero de 2005 de *Clinical Infectious Diseases (CID)*, varios estudios han mostrado que la farmacocinética de los antirretrovirales puede alterarse mucho en las personas VIH positivas con hepatitis B o C, y que este problema se va acentuando a medida que avanza el daño hepático. Por ejemplo, L. Becquemont y colaboradores demostraron que la actividad de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 fue un 65% y un 81% más baja, respectivamente, en los portadores del VHC que en quienes no estaban infectados. A escala funcional, otras investigaciones han mostrado que cuando existen lesiones hepáticas los medicamentos se eliminan peor.

Wyles y Gerber concluyeron que la disfunción hepática influye bastante en el metabolismo de los IP, pero que en conjunto no afecta a la

transformación de los INNTI y los INTI. Por suerte, la alteración del metabolismo en personas con daño hepático puede tratarse mediante el ajuste de las dosis. Sin embargo, los autores advirtieron que es difícil establecer pautas generalizadas para ajustar las dosis “debido a la farmacocinética tan variable de los IP en la población”.

Interacciones de los antirretrovirales

Hay varios antirretrovirales que son al mismo tiempo sustrato (objetivos) del CYP450 y de la glucoproteína P. Por lo tanto, no es raro que existan interacciones entre ellos o con compuestos que se utilizan para otras enfermedades. Las interacciones de los INTI, los INNTI y los IP se explican más adelante. La clase restante de antirretrovirales aprobados, compuesta por el inhibidor de la entrada T-20 (enfuvirtida, Fuzeon), debe administrarse por inyección para evitar que los ácidos del estómago la destruyan. Como señalaron Indravadan Patel y colaboradores de Roche, en la edición de febrero de 2005 de la revista *Clinical Pharmacokinetics*, el T-20 no tiene interacciones conocidas con otros antirretrovirales.

INTI

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa tienden a presentar interacciones en forma de toxicidad aditiva y sinérgica, pero como se eliminan principalmente mediante los riñones, y no a través del hígado, no alteran mucho el sistema del CYP450. Como clase, los INTI presentan pocas interacciones conocidas con los INNTI o los IP. AZT (zidovudina, Retrovir) se transforma mediante las glucuroniltransferasas del hígado, y los medicamentos que alteran estas enzimas pueden aumentar o reducir la concentración de AZT en la sangre. El abacavir (Ziagen) es el único INTI que se descompone mediante la misma enzima que metaboliza el alcohol; por ello, el consumo concurrente de alcohol puede elevar la concentración del fármaco en la sangre.

El tenofovir DF (Viread), el único inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa aprobado, presenta ciertas interacciones muy particulares. Puede aumentar la concentración plasmática del ddI, tanto amortiguado como con recubrimiento entérico, de forma radical (en más del 50% según algunos estudios). En un caso, un hombre con una disfunción renal preexistente falleció por insuficiencia renal y lactoacidosis (un conocido efecto secundario del ddI) después de haber tomado los dos medicamentos juntos. Cuando se use esta combinación, es necesario reducir la dosis de ddI y vigilar la aparición de toxicidades. El tenofovir puede reducir la concentración de atazanavir, por lo que habrá que aumentar la dosis de este último o reforzarlo con ritonavir. Por otra parte, el atazanavir—al igual que el lopinavir—eleva la concentración de tenofovir, pero no suele ser necesario ajustar la dosis; el tenofovir no presenta interacciones con saquinavir, nelfinavir, o indinavir (Crixivan).

INNTI

Los tres INNTI aprobados alteran el sistema del CYP450: la nevirapina (Viramune) es un inductor de la isoenzima CYP3A4, la delavirdina (Rescriptor) es un inhibidor de la CYP3A4 y el efavirenz combina ambos efectos. Los INNTI inducen y/o inhiben otras isoenzimas que desempeñan funciones menos importantes en el marco de las interacciones.

La nevirapina y el efavirenz aceleran la transformación de otros fármacos metabolizados por la CYP3A4 y reducen su concentración en plasma. Particularmente, estos INNTI pueden hacer descender la concentración de algunos IP, necesiéndose aumentar las dosis y/o reforzarse con ritonavir. Además, reducen la concentración de varios otros compuestos metabolizados por el sistema del CYP450, como la metadona o los anticonceptivos orales, lo cual puede disminuir su eficacia.

El efavirenz y la delavirdina (que ya no se recomienda como tratamiento de primera línea) pueden aumentar el

nivel de otros IP y de ciertos medicamentos metabolizados por el hígado. Se recomienda tener cuidado al combinar estos INNTI con otras clases que puedan alcanzar concentraciones peligrosas si se utilizan con inhibidores del CYP450.

