

AGENTES ANTIRRETROVIRALES II: INTERACCIONES

Los antirretrovirales son grupos de drogas de reciente introducción en la práctica médica para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Se utilizan en combinación de tres o más para optimizar el efecto terapéutico y reducir el riesgo de aparición de resistencia viral. Tienen efectos conocidos sobre importantes sistemas enzimáticos (como el citocromo P450) que participan del metabolismo de numerosos fármacos, pudiendo funcionar como sustratos, inductores o inhibidores; y también pudiendo generar alteraciones de la absorción y excreción de otras drogas.

Por otra parte, los pacientes tratados con antirretrovirales reciben otros fármacos para la prevención o tratamientos de infecciones oportunistas y para el control de síntomas.

En este panorama sobresale el riesgo de aparición o incremento de toxicidad, o bien disminución de la eficacia de uno o varios fármacos utilizados. Es imprescindible analizar cuidadosamente las interacciones posibles ante cada decisión a tratar.

DROGA	INTERACTÚA CON	COMENTARIO
Abacavir ABC	Etanol	Contraindicado.
Amprenavir APV	Alprazolam, astemizol, bepridil, cisapride, derivados ergotamínicos, diazepam, hipolipemiantes (statinas), midazolam, rifampicina, saquinavir , terfenadina, triazolam	Aumenta niveles de ABC.
	Amiodarona, antidepresivos tricíclicos, ciclosporina, dapsona, lidocaína, quinidina, sildenafil, warfina	Aumenta el riesgo de toxicidad de estas drogas.
	Anticonceptivos orales	Disminuye eficacia de anticonceptivos orales.
	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Disminuye niveles de APV.
	Claritromicina, eritromicina, itraconazol, ketoconazol	Aumenta el riesgo de toxicidad de APV y de estas drogas.
	Didanosina	Disminuye eficacia de amprenavir. Separar las tomas al menos 2 hs.
	Efavirenz	Disminuye niveles de APV. Dosis de APV como único inhibidor de proteasa: 1200 mg c/8 hs. Combinado con RTV: APV 1200 mg c/12 hs + RTV 200 mg c/12 hs.
	Indinavir	Aumenta niveles de APV, disminuye IDV. Ajuste de dosis: sin datos.
	Lopinavir/ritonavir	Aumenta niveles de APV. Dosis APV: 600-750 mg c/12 hs, LPV/RTV: estándar.
	Nelfinavir	Disminuye niveles de APV, aumenta niveles de NFV. Dosis: usual.
	Rifabutina	Aumenta niveles de rifabutina, Disminuir dosis de rifabutina al 50%.
	Ritonavir	Aumenta niveles de APV. Dosis de APV: 600 mg c/12 hs + RTV 100 mg c/12 hs.
	Didanosina DDI	Ácido valproico, etanol, ganciclovir, hidroclorotiazida, lamivudina , pentamidina
Amprenavir		Ver amprenavir.
Cisplatino, dapsona, estavudina , fenitoína, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína, talidomida, trimetoprima-sulfametaxazol, vincristina		Aumenta el riesgo de neuropatía periférica. Con d4T en embarazadas, además acidosis láctica.
Dapsona, etambutol, indinavir , itraconazol, ketoconazol, nelfinavir , pirimetamina, rifampicina, tetraciclinas, trimetoprima		Disminución de la absorción de estas drogas. Administrar al menos 2 hs antes o después del ddl.
Fluoroquinolonas		Disminuye absorción de estas drogas. Administrar ddl 6 hs antes ó 2 hs después de las fluoroquinolonas.
Lopinavir/ritonavir		Administrar ddl 1 hora antes ó 2 hs después de LPV/RTV.
Ritonavir		Disminuye niveles de ddl, administrar 2 hs antes o después de ddl.
Efavirenz EFZ	Amprenavir	Ver amprenavir.
	Astemizol, cisapride, derivados ergotamínicos, midazolam, terfenadina, triazolam	Contraindicado.
	Claritromicina	Disminuye niveles de claritromicina.
	Etinilestradiol	Aumenta niveles de etinilestradiol.
	Fenitoína, fenobarbital, rifampicina	Disminuye niveles de EFZ.
	Indinavir	Disminuye niveles de IDV. Aumentar dosis IDV a 1000 mg c/8 hs.
	Lopinavir/ritonavir	Disminuye niveles de LPV. Dosis: LPV/RTV 533/133 mg c/12 hs, EFZ: estándar.
	Nelfinavir	Aumenta niveles de NFV 20%. Dosis: usual.
	Rifabutina	Disminuye niveles de rifabutina. Aumentar dosis de rifabutina a 450-600 mg/día.
	Ritonavir	Aumenta niveles de RTV y EFZ 20%. Se recomienda monitorear enzimas hepáticas.
	Saquinavir	Disminuye niveles de SQV 62%. No utilizar SQV como único inhibidor de proteasa.
Warfarina	Aumenta o disminuye niveles de warfarina.	
Estavudina d4T	Cidofovir, cisplatino, dapsona, didanosina , etambutol, etionamida, fenitoína, isoniacida, metronidazol, nitrofurantoína, talidomida, trimetoprima-sulfametoxazol, viscristina	Aumenta el riesgo de neuropatía periférica.
	Zidovudina	Contraindicado.
	Aciclovir, ganciclovir, sulfonamidas	Aumenta el riesgo de cristalluria.
	Amprenavir	Ver amprenavir.
	Antiácidos	Disminuye absorción de IDV. Separar las tomas al menos 1 hora.
	Astemizol, bloqueantes H2, cisapride, derivados ergotamínicos, hipolipemiantes (statinas), inhibidores de la bomba de protones, midazolam, rifampicina, rifapentina, terfenadina, triazolam	Contraindicado.

