

José F. García-Goez¹
Montserrat Tuset²
José A. Martínez¹
Felipe García-Alcaide¹
Asunción Moreno¹
Julià González³
Antonio Torres⁴
José M. Gatell¹
José M. Miró¹

¹Servicio de Enfermedades Infecciosas.
²Servicio de Farmacia.
³Servicio de Microbiología.
⁴Servicio de Neumología.
 Hospital Clínico-IDIBAPS. Universidad de Barcelona.
 Barcelona.

Correspondencia:
 José M. Miró
 Hospital Clinic Universitario
 Villarroel, 170. 08036 Barcelona
 E-mail jmmiro@ub.edu

Interacciones farmacológicas entre los fármacos antituberculosos y los nuevos fármacos antirretrovirales

Resumen

Las interacciones farmacológicas entre la terapia antituberculosa y antirretroviral aumentan con el incremento de la tuberculosis en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la era de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Estas han sido descritas con las combinaciones antirretrovirales más usadas y el conocimiento de las interacciones con los nuevos fármacos antirretrovirales (enfuvirtide, maraviroc, aplaviroc, ampricitabine, elvucitabine, racivir, etravirina, rilpivirine, raltegravir, elvitegravir, atazanavir, tipranavir, darunavir) son limitadas. Esta revisión resume conceptos farmacológicos generales, la evidencia disponible entre interacciones farmacológicas con las rifamicinas y nuevos antirretrovirales a través de la potente inducción del complejo enzimático P450 (CYP450) observado especialmente con maraviroc, aplaviroc, etravirina, rilpivirine, raltegravir, elvitegravir, atazanavir, darunavir, tipranavir; así, como las escasas interacciones con los fármacos antituberculosos de segunda línea utilizados para el manejo de las cepas resistentes MDRTB y XDRTB.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas. Antituberculosos. Antirretrovirales. Coinfección VIH y tuberculosis.

Summary

Pharmacological interactions between anti-retroviral and antimycobacterial treatment rises with the increasing of the cases of mycobacterium tuberculosis disease in the HIV infected patients in the highly active antiretroviral therapy (HAART) era. These interactions have been described with the more common antiretroviral drugs combinations, but the knowledge of these interactions with the new anti-retroviral drugs (enfuvirtide, maraviroc, aplaviroc, ampricitabine, elvucitabine, racivir, etravirine, rilpivirine, raltegravir, elvitegravir, atazanavir, tipranavir, darunavir) are limited. This review will summarize the general pharmacological concepts and the evidence available in relation of the interactions between antimycobacterial and new anti-retroviral drugs. Most of the pharmacological interactions appear with rifamycins metabolism through of the potent induction of hepatic P450 enzymatic complex (CYP450) and it takes place with maraviroc, aplaviroc, etravirina, rilpivirine, raltegravir, elvitegravir, atazanavir, darunavir, tipranavir; and the pharmacological interactions with second line antimycobacterial used in the management of the MDRTB or XDRTB.

Key words: Pharmacological interactions. Antimycobacterial treatment. Anti-retroviral treatment. HIV and tuberculosis co infection.

Introducción

En la actualidad se estima que 39.5 millones de personas conviven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo, 4.3 millones se infectan anualmente y 2,9 millones

mueren a causa de las enfermedades relacionadas al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA); atribuyéndose el 13% de estas muertes a la Tuberculosis^{1,2}. En el 2005, se estimó 8.8 millones de nuevos casos de Tuberculosis y 1.6 millones de muertes por tuberculosis³.

La Tuberculosis compromete la vida del paciente infectado por el VIH y puede ocurrir antes del inicio de una grave inmunodeficiencia^{4,5}. El VIH incrementa 100 veces el riesgo de desarrollar Tuberculosis, ya sea por reactivación de una enfermedad latente o por una infección exógena⁶⁻⁸.

