

PONENCIA: EL VIAJERO CON INFECCIÓN POR VIH

El viajero con infección por VIH

Manzardo C

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic/IDIBAPS, Universidad de Barcelona

Correspondencia:

Christian Manzardo

E-mail: christianmanzardo@hotmail.com

Introducción

Dado que la calidad y cantidad de vida han mejorado sustancialmente para las personas infectadas por el VIH en tratamiento antirretroviral (TAR) eficaz, existe una creciente demanda de viajes internacionales (tanto por motivos de negocios o de ocio) en esta población¹. También hay un número considerable de personas infectadas por el VIH que viven en Europa o Estados Unidos, que son originarias de áreas de baja renta y que pueden viajar a sus países de origen para visitar a amigos y familiares. Esta población está viajando a menudo a las zonas rurales, con un mayor riesgo para la adquisición de algunas enfermedades prevenibles mediante la vacunación o profilaxis antipalúdica². Esta presentación tiene el objetivo de revisar las peculiaridades del viajero internacional con infección por VIH, con especial atención a las enfermedades prevenibles mediante vacunas y de las posibles interacciones entre antirretrovirales y la medicación antipalúdica usada para profilaxis o tratamiento.

Vacunas para viajeros internacionales

Las recomendaciones para la inmunización de los viajes internacionales infectados por el VIH deben tomar en cuenta al menos tres puntos clave³:

- Naturaleza de la vacuna (viva atenuada / inactivada)
- El estado inmunológico del viajero
- Riesgo real para la adquisición de enfermedades prevenibles por vacunación (dependiendo de la zona geográfica, duración y tipo de viaje).

- Las personas con células T CD4 + por debajo de 200 cels/mm³, no deben recibir vacunas vivas (incluyendo la fiebre amarilla, el sarampión / paperas / rubéola (Triple vírica), y la varicela-zoster) debido al riesgo de enfermedad diseminada. Vacunas inactivadas alternativas están disponibles para la polio, cólera y la fiebre tifoidea, y que se debe utilizar en personas con VIH cuando se indique. La mayoría de las vacunas vivas sin embargo parecen ser seguras en pacientes menos inmunosuprimidos, aunque hay que tener en cuenta que la vacuna BCG está contraindicada para cualquier recuento de células T CD4 +. Las vacunas contra la meningitis (ACYW-135), la rabia, la encefalitis japonesa y encefalitis transmitida por garrapatas se pueden administrar de forma segura en individuos infectados por el VIH.
- Los pacientes con deterioro de la situación inmunológica puede tener una respuesta humoral deficitaria; esto se ha demostrado por el VHA, VHB y la gripe, entre otros. A estos se les puede ofrecer la inmunoglobulina específica frente a VHA antes de viajar como una medida de protección adicional.
- Hay algunas infecciones bacterianas y virales que son menos frecuentes en los países occidentales, mientras que tienen una alta prevalencia en algunos países de baja renta. Es, por fin digno de prestar especial atención a la vacuna contra la fiebre amarilla, ya que la inmunización es obligatoria para viajar a zonas más endémicas de África y América del Sur. En nuestra opinión, esta vacuna viva debe evitarse siempre que sea posible en todos los individuos infectados por el VIH si la única

Tabla 1. Vacunas para viajeros internacionales y VIH⁴.

Vacunas	Tipo de vacuna	Vías de administración	Pauta	Boosting	Células T CD4 + (cells/mm ³)	Comentarios
Cólera	Inactivada (cepas Ogawa and Inawa)	SC	Dos dosis (Tres dosis si CD4 < 300 cells/mm ³)	2 años	Cualquiera	Vacuna atenuada vía oral contraindicada.
Meningococo (ACWY)	Vacuna conjugada	SC o IM	Dosis única	Cada 5 años	Cualquiera	Obligatoria para los peregrinos Hajj y Umrah; recomendada para viajeros a zona del cinturón africano de meningitis.
Encefalitis japonesa	Inactivada	SC profunda	Tres o cuatro dosis	Cada 3 años	Cualquiera	Solo viajeros a zona rural.
Rabia	Inactivada	IM	Tres dosis	Post-exposición	Cualquiera	Solo viajeros de larga duración a zona endémica.
Fiebre tifoidea	Inactivada	IM	Dosis única	Cada 2 años	Cualquiera	Indicada para todos los viajeros a zona endémica; vacuna oral viva contraindicada en VIH+.
Encefalitis centro-europea	Inactivada	IM	Tres o cuatro dosis (Considerar 4 dosis si CD4 < 400 cells/mm ³)	Cada 3 años	Cualquiera	Viajeros a zona endémica de Centro Europa y Asia .
Fiebre amarilla	Viva atenuada	SC	Dosis única	Cada 10 años	< 200 contraindicada; 200-499 considerar si alto riesgo; > 500 administrar si indicada.	Solo centros autorizados; administrar si riesgo real de contagio (no solo por razones administrativas).