Indinavir IDV	Benzodiazepinas	Puede aumentar niveles de benzodiazepinas.
	Carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, jugo de pomelo (> 200 ml/día)	Disminuye niveles de IDV.
	Claritromicina	Aumenta niveles de IDV y de claritromicina.
	Dapsona, octreótido, pancuronio	Aumenta el riesgo de hiperbilirrubinemia.
	Didanosina	Ver didanosina.
	Efavirenz	Ver efavirenz.
	Itraconazol, ketoconazol	Aumenta niveles de IDV. Dosis IDV: 600 mg c/8 hs.
	Lopinavir/ritonavir	Aumenta niveles de IDV. Dosis IDV: 600 mg c/12 hs.
	Metadona, sildenafil, warfarina	Aumenta niveles de estas drogas.
	Nelfinavir	Aumenta niveles de NFV 2x, IDV aumenta 50%. Dosis IDV 1200 mg c/12 hs, NFV 1250 mg c/12 hs. *
	Neviparina	Aumenta niveles de NVP 2x, disminuye IDV 10-30%. Dosis IDV: 1000 mg c/8 hs.
	Rifabutina	Aumenta niveles de rifabutina 2x. Disminuir al 50% la dosis de rifabutina.
	Ritonavir	Aumenta niveles de IDV y RTV. Dosis: RTV 100 ó 200 mg c/12 hs + IDV 800 mg c/12 hs ó 400 mg c/12 hs de cada una.
	Saquinavir	Aumenta niveles de SQV 4-7x. Antagonismo antiviral. No combinar.
Lamivudina 3TC	Didanosina	Aumenta el riesgo de pancreatitis.
	Trimetoprima-sulfametoxazol	Aumenta niveles de 3TC.
Lopinavir/ Ritonavir LPV/RTV	Amiodarona, bepridil, bloqueantes de los canales de calcio, itraconazol, lidocaína, quinidina, sildenafil, tacrólimus	Aumenta niveles de estas drogas.
	Amprenavir	Ver amprenavir.
	Anticonceptivos orales, metadona	Disminuye niveles de estas drogas.
	Astemizol, cisapride, derivados ergotamínicos, flecainida, hipolipemiantes (statinas), midazolam, pimozida, propafenona, rifampicina, terfenadina, triazolam	Contraindicado.
	Carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital	Disminuye niveles de LPV.
	Claritromicina	Aumenta niveles de claritromicina. Ajustar dosis de claritromicina en insuficiencia renal.
	Didanosina	Ver didanosina.
	Disulfiram, metronidazol	Reacción tipo disulfiram con solución oral de LPV/RTV que contengan etanol.
	Efavirenz	Ver efavirenz.
	Indinavir	Ver indinavir.
	Nevirapina	Disminuye niveles de LPV. Dosis LPV/RTV: 533/133 mg c/12 hs, NVP: estándar.
	Rifabutina	Aumenta niveles de rifabutina 3 veces. disminuir al 25% la dosis de rifabutina.
	Saquinavir	Aumenta niveles de SQV. Dosis de SQV: 800 mg c/12 hs, lopinavir/ritonavir: estándar.
Warfarina	Usar con precaución. Monitorear.	
Nelfinavir NFV	Amiodarona, astemizol, cisapride, derivados ergotamínicos, hipolipemiantes (statinas), midazolam, quinidina, rifampicina, terfenadina, triazolam	Contraindicado.
	Amprenavir	Ver amprenavir.
	Anticonceptivos orales	Disminuye niveles de anticonceptivos orales.
	Carbamacepina, clonazepam, fenitoína, fenobarbital	Disminuye niveles de NFV, aumenta niveles de estas drogas.
	Didanosina	Ver didanosina.
	Efavirenz	Ver efavirenz.
	Indinavir	Ver indinavir.
	Ketoconazol	Aumenta niveles de NFV.
	Rifabutina	Aumenta niveles de rifabutina 2x, NFV disminuye 32%. Disminuir al 50% la dosis de rifabutina.
	Ritonavir	Aumenta niveles de NFV 2x, RTV sin efectos. Dosis: RTV 400 mg c/12 hs + NFV 500-750 mg c/12 hs*.
	Saquinavir	Aumenta niveles de SQV 3-5x y de NFV 20%. Dosis: usual.
Sildenafil	Aumenta niveles de sildenafil.	
Nevirapina NVP	Betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, metadona, opiáceos, tacrólimus	Disminuye niveles de estas drogas. Metadona: titular dosis.
	Carbamazepina, digoxina, fenitoína, fenobarbital, midazolam, teofilina, triazolam, warfarina	Usar con precaución. Monitorear.
	Cimetidina	Aumenta niveles de NVP.
	Claritromicina	Disminuye niveles de claritromicina y aumenta niveles de NVP.
	Eritromicina	Aumenta el riesgo de toxicidad hepática.
	Etinilestradiol	Disminuye niveles de etinilestradiol 20%.
	Indinavir	Ver indinavir.
	Itraconazol	Aumenta niveles de NVP y de itraconazol.
	Ketoconazol	Contraindicado.
	Lopinavir/ritonavir	Ver lopinavir/ritonavir.
	Rifabutina, rifampicina	Disminuye niveles de NVP.
Saquinavir	Disminuye niveles de SQV 25%. Evitar combinación.	
Ritonavir RTV	Alfentanilo, antidepresivos, bloqueantes de los canales de calcio, ciclosporina, etopósido, etosuximida, fentanilo, haloperidol, itraconazol, ketoconazol, lidocaína, loratadina, metoprolol, mexiletina, ondansetrón, pindolol, propranolol, risperidona, sertralina, sildenafil, tacrólimus, timolol, tioridazina, tramadol, vincristina, warfarina	Aumenta niveles de estas drogas.
	Alprazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepato, clozapina, diazepam, derivados ergotamínicos, flecainida, flurazepam, hipolipemiantes (statinas), meperidina, midazolam, pimozida, piroxicam, propafenona, propoxifeno, quinidina, terfenadina, triazolam, zolpidem	Contraindicado.
	Amprenavir	Ver amprenavir.
	Anticonceptivos orales, codeína, hidromorfona, lamotrigina, metadona, morfina, teofilina	Disminuye niveles de estas drogas.
	Carbamacepina, clonazepam, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, prednisona	Disminuye niveles de RTV, aumenta niveles de estas drogas.