El manejo farmacológico de la coinfección se convierte en un reto para el clínico en el momento de abordar los efectos adversos de medicamentos, el deterioro clínico durante el síndrome de reconstitución inmunológica y las interacciones farmacológicas. Con la introducción de nuevos fármacos antirretrovirales y el desarrollo de cepas de tuberculosis multiresistentes (MDRTB y XDRTB) que obligan al uso de fármacos antituberculosos de segunda línea, es imperativo el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de estos medicamentos.

El objetivo de esta revisión es describir conceptos generales de farmacología aplicadas a la clínica y de la evidencia disponible de las interacciones entre medicamentos antituberculosos de primera y segunda línea con los nuevos fármacos antirretrovirales.

Conceptos generales de farmacología

Las interacciones farmacológicas son modificaciones o alteraciones en la respuesta de un medicamento secundarias a la administración de otro. Pueden ser de carácter farmacocinético o farmacodinámico. Las interacciones farmacocinéticas resultan en la alteración de la absorción, distribución, metabolismo o eliminación generando cambios en la concentración del fármaco en el lugar de acción; mientras que las interacciones farmacodinámicas se producen como consecuencia del sinergismo o antagonismo entre los medicamentos utilizados y no implican una modificación en las concentraciones del fármaco⁹⁻¹¹.

Modificaciones de la absorción se pueden observar con cambios en el pH y el vaciamiento gástrico, la motilidad in-

testinal, por fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles, interacciones con alimentos y por modificaciones en el transporte mediado por la glicoproteína-P. Fármacos como la rifampicina e isoniazida son muy sensibles a los cambios de pH y los antiácidos pueden reducir su absorción, por lo que se recomienda administrarlos con el estómago vacío 1 hora antes ó 2 horas después de los antiácidos. Igualmente la administración de didanosina (ddl) en comprimidos tamponados alcaliniza el pH ácido del estómago disminuyendo la absorción de la rifampicina, sin embargo en la actualidad se utiliza mayoritariamente didanosina en su presentación de cápsulas entéricas que no afecta la absorción de la rifampicina⁹⁻¹¹.

Las interacciones a nivel de la distribución se observan por el desplazamiento de fármacos a su sitio de unión en las proteínas plasmáticas ó por una modificación en su transporte mediado por diferentes proteínas transportadoras en especial la glicoproteína-P. Un aumento de su expresión conducirá a una reducción en la absorción de algunos antirretrovirales como los Inhibidores de la proteasa (IP) y a un aumento de su eliminación biliar y renal, como de una reducción de la penetración en diferentes compartimentos del organismo como el genital o el sistema nervioso central. Se describe el efecto de la rifampicina como sustrato y también inductor de la glicoproteína P⁹⁻¹¹.

Las interacciones que afectan al metabolismo corresponden a la mayoría de las que se presentan entre los antituberculosos y antirretrovirales. Para entender estas interacciones debemos recordar que el metabolismo de un fármaco tiene por objetivo inactivarlo y convertirlo en metabolitos hidrosolubles que facilitan su excreción y eliminación. Este se produce en dos fases; una primera etapa conocida como fase I que se desarrolla en la membrana del retículo endoplasmático principalmente del hepatocito pero también puede hallarse en otros lugares como p. ej el intestino y está compuesto por los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis. La oxidación es el más importante y tiene lugar en el complejo enzimático Citocromo P450 (CYP450), una superfamilia compuesta por 2700 enzimas que están bajo control genético. El metabolismo de fase II ocurre en el citosol del hepatocito y en él se llevan a cabo los procesos de conjugación con el ácido glucurónico, sulfato y glutatión. La conjugación con glucurónico o glucuronidación se produce mediante las enzimas UDP glucuroniltransferasas⁹.

Durante la excreción renal, las interacciones se desarrollan rápidamente por inhibición competitiva de los fármacos sobre las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OAT1 y 3) que facilitan la excreción renal de ácidos débiles. Ejemplo de esto es el Probenecid, un inhibidor de la OAT1 y que reduce la excreción renal de los sustratos de la OAT1⁹.

Interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales y medicamentos antituberculosos de primera línea

Son las rifamicinas: rifampicina (Rfp) y rifabutina (Rb), los medicamentos antituberculosos de primera línea ampliamente usados para el manejo de la tuberculosis en el paciente infectado con VIH. Cuando se emplean estas rifamicinas en combinación con los antirretrovirales se requieren ajustes de dosis, dado que las reacciones de oxidación y de glucuronidación pueden ser inducidas o inhibidas, produciéndose una alteración en la concentración plasmática de los antituberculosos o de los antirretrovirales (Tabla 1).

Interacciones farmacológicas entre fármacos antirretrovirales y medicamentos antituberculosos de segunda línea

Son pocas las interacciones farmacológicas entre los medicamentos de segunda línea usados en el tratamiento de la tuberculosis y la terapia antirretroviral altamente

efectiva, esto se debe a que la mayoría de estos fármacos antituberculosos tienen una excreción inalterada a través de la orina y en pocos caso involucran al complejo enzimático P450.

La siguiente Tabla proporciona información acerca de las posibles interacciones entre los fármacos antituberculosos de segunda línea (Tabla 2).

Mecanismo de acción, metabolismo e interacciones farmacológicas de los nuevos fármacos antirretrovirales y las rifamicinas

Desde la introducción de la zidovudina como medicamento antirretroviral en 1987 el arsenal terapéutico se expande rápidamente como consecuencia de un mejor conocimiento en el proceso dinámico de replicación del VIH. En la actualidad disponemos de medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa y de la fusión; así, como moléculas innovadoras como los inhibidores de la integrasa y de los co-receptores que son una opción dentro de la terapia antirretroviral, especialmente en aquellos pacientes experimentados.

A continuación se detalla la evidencia disponible de las interacciones farmacológicas entre los nuevos fármacos antirretrovirales con las rifamicinas (Tabla 3).

Inhibidores de la entrada y de los co-receptores

Inhibidores de la fusión

El enfuvirtide fue el primer inhibidor de la fusión aprobado por la FDA y la EMEA. Es un péptido de síntesis lineal que se compone de 36 aminoácidos naturales que inhibe la habilidad de la glicoproteína transmembrana gp41 del virus en fusionarse con la membrana celular. El enfuvirtide alcanza su concentración máxima (Cmax) (4,59 ± 1,59 µg/ml) con una media de tiempo necesario para alcanzar la Cmax (Tmax) de 8 horas (3 a 12 horas) posterior a la administración subcutánea de 90 mg. Se une en un 92% a las proteínas plasmáticas en especial a la albúmina y en menor proporción a

Tabla 1. Interacciones de los antirretrovirales con la rifabutina y rifampicina: ajustes de dosis recomendadas

	Rifabutina	Rifampicina
ITINAN		
Efavirenz	Rb: 450-600 mg/día o 600 mg 3 veces por semana. EFV: no requiere ajuste.	Rfp: 600 mg/día o 3 veces por semana. EFV: valorar 800 mg/día de EFV si peso > 50 Kg. (No aumentar dosis en pacientes de raza negra).
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis.	No requiere ajuste de dosis ^a
IP		
Amprenavir ^b	150 mg 3 veces por semana. APV: no requiere ajuste.	Contraindicado
Atazanavir ^b	Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana. ATV solo o con RTV: no requiere ajuste.	Contraindicado
Fosamprenavir ^b	Rb: 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana. FPV: no requiere ajuste	Contraindicado
Indinavir ^b	Rb: 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana IDV: 1.000 mg/8 h.	Contraindicado
Lopinavir/Ritonavir	Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana. LPV/RTV: no requiere ajuste	Contraindicado ^c
Nelfinavir	Rb: 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana. NFV: no requiere ajuste.	Contraindicado
Ritonavir como potenciador farmacocinético	Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana.	Contraindicado
Saquinavir	Utilizar SQV/RTV (SQV solo contraindicado) Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana.	Contraindicado ^d

APV: amprenavir; ATV: atazanavir; EFV: Efavirenz; FPV: fosamprenavir; IDV: indinavir; IP: inhibidor de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; LPV: lopinavir; NFV: nelfinavir; Rb: rifabutina; Rfp: rifampicina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir.