Debido a su doble efecto inductor/inhibidor y a su influencia sobre otras isoenzimas además de la CYP3A4, el efavirenz puede aumentar los niveles de nelfinavir and ritonavir, al tiempo que reduce los del atazanavir, lopinavir, indinavir, saquinavir y fosamprenavir (Lexiva). Se ha comprobado que el efavirenz disminuye la concentración del atazanavir en cerca de un 75%; aunque su efecto sobre otros IP es menos drástico, no debe emplearse con indinavir o saquinavir sin reforzar.

Debe tenerse precaución al combinar los INNTI con inductores del CYP450 como la rifampicina, ya que éstos pueden reducir la concentración de los primeros. También es importante recordar que los INNTI tienen semividas largas, lo que significa que permanecen en el cuerpo durante mucho tiempo después de haberlos tomado; esto deberá tenerse en cuenta cuando se deje de tomar un INNTI y se sustituya por otro fármaco que pueda provocar interacciones. Una última advertencia sobre la nevirapina es que debe evitarse o tomarse con cautela si se emplean otros medicamentos que causen erupciones cutáneas o toxicidad hepática, ya que los efectos secundarios podrían acumularse.

IP

Los IP, como clase, son los que suscitan más preocupación sobre las interacciones medicamentosas. Todos los IP aprobados se metabolizan mediante la isoenzima CYP3A4 y son inhibidores de la misma, pero algunos son más fuertes que otros y provocan efectos adicionales. Un análisis retrospectivo de historias clínicas realizado poco después de la aprobación de los IP (publicado en la revista *Clinical Pharmacokinetics* en marzo de 1997) reveló que la

probabilidad de experimentar interacciones indeseadas era del 31% con indinavir, del 42% con saquinavir y del 77% con ritonavir. Si los CD4 estaban por debajo de 100 linfocitos/mm³, el riesgo era aún mayor: del 55%, 63% y 93%, respectivamente.

El saquinavir es el que menos inhibe la CYP3A4, y por lo tanto es el que menos altera la concentración de otros fármacos. El atazanavir, fosamprenavir, indinavir y nelfinavir ejercen un efecto inhibitorio moderado. En contraste, el ritonavir resulta tan potente en este sentido que puede emplearse para reforzar la concentración en sangre de otros medicamentos de su clase (consulte "Ventajas de reforzar" en la pág. 19). A diferencia de otros IP aprobados, el ritonavir y nelfinavir también inducen la CYP3A4 y comparten la curiosa propiedad de poder inducir su propio metabolismo. Poco se sabe del efecto de lopinavir por sí mismo, ya que está coformulado con ritonavir en la pastilla de Kaletra.

Al igual que todos los inhibidores del CYP450, los IP lentifican la transformación de otros medicamentos metabolizados con las mismas isoenzimas, lo que en potencia les permite alcanzar concentraciones muy tóxicas. El ritonavir en dosis completas es el más peligroso; cuando se emplea en dosis bajas (100 mg) como componente de Kaletra o se utiliza para reforzar la acción de otros IP no provoca interacciones tan problemáticas. Los fármacos que exigen precaución extrema o deben evitarse totalmente cuando se toman IP son ciertas estatinas, los anticonvulsivos, las benzodiazepinas y los antagonistas del calcio (estas clases problemáticas de fármacos se abordan en detalle más adelante).

Dado que los perfiles de interacciones de los IP varían en algunos aspectos esenciales, cada nuevo fármaco de esta clase debe evaluarse a fondo para determinar cómo va a comportarse en el mundo real. Por ejemplo, según aparece publicado el 28 de enero de 2005 en la revista

AIDS, un reciente ensayo clínico (ACTG 5143) reveló que la combinación de fosamprenavir más lopinavir redujo considerablemente la concentración de amprenavir (el metabolito activo de fosamprenavir) y de lopinavir, lo que dio lugar a la interrupción del estudio. A diferencia de casi todos los fármacos de su grupo, el tipranavir (Aptivus), un IP no peptídico que acaba de aprobarse, es un inductor de la CYP3A4. En un estudio dirigido por la Dra. Sharon Walmsley y colaboradores, que se presentó en la XV Conferencia sobre el SIDA en julio de 2004, el tipranavir redujo las concentraciones mínimas en plasma de amprenavir (Agenerase), lopinavir y saquinavir en un 51%, 45% y 84%, respectivamente. Por ello, debe evitarse o emplearse con cautela cuando se toman otros IP.