	Claritromicina, eritromicina	Aumenta niveles de RTV y de estas drogas. Ajustar dosis de claritromicina en insuficiencia renal.
	Didanosina	Ver didanosina.
	Digoxina	Aumenta o disminuye niveles de digoxina. Monitorear.
	Disulfiram, metronidazol	Reacción tipo disulfiram con presentaciones de RTV que contengan etanol.
	Efavirenz	Ver efavirenz.
	Indinavir	Ver indinavir.
	Nelfinavir	Ver nelfinavir.
	Rifabutina	Rifabutina aumenta niveles 4x. Disminuir al 25% la dosis de rifabutina.
	Rifampicina	Disminuye niveles de RTV 35%.
	Saquinavir	Aumenta niveles de SQV 20x, RTV sin efectos. Dosis: 400 mg c/12 hs de cada uno.
Saquinavir SQV	Amprenavir , astemizol, cisapride, derivados ergotamínicos, hipolipemiantes (statinas), midazolam, rifabutina, rifampicina, terfenadina, triazolam	Contraindicado.
	Bloqueantes de canales de calcio, ciclosporina, clindamicina, dapsona, metadona, quinidina, sildenafil, warfarina	Aumenta niveles de estas drogas.
	Carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital	Disminuye niveles de SQV, aumenta niveles de estas drogas.
	Claritromicina	Aumenta niveles de SQV y de claritromicina.
	Efavirenz	Ver efavirenz.
	Indinavir	Ver indinavir.
	Itraconazol, jugo de pomelo (> 200 ml/día), ketoconazol	Aumenta niveles de SQV.
	Lopinavir/ritonavir	Ver lopinavir/ritonavir.
	Nelfinavir	Ver nelfinavir.
	Nevirapina	Ver nevirapina.
Ritonavir	Ver ritonavir.	
Zidovudina ZDV	Aciclovir, adriamicina, anfotericina, dapsona, flucitosina, ganciclovir, hidroxiurea, interferón alfa, paracetamol, pentamidina, sulfadiazina, trimetoprima-sulfametoxazol, vinblastina, vincristina	Incremento de toxicidad asociada con supresión de la médula ósea.
	Ácido valproico, floconazol, metadona, probenecid	Aumenta niveles ZDV.
	Cimetidina	Disminución de clearance renal, significativo en pacientes con falla renal.
	Claritromicina, nelfinavir , rifabutina, rifampicina	Disminuye niveles de ZDV. Claritromicina: administrar con espacio de 4 hs.
	Fenitoína	Niveles de fenitoína pueden aumentar o disminuir.
	Rivabirina	Disminuye niveles de ZDV. Evitar.