^aNo existe unanimidad al respecto; ^bNo potenciado con RTV. Si se administra potenciado con RTV, véase apartado: ritonavir como potenciador farmacocinético; ^cEn caso de no haber alternativas, podría utilizarse LPV/RTV 400/400 mg/12 h o LPV/RTV 800/200 mg/12 h, monitorizando las concentraciones plasmáticas. Rfp no requiere ajuste de dosis; ^dAumento del riesgo de toxicidad hepática aguda.

la α-1 glicoproteína ácida y en los estudios in vitro esta unión no es desplazada por otros fármacos, ni desplaza a otros fármacos de su sitio de unión. Se cataboliza en sus aminoácidos constituyentes mediante la acetilación de su N-terminal. El enfuvirtide no inhibe, ni induce las enzimas del citocromo P450, ni la N- acetiltransferasa^{19,20}.

Boyd, *et al.* realizaron un estudio farmacocinético abierto para determinar la influencia de la rifampicina 600 mg cada 24 h en la farmacocinética del enfuvirtide 90 mg cada 12 h en 12 pacientes infectados por el VIH. Los pacientes recibieron enfuvirtide los días 1, 2, 3, 11, 12, 13 y rifampicina del día 4 al 13. La combinación no produjo interacciones clínicamente relevantes, lo que confirma el bajo potencial de interacciones metabólicas de enfuvirtide con rifampicina^{19,22}. Dada la ausencia de interacción con la rifampicina, es poco probable que enfuvirtide presente interacciones clínicamente importantes con rifabutina o rifapentina, ni con otros inductores o inhibidores de la CYP450.

No se han descrito en la literatura interacciones con los otros fármacos antituberculosos.

Tabla 2. Antituberculosos de segunda línea. Dosificación, metabolismo y principales interacciones