Los IP, además de alterar los niveles de otros fármacos metabolizados por el sistema del CYP450, son proclives a sufrir alteraciones originadas por otros inductores e inhibidores del CYP450. Los inductores son los más preocupantes, ya que pueden reducir la concentración de los IP a límites subterapéuticos, provocar recaídas víricas (aumento de la carga viral) y favorecer la formación de VIH farmacorresistente.

Interacciones con otros tipos de fármacos

Aunque la lista completa de las interacciones conocidas y potenciales entre los antirretrovirales y otros tipos de fármacos sobrepasa el ámbito de este artículo, debemos mencionar algunas categorías de medicamentos porque son comunes para las personas con el VIH o porque sus interacciones son particularmente frecuentes y/o clínicamente significativas.

En su mayoría, los compuestos que se indican a continuación son sustratos del CYP450. Para retomar el hilo, los fármacos que inhiben las enzimas del CYP450 tienden a elevar la concentración de otros medicamentos, mientras que los que inducen las enzimas del CYP450 suelen reducirla.

En la práctica, casi todos los fármacos siguientes son problemáticos porque reducen el nivel de los antirretrovirales hasta límites subterapéuticos o porque los antirretrovirales hacen subir sus niveles a extremos peligrosamente tóxicos. Sin embargo, para casi todas las normas sobre interacciones entre clases de fármacos existen excepciones y casos especiales.

Los individuos con el VIH deben informarse sobre las interacciones más comunes, y sus médicos deben mantenerse actualizados consultando la literatura médica pertinente, en especial las advertencias sobre nuevas interacciones divulgadas por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) o por las compañías farmacéuticas. También, hay que hacerse revisiones con frecuencia para comprobar la eficacia y la toxicidad del tratamiento, sobre todo cuando se añade o se cambia algún fármaco.

Medicamentos para las EO

Varios antimicóticos y antibióticos empleados para tratar las EO tienden a mostrar interacciones con algunos IP y INNTI. Los antimicóticos "azoles" (que terminan en "azol") son inhibidores de la CYP3A4 y de la glucoproteína P, y algunos aumentan las concentraciones de otros fármacos metabolizados por estas vías. Por otra parte, los inhibidores de la CYP3A4 pueden elevar los niveles de los azoles. El uso de voriconazol (VFEND) con ritonavir (400 mg) o efavirenz está contraindicado. El fluconazol (Diflucan) está menos vinculado a interacciones que el itraconazol (Sporanox) o el ketoconazol (Nizoral).

Los antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la claritromicina (Biaxin) también inhiben la CYP3A4 y la glucoproteína P. Como se publicó en la edición del 9 de septiembre de la revista *NEJM* (y resumimos en el último número de *BETA*), la eritromicina parece incrementar el riesgo de arritmias cardíacas (trastornos del ritmo del corazón) que pueden resultar mortales cuando se administra

con fármacos metabolizados por la isoenzima CYP3A4. Aunque los autores de este estudio no analizaron los IP específicamente, hallaron que los sujetos que toman eritromicina junto con otros inhibidores de la CYP3A4 presentan un riesgo de paro cardíaco súbito cinco veces más alto que el de los individuos que no emplean esta combinación. Existe un macrólido de la misma familia, la azitromicina (Zithromax), que tiene muy poco efecto sobre las enzimas del CYP450 y que podría ser una alternativa adecuada a la eritromicina o la claritromicina.

Las interacciones entre los anti-retrovirales y los antituberculosos son un problema creciente, especialmente en países con recursos limitados donde la tuberculosis sigue siendo una de las primeras causas de muerte por SIDA. La rifampicina, que forma parte de los tratamientos estándar de primera línea para prevenir y tratar la tuberculosis, es uno de los inductores de la CYP3A4 más potentes que se conocen, y puede reducir los IP a umbrales subterapéuticos. No se ha establecido con claridad una medicación óptima para la tuberculosis activa en personas con el VIH; los médicos deben sopesar la eficacia superior de rifampicina frente a sus posibles interacciones con los antirretrovirales.

Los “azoles”, macrólidos y rifamicinas no sólo pueden interactuar con los antirretrovirales, sino también entre sí. Teniendo en cuenta esta complejidad, la atención médica de las personas VIH positivas que necesitan tratamiento para múltiples EO debe ser controlada por profesionales experimentados.

Antiácidos

Como señalamos anteriormente, los medicamentos que neutralizan la acidez de las secreciones gástricas pueden interferir en la absorción de otros compuestos como el atazanavir que requieren un entorno ácido. Estos fármacos se toman a menudo para aliviar el reflujo gastroesofágico o “ardor de estómago”. Los antiácidos

sin receta (como TUMS, Maalox) y los fármacos amortiguados ejercen sus efectos neutralizadores de la acidez durante un período muy breve, lo que posibilita su uso en las dos primeras horas tras tomar medicamentos que requieren acidez.