razón para la administración es la entrada a un país sin un riesgo auténtico de la infección, ya que el riesgo definido de la encefalitis inducida por la vacuna no ha sido evaluado adecuadamente en las personas con cualquier recuento de células T CD4 +. En este caso, un certificado especial puede ser emitido por los centros de vacunación internacional.

La Tabla 1 muestra las principales vacunas necesarias para viajar a zonas tropicales en individuos infectados por el VIH y las limitaciones para la administración en algunos casos de inmunosupresión⁴.

Interacciones entre antirretrovirales y medicación antipalúdica

Bases moleculares de las interacciones⁵

Una interacción farmacológica se acepta como clínicamente relevante cuando la eficacia o la toxicidad de un fármaco se altera de forma significativa tras la administración de otras sustancias. El mecanismo de la interacción entre fármacos puede ser farmacocinético o farmacodinámico. Las interacciones farmacocinéticas son las más comunes y pueden implicar cambios en la tasa de

absorción, distribución (por desplazamiento de proteínas plasmáticas), metabolismo o excreción (biliar, renal o pulmonar). Los Citocromos P450 (CYP) son una familia de enzimas responsables de la mayoría de los procesos oxidativos de las sustancias exógenas (medicamentos, alimentos etc.) y endógenas. El CYP3A4 (la principal subfamilia de este enzima) se sitúa principalmente en el hígado y, en menor cantidad, en el intestino delgado, siendo importante en el metabolismo de los fármacos y otras sustancias exógenas. Un gran número de fármacos de varias categorías terapéuticas son sustratos del CYP3A4.

El espectro del metabolismo de los fármacos antirretrovirales es complejo ya que cada fármaco se metaboliza a través de diferentes isoenzimas y es difícil realizar generalizaciones basadas en diferentes clases de fármacos. El potencial de interacciones de los inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa es bajo aunque puede ocurrir con la coadministración de sustancias que alteren el aclaramiento renal del fármaco o la fosforilación intracelular. Los inhibidores de la proteasa son por lo general sustratos e inhibidores del CYP3A4; su co-administración con fármacos metabolizados a través del CYP3A4 por lo general

Tabla 2. Principales interacciones entre fármacos antirretrovirales y antipalúdicos⁹.

Mefloquina (M)	CYP 3A4	Relevancia clínica
Metabolismo ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	No
RPV, RAL, MVC, DTG	→	No
PI, COBI	↑	Potencial
M puede reducir las concentraciones de IP o C (RTV ↓ ca. 35%)		
Derivados de la Artemisina (A)	CYP 2B6, 3A4, 2C19	Relevancia clínica
Metabolismo ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihidroartemisina	No usar o usar con precaución
RPV, RAL, MVC, DTG	A y sus metabolitos reducen NVP, no EFV/ETR	Potencial
PI, COBI	→ A puede reducir niveles de RPV, MVC	
	↑	Potencial
Por aumento de las concentraciones de A: monitorizar hepatotoxicidad		
Lumefantrina (L)	CYP 3A4	Relevancia clínica
Metabolismo ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	No
PI, COBI	↑	No usar o usar con precaución
LPV aumenta L 2-3x		
Atovaquona (At), Proguanil (P)	CYP 2C19	Relevancia clínica
•Atovaquone increases ZDV levels by 35%		
Metabolism ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	Aumento de niveles de ETV	No
PI, COBI	→	
	↓ At & P	Potencial
Tomar con comida grasa, considerar aumento de dosis		
Doxiciclina	NA	Relevancia clínica
Metabolism ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	posible ↓	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	No
PI, COBI	→	No
Cloroquina	CYP 3A4, 2D6	Relevancia clínica
Metabolism ARVs	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	No
RPV, RAL, MVC, DTG	→	No
PI, COBI	→	No