	Presentación y dosis diaria adultos (mg)*	Metabolismo y efecto inductor/inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antiretrovirales
Amikacina	Amikacina®/Biclin® vial 125, 250 y 500 mg. Dosis: 15 mg/Kg/día IM ó IV (máx 1000mg/día) ¹² . Recomendaciones: En pacientes ≥50 años ó <50 Kg. reducir a 10 mg/Kg/día (máx 750 mg/día). Administrar de 5 a 7 días por semana; después de 2 meses puede reducirse a 2 a 3 veces por semana ¹³ . Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal.	Se elimina mayoritariamente a través de la orina por filtración glomerular.	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Los aminoglucósidos presentan actividad bloqueante neuromuscular. Precaución con otros oto/ nefrotóxicos TARV: precaución con tenofovir. Monitorizar estrechamente la función renal
Capreomicina	Capastat® vial 1g. Lab Dista Dosis: 15 g/kg/día IM ó IV (máx 1000 mg/día) ¹² . Recomendaciones: En pacientes ≥50 años ó <50 kg reducir a 10 mg/kg/día (máx 750 mg/día). Administrar de 5 a 7 días por semana; después de 2 meses puede reducirse a 2 a 3 veces por semana ¹³ . Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal.	Se elimina mayoritariamente inalterado por orina (52%)	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Los aminoglucósidos presentan actividad bloqueante neuromuscular. Precaución con otros oto/ nefrotóxicos. TARV: precaución con tenofovir. Monitorizar estrechamente la función renal.
Cicloserina	Disponible a través de M.E.: Seromycin® caps 250 mg; 100 caps Lab Lilly. Dosis: 500 a 1000 mg al día (10-15 mg/kg), repartido en 2 o más administraciones (máximo 1000 mg al día). Recomendaciones: Ajustar dosis en insuficiencia renal.	Se elimina mayoritariamente inalterado por orina por filtración glomerular (60-70%) ¹⁴ . Una pequeña proporción se elimina a través de las heces y el resto se metaboliza (metabolitos no identificados).	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Isoniacida, etionamida/protonamida y la ingesta de etanol pueden incrementar el riesgo de efectos adversos neurotóxicos de cicloserina (p.ej. mareo, somnolencia, convulsiones). La administración de 200-300 mg/día de piridoxina puede prevenir la aparición de neurotoxicidad. Cicloserina reduce el metabolismo hepático de fenitoína ¹⁴ . TARV: no se dispone de información específica.
Clofazimina	Disponible a través de M.E.: Lamprene® 100 mg 500 caps Lab Novartis. Dosis: 100-200 mg/día. IR: no requiere ajuste de dosis. IH: reducir dosis, aunque no existen recomendaciones específicas ¹⁵ .	Después de la administración de una dosis única de 300 mg, la eliminación de clofazimina inalterada o de sus metabolitos a través de la orina en un periodo de 24 fue despreciable. Clofazimina se acumula en tejido graso y se retiene en el organismo durante largo tiempo, presentando una larga semivida de eliminación (≥ 70 días).	Clofazimina podría reducir las concentraciones séricas de fenitoína ¹⁶ . Ausencia de interacción farmacocinética entre clofazimina y rifampicina ¹⁶ . Clofazimina es un inhibidor débil del CYP3A4 ¹² , por lo que teóricamente podría aumentar de forma leve las concentraciones de los fármacos que se metabolizan a través de esta isoenzima como algunos ARV ⁸ , aunque no existe información específica al respecto. Los alimentos aumentan su absorción. Los antiácidos de Al/Mg reducen la absorción de clofazimina (administrar clofazimina mínimo 2h antes).
Estreptomina	Estreptomina® Lab Reig Jofre vial 1g. Dosis: 15 mg/kg/día IM ó IV (máx 1g/día) ¹⁷ . En pacientes ≥50 años ó <50 kg reducir a 10 mg/kg/día (máx 750 mg/día). Administrar de 5 a 7 días por semana; después de 2 meses puede reducirse a 2 a 3 veces por semana ¹³ . Recomendaciones: Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal.	Se elimina mayoritariamente a través de la orina por filtración glomerular y no se reabsorbe en los túbulos renales.	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Los aminoglucósidos presentan actividad bloqueante neuromuscular. Precaución con otros oto/ nefrotóxicos. ARV: precaución con tenofovir. Monitorizar estrechamente la función renal.
Kanamicina	No comercializado en España (Kantrex® Lab. Sandoz)	Se elimina mayoritariamente a través de la orina por filtración	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se

(Continúa)

Tabla 2. (Continuación)