Otros tipos de antiácidos son de acción más prolongada. Los inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol [Prilosec], esomeprazol [Nexium], lansoprazol [Prevacid]), que bloquean la producción de ácido estomacal, alteran el pH gástrico durante 24 horas o más. En diciembre de 2004, Bristol-Myers Squibb advirtió contra el uso de atazanavir reforzado con ritonavir más omeprazol después de que un estudio revelara un descenso del 76% en la concentración plasmática del atazanavir cuando se coadministraban ambos fármacos. (El estudio evaluó la dosis fuerte de 40 mg de omeprazol, que requiere prescripción médica; no se sabe si la dosis sin receta, de 20 mg, tendría un efecto similar.) Se espera contar en breve con los datos de seguridad del atazanavir más los antagonistas del receptor de la histamina-2 (H2), otra clase de antiácidos que incluye la cimetidina (Tagamet) y la ranitidina (Zantac).

Anticolesterólicos

A medida que la TARGA prolonga la esperanza de vida de las personas VIH positivas, la elevación de los lípidos (grasas) en sangre que provocan los IP son cada vez más preocupantes, ya que cuando el colesterol y los triglicéridos están altos aumenta el riesgo de cardiopatías. Por ello, muchas personas que siguen tratamientos con IP toman también medicamentos para bajar los lípidos.

Uno de los anticolesterólicos más comunes, las “estatinas” se metaboliza mediante el sistema del CYP450, y su concentración se ve aumentada por los IP (en particular con ritonavir). Pero no todas las estatinas son iguales. En noviembre de 2000, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cardiovasculares integrado en el Grupo de Ensayos Clínicos sobre el

SIDA en Adultos recomendó comenzar con dosis bajas de pravastatina (Pravachol), atorvastatina (Lipitor) o fluvastatina (Lescol) cuando se sigue la TARGA, ya que estos fármacos parecen provocar menos interacciones con los antirretrovirales. El panel desaconsejó la lovastatina (Mevacor) o la simvastatina (Zocor) porque pueden alcanzar niveles peligrosos cuando se toman con IP, lo que puede intensificar los efectos secundarios e incluso causar rhabdomiólisis (daños en los músculos) e insuficiencia renal. Todavía no está bien definido el perfil de interacciones de la estatina más reciente, la rosuvastatina (Crestor).

Medicamentos para trastornos psiquiátricos

Algunos anticonvulsivos o antiepilépticos—en concreto la fenitoína (Dilantin), la carbamazepina (Tegretol) y el fenobarbital (Solfoton)—son potentes inductores del CYP450 que pueden anular la eficacia de determinados IP e INNTI. Ciertos IP, como el lopinavir, también disminuyen la concentración de fenitoína. Como alternativas adecuadas cuando se toma la TARGA destacan el sodio de divalproex (Depakote), la gabapentina (Neurontin), la lamotrigina (Lamictal) y el levetiracetam (Keppra). Para evitar dosificaciones excesivas o subóptimas, es recomendable controlar con frecuencia los niveles de anticonvulsivos en la sangre.

Entre las benzodiazepinas, una clase de sedantes para la ansiedad y el insomnio, el midazolam (Versed) y el triazolam (Halcion) pueden alcanzar dosis peligrosamente elevadas si se toma con inhibidores del CYP450, llegando a provocar depresión respiratoria potencialmente mortal. También debe tenerse cautela con el alprazolam (Xanax), el diazepam (Valium) y el zolpidem (Ambien). Las alternativas más seguras son el lorazepam (Ativan) y el temazepam (Restoril).

Entre los medicamentos para tratar la depresión, los antidepressivos tricíclicos son los más implicados en interacciones mediadas por el CYP450. Los inhibidores del CYP450 también

Para informarse en más detalle

Prospectos de fármacos aprobados—incluidos en los envases, a través del farmacéutico o por Internet. Consulte los sitios web de las compañías farmacéuticas; casi todos ofrecen páginas sobre medicamentos específicos, y a menudo incluyen la marca del fármaco en los URL (p.ej., www.reyataz.com)

HIV Drug-Drug Interactions—la lista creada por The Body con las últimas noticias sobre interacciones medicamentosas, investigación, herramientas y alertas relativas a fármacos específicos (www.thebody.com/treat/interactions.html)