* Investigacional

Bibliografía:

1. Kakuda T, Courtney V. Antiretroviral Drug Interactions. En: Zeichner SL, Read JS. Handbook of Pediatric HIV Care. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
2. Isada C, Bernard K, Morton P, et al. Appendix/HIV Therapeutic Information. En: Infectious Diseases Handbook. 3er Ed. Lexi-Comp's Clinical Reference Library. Hudson (Cleveland), OH. 1999.
3. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, et al. Drug/Drug Interactions: Antiretroviral Drugs and Drugs used in Treatment of HIV. En: Guide to Antimicrobial Therapy: Antiretroviral Agents. Vienna, Virginia, 30th. Ed, 2000.
4. Pascual E, Bonafont X. Interacciones clínicamente relevantes de los fármacos antirretrovirales. En: Clotet B, Ruiz L, Tural C, et al: Guía para el Manejo de las Resistencias al VIH y de la Farmacocinética de los Antirretrovirales. Barcelona, 1ª. Ed, 2000.
5. Rodríguez de Schiavi S, Bologna R: Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). En: Criterios de Atención. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Vol. 2, 2000.
6. Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions Among Drugs for HIV and Opportunistic Infections. N Engl J Med, Vol. 344, Nº 7.
7. Medicines for Children. Royal College of Paediatrics and Child Health, Ed. Board, London 1999.
8. <http://www.hivatis.org>. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection: Characteristics of Available Antiretroviral Drugs, Appendix; January 7, 2000. ACTIS: AIDS Clinical Trials Information Service.
9. <http://www.cdc.gov>. Notice to Readers: Updated Guidelines for the Use of Rifabutin or Rifampin for the Treatment and Prevention of Tuberculosis Among HIV-Infected patients Taking Protease Inhibitors or Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. MMWR, March 10, 2000/ 49(09); 185-9.
10. <http://www.hiv-druginteractions.org>. Drugs Interactions Charts. The Liverpool HIV Pharmacology Group.
11. <http://www.projectinform.org>. Anti HIV Therapies. Anti-HIV Treatments. Drug Interactions.
12. Información del producto Agenerase®, amprenavir. Glaxo Wellcome Inc., Enero 2001.
13. Información del producto Kaletra®, lopinavir/ritonavir. Abbott Laboratories, Octubre 2000.
14. Información del producto Vistide®, cidofovir. Gilead Sciences, Inc. 2000.

Autoras: Farmacéuticas MarielPérez, Norma Sberna, María Gabriela Fernández
Se agradece la revisión del Boletín a las
Dras. Susana Rodríguez de Schiavi y Rosa Bologna



Fundación Hospital de Pediatría
Prof. Dr. Juan P. Garrahan

AREA DE FARMACIA

cime@garrahan.gov.ar
Combate de los Pozos 1881. 1º piso
(C1245AAM) Ciudad de Buenos Aires
Tel. 43 08 43 00 interno: 1692