	Dosis: 15 mg/kg/día IM ó IV (máx 1g/día) ¹² . En pacientes ≥50 años ó <50 kg reducir a 10 mg/kg/día (máx 750 mg/día). Administrar de 5 a 7 días por semana; después de 2 meses puede reducirse a 2 a 3 veces por semana ¹³ . Recomendaciones: Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal.	glomerular y no se reabsorbe en los túbulos renales.	elimina mayoritariamente vía renal. Los aminoglucósidos presentan actividad bloqueante neuromuscular. Precaución con otros oto/ nefrotóxicos. ARV: precaución con tenofovir. Monitorizar estrechamente la función renal.
Levofloxacin	Tavanic® comp 500 mg Lab Sanofi Aventis. Dosis: 500-1000 mg (máx 1000 mg) Recomendaciones: Ajustar dosis en insuficiencia renal. IH: no es probable que requiera ajuste de dosis ¹³ .	Se elimina mayoritariamente inalterado por orina (87%). Escaso metabolismo (metabolitos desmetil- y N-óxido con mínima actividad).	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Los alimentos retrasan pero no reducen su absorción. Los iones Al/Mg/Fe/Ca reducen la absorción de las quinolonas. (administrar las quinolonas mínimo 2h antes).
Linezolid	Zyvoxid® comp 600 mg/vial 600 mg Lab Pfizer. Dosis: 600 mg c/12-24h ^a IR/IH leve-moderada: no requiere ajuste de dosis. Sin embargo, pueden acumularse sus metabolitos (se desconoce la importancia clínica que pueda tener).	Se metaboliza principalmente por oxidación dando lugar a dos metabolitos mayoritarios inactivos. El principal metabolito se cree que se forma mediante un proceso no enzimático.	Datos <i>in vitro</i> demuestran que linezolid no se metaboliza a través del citocromo P-450, por lo que es de esperar que su metabolismo no se vea afectado por otros fármacos. Por otro lado, linezolid no actúa como inductor ni inhibe los isoenzimas hepáticos más importantes (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), por lo que no es de esperar que modifique las concentraciones de otros fármacos con un elevado metabolismo hepático. Es poco probable una interacción a nivel de metabolismo con el TARV ¹⁶ . Linezolid presenta efecto inhibitorio de la MAO. Raramente, se han descrito casos de síndrome serotoninérgico al asociarlo con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina ¹⁶ . Linezolid aumenta el efecto hipertensivo de pseudoefedrina y fenilpropanolamina ¹⁶ .
Moxifloxacin	Actira®/Octegra®/Proflox® comp 400 mg Dosis: 400 mg/día	Un 45% de la dosis se elimina inalterada (25% a través de las heces y 20% en orina); el resto como metabolitos conjugados (glucuronidación 14% y conjugación con sulfato 38%).	Los alimentos retrasan pero no reducen su absorción. Los iones Al/Mg/Fe/Ca reducen la absorción de las quinolonas. (administrar las quinolonas mínimo 2h antes). Dadas sus vías de eliminación, es poco probable que presente interacciones importantes con el TARV ¹⁶ .
Ofloxacin	Oflovir®/Ofloxacin®/Sumox® comp 200 mg. Dosis: 400 mg/12h.	Se elimina mayoritariamente inalterado por orina (65-80%); menos de un 5% de la dosis se elimina como metabolitos: desmetil- y N-óxido)	Escaso riesgo de interacción sobre el metabolismo, dado que se elimina mayoritariamente vía renal. Los alimentos retrasan pero no reducen su absorción. Los iones Al/Mg/Fe/Ca reducen la absorción de las quinolonas. (administrar las quinolonas mínimo 2h antes). En algunos pacientes, podría aumentar el riesgo de sangrado con anticoagulantes orales ¹⁶
Paraaminosalicílico (PAS)	Se elabora como Fórmula Magistral en sobres. Dosis: 200 mg/kg/día; 8-12 g/día, (máx 12g), repartido en 2 a 4 tomas ¹³ .	Se metaboliza en hígado y se elimina a través de la orina en un 20% inalterado y en un 60% como metabolitos, mayoritariamente acetilados.	La administración de PAS aumenta las concentraciones de isoniazida (especialmente en acetiladores rápidos) y reduce las de rifampicina (espaciar 8-12h si la formulación de PAS contiene bentonita como excipiente). El PAS puede reducir la absorción intestinal de algunos compuestos como vitamina B12 ó digoxina. El probenecid puede aumentar de 2 a 4 veces las concentraciones séricas de PAS. Los salicilatos pueden reducir el aclaramiento renal de metotrexate aumentando su toxicidad ¹⁶ . Dadas sus vías de eliminación, es poco probable que presente interacciones importantes con el TARV, aunque no existe información específica al respecto.

(Continúa)

Tabla 2. (Continuación)