Polypharmacy Problems: Drug Interactions in the Multidrug Therapy of HIV Infection—artículo de Alice Pau, Doctora en Farmacia, y Tim Horn. *PRN Notebook*, marzo de 2002; incluye gráficos de interacciones con anticoncepcionales, terapias herbales y nutracéuticas y drogas recreativas e ilegales (www.prn.org/prn_nb_cntnt/vol7/num1/pau_frm.htm)

What's PK Got to Do with It?—la edición de invierno de 2005 de la revista *Positively Aware* publica una serie de artículos sobre los fundamentos de la farmacocinética y el modo en que funcionan e interactúan las tres clases de antirretrovirales más importantes (www.tpan.com/publications/positively_aware/winter_05_pk/pk_34_web.pdf)

Clinically Significant Drug Interactions Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy—artículo de John Faragon, Doctor en Farmacia, y el Dr. en medicina Peter Piliero, HIV Education Prison Project, enero de 2004 (www.idcronline.org/archives/jan04/mainarticle.html); gráfico adjunto de las interacciones medicamentosas con la TARGA y la metadona (www.idcronline.com/archives/jan04/hiv101.pdf)

Drug Interactions: HIV Medications, Street Drugs and Methadone—artículo de James Learned y Maia Szalavitz. *ACRIA Update*, primavera de 2005 (www.thebody.com/cria/spring05/interactions.html)

pueden incrementar la concentración de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)—fármacos de uso común como la fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), sertralina (Zoloft) y el escitalopram (Lexapro)—y si se elevan demasiado provocan síntomas como convulsiones, anomalías en el ritmo cardíaco e incluso coma. Si se toman con IP, en especial con ritonavir, puede ser necesario reducir las dosis de antidepresivos. También en este caso, el control de la concentración

de fármaco puede servir para evitar interacciones.

Muchos sujetos con el VIH consultan a distintos profesionales para tratar el VIH y los problemas mentales. Debido al potencial de interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos para problemas psiquiátricos, es importante que todos los profesionales conozcan todos los compuestos que toman sus pacientes y trabajen juntos a fin de determinar la medicación más adecuada.

Anticonceptivos orales

Los compuestos que utilizan la isoenzima CYP3A4 reducen notablemente las concentraciones plasmáticas de estrógenos y otros esteroides. En mujeres que toman anticonceptivos orales con etinilestradiol u otras formas de estrógeno, el uso concurrente de efavirenz, nevirapina, nelfinavir, ritonavir o lopinavir puede reducir los niveles hormonales hasta el punto de quebrar la protección frente al embarazo. Las mujeres VIH positivas que tomen estos antirretrovirales deben utilizar otro método anticonceptivo de respaldo junto con las píldoras de estrógeno/progesterona, las píldoras que contienen solamente progesterona o los sistemas de barrera (como los condones).

Medicamentos para la disfunción eréctil

Cuando se toman IP pueden aumentar las concentraciones de los compuestos que tratan la disfunción eréctil, como sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) y tadalafil (Cialis). Por ejemplo, los estudios han demostrado que las concentraciones de sildenafil se cuatuplican cuando se administra con ritonavir. Cuando el nivel plasmático de estos fármacos es excesivo se produce hipotensión, mareos, desmayos, cefaleas, trastornos visuales o priapismo (erecciones dolorosas y prolongadas). Los hombres que tomen antirretrovirales que inhiban la CYP3A4 deben consultar con su médico para reducir las dosis de los fármacos para la disfunción eréctil y/o tomarlos con menos frecuencia.

Otras clases de fármacos

Los IP pueden aumentar la concentración en plasma de los derivados de los alcaloides del cornezuelo (p.ej., Cafegot, Migranal), que sirven para tratar las migrañas; debe evitarse la coadministración de estos fármacos. En presencia de inhibidores de la CYP3A4 también aumenta la concentración de los antagonistas del calcio (como diltiazem o verapamil),

empleados para tratar la angina de pecho, la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas.

Asimismo, los IP pueden provocar interacciones peligrosas con los inmunosupresores, como el tacrolimus [Prograf]), que se utiliza para prevenir el rechazo del órgano después de un trasplante. Hace unos años, un individuo VIH positivo que recibió un trasplante de hígado en la University of Pittsburgh falleció por el rechazo del órgano cuando su médico habitual le retiró la TARGA, lo cual hizo caer precipitadamente la concentración de tacrolimus. Este caso ilustra la importancia de que los médicos trabajen en equipo para determinar las combinaciones de fármacos más adecuadas.

Drogas recreativas y de la calle

Existen pocos estudios formales centrados en las interacciones entre los antirretrovirales y las drogas recreativas o de la calle, pero algunos casos anecdóticos y datos farmacocinéticos indican que ciertas combinaciones de este tipo son nocivas. Además, las drogas recreativas pueden mezclarse con sustancias desconocidas para los clientes, lo cual también influye en las interacciones.