(Continúa)

(Continuación)

Quinina (Q)	CYP 3A4, 2D6	
Metabolism	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	Relevancia clínica
ARVs		
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ considerar aumento de dosis	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→ (RPV aumenta QT)	No
PI, COBI	↑ RTV aumenta la AUC de la Q 4x: considerar disminución de dosis y monitorizar toxicidad. (tinnitus). Atención: PI & Q prolongan QT	Potencial

Primaquine	CYP 1A2, 2D6, 3A4	
Metabolism	Efecto sobre el fármaco antipalúdico	Relevancia clínica
ARVs		
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	N/A	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	No
PI, COBI	N/A	

ARVs: Antirretrovirales; CYP: citocromo P450; NNRTIs: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; EFV: efavirenz; NVP: Nevirapina; ETV: Etravirina; RPV: rilpivirina; RAL: raltegravir; MVC: maraviroc; DTG: dolutegravir; PI: inhibidores de la proteasa; COBI: cobicistat; RTV: ritonavir.

puede acarrear toxicidad debida a un aumento de los niveles plasmáticos de los fármacos implicados. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son por lo general sustratos e inductores del CYP3A4 (pero efavirenz y etravirina pueden ser también inhibidores); por lo general la co-administración de esta clase de fármacos puede disminuir la eficacia de algunas sustancias como por ejemplo en el caso de los fármacos antineoplásicos⁵. A diferencia de estas clases de fármacos, el inhibidor de la integrasa raltegravir se metabolizan por glucorunoconjugación principalmente a través del enzima UGT1A1, con consecuente menor potencial de interacciones respecto a los IPs y a los ITINN⁶. Cobicistat es un nuevo potente inhibidor del CYP3A4 que ha sido aprobado como potenciador del elvitegravir (inhibidor de la integrasa sustrato del CYP3A4) y de algunos inhibidores de la proteasa (Darunavir/cobicistat o Atazanavir/cobicistat). Cobicistat es sustrato del CYP3A4 y minoritariamente del 2D6. Asimismo, es inhibidor de CYP3A y CYP2D6. La asociación de cobicistat con fármacos que sean sustratos de los anteriores enzimas y transportadores puede dar lugar a un aumento de sus concentraciones plasmáticas⁷. Dolutegravir es un inhibidor de la integrasa de segunda generación. Dolutegravir se metaboliza extensivamente por la UGT-1A1 y solo minoritariamente por el CYP3A4. A las concentraciones clínicamente relevantes no ha demostrado ser ni inductor ni inhibidor de los isoenzimas del CYP ni de la UGT1A1/2B7. En general, las interacciones entre dolutegravir y sustratos del CYP3A4 son poco probables desde un punto de vista teórico⁸.

La Tabla 2 reporta las principales interacciones entre antirretrovirales y antipalúdicos.

Bibliografía

1. Asklung HH, Dalm VASH. The medically immunocompromised adult traveler and pre-travel counseling: Status quo 2014. *Travel Med Infect Dis.* 2014;12:219-28.
2. Leder K, Tong S, Weld L, Kain KC, Wilder-Smith A, Sonnenburg von F, Black J, Brown GV, Torresi J, GeoSentinel Surveillance Network. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:1185-93.
3. Castelli F, Patroni A. The human immunodeficiency virus-infected traveler. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1403-8.
4. Manzardo C, et al. Chapter 4 'Vaccines' in 'European Respiratory Society Monograph: Pulmonary complications of HIV' ERS 2014- ISBN 978-1-84984-054-5.
5. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. [Severe or life-threatening interactions between antiretrovirals and non-HIV drugs.]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Jun 6. pii: S0213-005X(14)00124-4. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.020.
6. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, Hreniuk D, Merschman S, Lasseter K, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1657-63.
7. Olin JL, Spooner LM, Klibanov OM. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single tablet for HIV-1 infection treatment. *Ann Pharmacother.* 2012;46:1671-7.
8. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2013.
9. Ryom L, Boesecke C, Gisler V, Manzardo C, Rockstroh JK, Puoti M, et al; EACS Governing Board. Essentials from the 2015 European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons. *HIV Med.* 2016;17(2):83-8.