Protonamida	<p>Disponible a través de M.E. (Peteha® 250 mg; 100 grageas Lab Pharma Internacional)</p> <p>Dosis: 15 mg/kg/día (máx 1g/día). Administrar en una toma única junto con alimentos para mejorar la tolerancia digestiva.</p> <p>IR: ajustar dosis si filtrado glomerular <30 mL/min: 250-500 mg/día en función del peso¹⁷.</p>	<p>Etionamida presenta un extenso metabolismo hepático, siendo su principal metabolito el sulfóxido. Menos del 1% de la dosis se elimina inalterada por orina.</p> <p>Es probable que protonamida se elimine de forma similar.</p>	<p>En combinación con isoniacida, debe reducirse la dosis de protonamida a la mitad (máx 500 mg/día)⁶¹.</p> <p>La protonamida es muy hepatotóxica. Es probable que la administración conjunta con rifampicina, isoniacida y/o pirazinamida incremente el riesgo de hepatotoxicidad. Aumento del riesgo de neurotoxicidad con isoniacida y cicloserina¹⁵.</p> <p>Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y/o hipoglucemiantes orales¹⁷.</p> <p>Evitar el consumo de etanol¹⁶.</p> <p>Dado su extenso metabolismo hepático, no se puede descartar que existan interacciones con el TARV (teóricamente, reducción de las concentraciones de protonamida con nevirapina y efavirenz y aumento -ó reducción b - de sus concentraciones con los IP), aunque no existe información específica al respecto.</p>
Rifapentina	<p>No comercializado en España.</p> <p>Dosis: 600 mg 2 veces por semana los primeros 2 meses; posteriormente 600 mg por semana.</p> <p>IR: no requiere ajuste de dosis.</p>	<p>Se metaboliza por hidrólisis mediante esterasas plasmáticas al metabolito activo 25-desacetilrifapentina (representa un 38% de la actividad frente a <i>M. tuberculosis</i> del fármaco).</p> <p>Rifapentina actúa como inductor de los isoenzimas CYP 3A4 y 2C8/9.</p> <p>Su efecto inductor metabólico dosis-dependiente empieza a aparecer 4 días después de su inicio y desaparece a los 14 días tras su suspensión.</p> <p>Estudios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sugieren que el efecto inductor de rifapentina se sitúa en un lugar intermedio entre rifampicina y rifabutina.</p>	<p>Debido al efecto inductor de rifapentina, se recomienda evitar su asociación con los inhibidores de la proteasa, por riesgo de fracaso del tratamiento antirretroviral.</p> <p>La administración de rifapentina 600 mg 2 veces/semana durante 14 días, seguido de rifapentina + indinavir 800 mg c/8h durante otros 14 días dio lugar a una reducción del 70% en el AUC de indinavir y un 55% en su C_{máx}. Indinavir no modificó la farmacocinética de rifapentina.</p> <p>En general, es probable que rifapentina reduzca las concentraciones de los fármacos metabolizados^c por los CYP 3A4 y 2C8/9, por lo que puede ser necesario un aumento de dosis de estos fármacos o evitar la asociación con rifapentina</p>
TMC-207	<p>Ensayos clínicos <i>in Vitro</i> han evidenciado alta actividad contra la MTB resistente a fármacos de primera línea y fluoroquinolonas.</p> <p>En la actualidad se desarrollan estudios fase II en busca de dosis efectiva¹⁸.</p>	<p>Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la bomba de protones de la ATP sintetasa.</p> <p>Se metaboliza en hígado a través de la CYP3A4.</p>	<p>La administración de rifampicina disminuye el 50 % de los niveles del TMC-207.</p>

Abreviaturas: ARV: antirretrovirales; M.E.: Sección de Medicamentos Extranjeros de la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo.; MAO: monoaminooxidasa; PAS: para-aminosalicílico; TARV: tratamiento antirretroviral.

^aSin embargo, el coste es muy elevado y el uso a largo plazo (>28 días) de linezolid se desaconseja por los efectos adversos. Se han notificado casos de neuropatía periférica y/o neuropatía óptica, mielosupresión y acidosis láctica²⁹; ^bAlgunos IP pueden presentar efecto inductor sobre algunos isoenzimas hepáticos, como ritonavir, tipranavir, lopinavir ó fosamprenavir; ^cAntirretrovirales de las distintas familias con elevado metabolismo hepático: no nucleósidos: efavirenz, nevirapina, delavirdina, etravirina, rilpivirina; inhibidores de la proteasa: todos; inhibidores de los co-receptores: maraviroc y aplaviroc; inhibidores de la integrasa: elvitegravir.