Los indicios sugieren que el ritonavir aumenta las concentraciones en sangre del éxtasis (MDMA, "X"), que se metaboliza a través de la isoenzima

CYP2D6. La elevación del nivel de éxtasis puede aumentar la agitación, provocar convulsiones, acelerar el ritmo cardíaco y/o provocar paro cardíaco. La muerte, en octubre de 1996, de un londinense con enfermedad hepática preexistente fue atribuida al uso concurrente de ritonavir (que acababa de empezar a tomar) y una dosis moderada de éxtasis (aparentemente, 2 pastillas y media). Otras formas de anfetaminas, como los cristales de metanfetamina ("speed", "crank", "cristal"), comparten la misma vía metabólica y pueden tener perfiles de interacción comparables. Sin embargo, la cocaína, que también es un estimulante, no parece interactuar con los antirretrovirales.

Otra droga preocupante es el gamma hidroxibutirato, o GHB. La mezcla de ritonavir, saquinavir y dosis moderadas de GHB y éxtasis parece ser responsable del paro respiratorio de un hombre de Seattle en 1999, que estuvo a punto de costarle la vida. Aunque hay pocos datos disponibles con seres humanos, los estudios con animales sugieren que el GHB se metaboliza mediante el sistema del CYP450.

Tanto en el caso de Londres como en el de Seattle, los individuos mostraron concentraciones inusualmente elevadas de drogas recreativas,

pero esto puede haberse debido a otros factores (como una posible adulteración de las drogas, o por variaciones genéticas en las enzimas que metabolizan las drogas) y no puede atribuirse de forma concluyente a interacciones con los antirretrovirales.

Por último, el ritonavir, otros IP, el efavirenz y la nevirapina parecen reducir las concentraciones plasmáticas de los opiáceos (como la heroína y numerosos analgésicos de venta con receta), lo que en principio disminuiría el riesgo de sobredosis, pero también podría provocar síntomas de abstinencia o insuficiencia en el alivio del dolor.

Metadona

Como sucede con otros opiáceos, algunos medicamentos anti-VIH pueden elevar o reducir las concentraciones plasmáticas de la metadona. En particular, los INNTI efavirenz y nevirapina, que son inductores de la CYP3A4, pueden disminuir los niveles de metadona hasta el punto de producir síntomas de abstinencia (p.ej., goteo nasal, lagrimeo, transpiración excesiva, náuseas, calambres abdominales, convulsiones) en personas que siguen la terapia de mantenimiento con metadona. Los estudios—entre ellos uno de la Dra. Elinore McCance-Katz que se publicó en la edición del 15 de agosto de 2003 de la revista *CID*—indican que el lopinavir reduce también los niveles de metadona, aun cuando el ritonavir parece ejercer el efecto contrario. Si se toma fosamprenavir (o la versión anterior, amprenavir) con metadona, pueden disminuir las concentraciones de ambos compuestos.

Los médicos y empleados de los programas de mantenimiento con metadona deben conocer este efecto potencial, que puede tardar hasta dos semanas en manifestarse por completo, y estar preparados para controlar los niveles de metadona e irlos subiendo gradualmente para evitar síndrome de abstinencia de opiáceos (quizás en torno a un 25% cada vez).

Los antirretrovirales pueden interactuar con:*

Otros antirretrovirales	Benzodiazepinas (p.ej., alprazolam, midazolam, triazolam)
Fármacos para las EO (p.ej., voriconazol, claritromicina)	Anticonceptivos orales con estrógenos
Antituberculosos (rifampicina, rifabutina)	Fármacos para la disfunción eréctil (e.g., sildenafil, vardenafil)
Antiácidos (p.ej., omeprazol, cimetidina)	Drogas recreativas o de diseño
Estatinas anticolesterólicas (p.ej., lovastatina, simvastatina)	Metadona
Antidepresivos (p.ej., fluoxetina, sertralina)	Plantas medicinales (p.ej., hierba de San Juan o St. John's wort, ajo)
Anticonvulsivos (p.ej., fenitoína, fenobarbital)	

* la lista no es completa

Remedios herbales

Se han realizado pocas investigaciones formales sobre las interacciones entre los antirretrovirales y los tratamientos con plantas medicinales, pero en algunos casos se han recopilado bastantes datos como para hacer recomendaciones. La hierba de San Juan o St. John’s wort (*Hypericum perforatum*), que se emplea para aliviar la depresión, induce tanto la CYP3A4 como las glucoproteínas P y en un estudio, se la ha asociado con una notable disminución del nivel de indinavir. Las pautas del gobierno estadounidense sobre el tratamiento antirretroviral señalan que no debe mezclarse hierba de San Juan con IP o INNTI; en febrero de 2000, la FDA divulgó una advertencia de salud pública con el mismo mensaje.

El ajo (*Allium sativum*) inhibe la actividad de la CYP3A4, y en un estudio los niveles de saquinavir disminuyeron al emplear dosis elevadas de complementos de ajo; sin embargo, no es de esperar que haya problemas con las cantidades normales que se consumen con la comida. Otro remedio herbal que puede presentar interacciones farmacocinéticas con los antirretrovirales es el cardo mariano (y su derivado, la silimarina), que se emplea para tratar problemas de hígado como la hepatitis B y C crónicas.

El jugo de pomelo—que no es un remedio herbal pero sí un producto botánico al fin y al cabo—recibió mucha atención a finales de los 90 como posible estrategia para reforzar las concentraciones de saquinavir en plasma. Aunque el jugo de pomelo altera la actividad de la CYP3A4 en los intestinos, no parece que cause interacciones clínicamente significativas con los IP o INNTI aprobados.

Los remedios herbales y complementos nutricionales no están regulados tan estrechamente como los medicamentos, y no siempre resulta sencillo determinar los ingredientes o cantidades exactas de todos los componentes de estos productos. Para reducir el riesgo de interacciones, las

personas con el VIH deben informar a los profesionales médicos que las atienden sobre todas las terapias alternativas o complementarias que estén tomando o piensen probar.

Conclusión

Tal como se describe acertadamente en las pautas del gobierno estadounidense sobre el tratamiento anti-VIH, la lista de interacciones que

Recursos sobre interacciones medicamentosas

Herramientas y bases de datos disponibles en Internet:

University of Liverpool—base de datos exhaustiva y frecuentemente actualizada, sobre las interacciones que provocan los fármacos antirretrovirales; incluye gráficos en formato PDF y una herramienta interactiva para acceder a la base de datos (www.hiv-druginteractions.org)

HIV InSite—herramienta interactiva que permite realizar búsquedas por fármaco antirretroviral, por fármaco que interactúa con el mismo y por clase de fármaco que interactúa con el mismo (www.hivinsite.com/arvdb?page=ar-00-02); el sitio incluye también la Alerta ARV, que ofrece las alertas de seguridad más recientes sobre las interacciones de los antirretrovirales y sus reacciones adversas (www.hivinsite.com/InSite?page=ar-alert)

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents—Tabla 19: Fármacos que no deben emplearse con antirretrovirales IP o INNTI; Tabla 20: Interacciones medicamentosas entre los antirretrovirales y otros fármacos (www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_040705.pdf)

AIDSmeds.com—una sencilla herramienta para consultar las interacciones de los antirretrovirales con otros compuestos (www.aidsmeds.com/cmm/DrugsNewContent.asp)

Project Inform—lista exhaustiva de interacciones por fármaco; incluye también un glosario e información acerca de las interacciones con las drogas recreativas (www.projectinform.org/fs/drugin.html)

Party Smartly Marty—recurso sobre las interacciones entre los antirretrovirales y las drogas recreativas, patrocinado por el San Francisco Community Clinic Consortium y la Haight-Ashbury Free Clinic (www.hafreeclinics.org/drugs)

Drug Digest—incluye fármacos para todas las enfermedades y plantas medicinales según su nombre común y su nombre botánico; incluye las interacciones con alimentos y alcohol, así como las interacciones medicamentosas (www.drugdigest.org/DD/Interaction/ChooseDrugs/1,4109,,00.html)

Medscape HIV/AIDS Clinical Calculator—comprueba las interacciones entre los distintos medicamentos de una misma terapia y sugiere pautas posológicas adecuadas (www.medscape.com/px/hivscheduler)

afectan a los antirretrovirales es “extensa y en constante expansión”, lo que presenta un gran desafío para las personas VIH positivas y sus médicos.

El mejor modo de minimizar el riesgo de interacciones entre medicamentos es mantenerse alerta. No es necesario memorizar todas las interacciones posibles; incluso los expertos en VIH/SIDA tienen dificultades para mantenerse al día con una lista que siempre está creciendo. Basta con familiarizarse con el modo en que se metabolizan los fármacos, los principales mecanismos de interacción y qué clases de fármacos suelen causar más problemas. Sobre esta base, consulte bases de datos y listas como las del apartado de la pág. 26. Cuando se plantee un cambio de régimen, infórmese un poco y pregunte las posibles interacciones. Los farmacéuticos, que están especializados en medicamentos y su farmacocinética, pueden ser un recurso excelente.

Las personas con el VIH deben informar a su equipo médico (médicos de cabecera, especialistas, personal de enfermería, profesionales de terapias alternativas y complementarias) sobre todos los productos medicinales que estén tomando: fármacos con receta y sin receta, drogas recreativas o terapias complementarias, sin olvidar las plantas medicinales y suplementos nutricionales. Piscitelli recomienda llevar todos los productos en una bolsa a las consultas para que los profesionales puedan ver lo que está tomando cada paciente. También resalta la importancia de revisar el tratamiento completo de cada sujeto en cada consulta. Es una buena práctica considerar la posibilidad de que existan interacciones si un tratamiento no está mostrando la eficacia que sería de esperar (p.ej., si aumenta la carga viral o reduce la concentración de linfocitos CD4) o si provoca efectos secundarios nuevos, inusuales o demasiado fuertes.

Las personas con el VIH deben informar a su equipo médico (médicos de cabecera, especialistas, personal de enfermería, profesionales de terapias alternativas y complementarias) sobre todos los productos medicinales que estén tomando: fármacos con receta y sin receta, drogas recreativas y terapias alternativas o complementarias, sin olvidar las plantas medicinales y los suplementos nutricionales.

Las personas VIH positivas no deben desesperar si tienen que tomar un fármaco implicado en muchas interacciones. A menudo, las interacciones pueden resolverse con tan solo aumentar o reducir las dosis; sin embargo, esto nunca debe hacerse sin la orientación de un profesional experto. En otros casos, es posible sustituir el medicamento que interactúa con otro que no interactúe y tenga una eficacia parecida. En el momento en que se descubra una interacción nueva o rara, es necesario comunicarlo de inmediato a los fabricantes del medicamento y a la FDA para así actualizar las bases de datos y que otras personas con el VIH se beneficien del creciente conjunto de información disponible.

Liz Highleyman (liz@black-rose.com) es escritora y redactora médica independiente y reside en San Francisco.

Extracto bibliográfico

Back, D. and others. Pharmacokinetic drug interactions with nevirapine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)* 34 (S1): S8–S14. September 2003.

Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 49(09): 185–189. March 10, 2000.

De Luca, A. and others. Deep salvage with amprenavir and lopinavir/ritonavir: correlation of pharmacokinetics and drug resistance with pharmacodynamics. *JAIDS* 35:359–66. April 20, 2004.

Dubé, M. and others. Preliminary guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in adults infected with human immunodeficiency virus and receiving antiretroviral therapy: recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease

Focus Group. *Clinical Infectious Diseases* 31: 1216–1224. November 2000.

Elbekai, R. and others. The effect of liver cirrhosis on the regulation and expression of drug metabolizing enzymes. *Current Drug Metabolism* 5(2): 157–167. April 2004.

Fichtenbaum, C. and others. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV-seronegative volunteers: ACTG study A5047. *AIDS* 16:569–77. March 8, 2002.

Haas, D. and others. A common CYP2B6 variant is associated with efavirenz pharmacokinetics and central nervous system side effects: AACTG Study NWCS214. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco. February 8–11, 2004. Abstract 133.

Kashuba, A. and others. Combining fosamprenavir with lopinavir/ritonavir substantially reduces amprenavir and lopinavir exposure: ACTG protocol A5143 results. *AIDS* 19: 145–152. January 28, 2005.

Patel, I. and others. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clinical Pharmacokinetics* 44(2): 175–186. February 2005.

Pinzanni, V. and others. Methadone withdrawal symptoms with nevirapine and efavirenz. *Annals of Pharmacotherapy* 34:405–407. March 2000.

Piscitelli, S. and Galliciano, K. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New England Journal of Medicine* 344: 984–996. March 29, 2001.

Piscitelli, S. and others. Indinavir concentrations and St. John's wort. *The Lancet* 355(9203): 547–548. February 12, 2000.

Taburet, A. and others. Interactions between amprenavir and the lopinavir-ritonavir combination in heavily pre-treated patients infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75:310–323. April 2004.

Vishnuvardhan, D. and others. Lopinavir: acute exposure inhibits P-glycoprotein; extended exposure induces P-glycoprotein. *AIDS* 17: 1092–1094. May 2, 2003.

Von Moltke, L. and others. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. *Journal of Clinical Pharmacology* 38: 106–111. February 1998.

Wyles, D. and Gerber, J. Antiretroviral drug pharmacokinetics in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases* 40: 174–181. January 1, 2005.