Inhibidores de los co-receptores CCR5/CXCR4

Maraviroc, Aplaviroc y Vicriviroc son nuevas moléculas en investigación agrupadas en la familia de los inhibidores del co-receptor CCR5 de los linfocitos T CD4+. En el 2005, los estudios clínicos de aplaviroc fueron suspendidos por la hepatotoxicidad evidenciada, mientras que vicriviroc y maraviroc continúan en fases de investigación clínica^{23,24}. Maraviroc (Selsentry®) es de los inhibidores de los co-receptores la molécula en fase más avanzada de investigación. Estudios de farmacocinética evidencian una absorción baja a moderada (entre un 5% a 42% después de su administración oral), con una unión a proteínas moderada y ha

mostrado ser un sustrato de la glicoproteína-P. Se metaboliza a través del CYP3A4 y actúa como inhibidor débil del citocromo P450, por lo que es poco probable que modifique de forma significativa la farmacocinética de los fármacos metabolizados a través de este vía^{25,26}. Sin embargo, los fármacos que actúan como inhibidores o inductores del CYP3A4, como p. ej. las rifamicinas, sí pueden modificar la farmacocinética de maraviroc.

Un estudio controlado en 36 voluntarios sanos que tomaron 100 mg cada 12 horas de maraviroc desde los días 1 al 21 y rifampicina 600 mg al día de los días 8 al 21, evidenció una disminución del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo (AUC) y C_{max} del Maraviroc en un 63%. El

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de los nuevos fármacos antirretrovirales con la rifabutin y rifampicina

Familia	Fármaco	Efecto del fármaco antituberculoso sobre la PK del fármaco antirretroviral (%)			Efecto del fármaco antirretroviral sobre la PK del fármaco antituberculoso (%)			
		C _{max}	AUC	C _{min}	C _{max}	AUC	C _{min}	
Inhibidor de los coreceptores	Enfuvirtide - T20							
	Entrada y de los	Rifampicina	↑3	↓2.5	↓15	↔	↔	↔
		Rifabutin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Maraviroc							
		Rifampicina	↓ 45 - 70	↓ 45 - 70	↓78	↔	↔	↔
		Rifabutin	-	-	-	-	-	-
	Vicriviroc							
		Rifampicina	↓ a	↓ a	↓ a	↔	↔	↔
		Rifabutin	-	-	-	-	-	-
	ITIN	Apricitabine / elvucitabine / racivir						
		Rifampicina	↔	↔	↔	↔	↔	↔
		Rifabutin	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ITINAN								
ITINAN	Etravirina (TMC-125)							
		Rifampicina	↓ a	-	-	-	-	-
		Rifabutin	↓ 37 b	-	-	↓ 17 b	-	-
	Rilpivirine (TMC-278)							
	Rifampicina	↓ 90	↓ 80	↓ 89	-	-	-	
	Rifabutin	-	-	-	-	-	-	
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir - MK 0518							
		Rifampicina	↓ 38	↓ 40	↓ 61	↔	↔	↔
		Rifabutin	-	-	-	-	-	-
	Elvitegravir							
	Rifampicina	↓ a	↓ a	↓ a	↔	↔	↔	
	Rifabutin	-	-	-	-	-	-	
Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir	Atazanavir							
		Rifampicina	↓ 53	↓ 45 - 72	↓ 90 - 98	↔	↔	↔
		Rifabutin	↔	↔	↔	↑	↑	↑
	Darunavir (TMC-114)							
	Rifampicina	↓ a	↓ a	↓ a	↔	↔	↔	
	Rifabutin	↔	↔	↔	↑	↑	↑	
Tipranavir								
	Rifampicina	↓ a	↓ a	↓ a	-	-	-	
	Rifabutin	↔	↔	↓ 16	↑ 70	↑ 190	↑ 114	

↔ No se modifica la concentración del fármaco; ↓ Disminuye la concentración del fármaco; a. Posible disminución de la concentración del fármaco. Se requiere estudios de farmacocinética; b. Reducción in vitro observada con la rifabutin; (-) No se dispone de información.

aumento de la dosis de maraviroc a 200 mg cada 12 horas permitió compensar las reducciones en el AUC al administrar rifampicina^{27,28}. Actualmente, Maraviroc se comercializa en USA a dosis de 150 y 300 mg cada 12 horas, pero se recomienda administrar 600 mg cada 12 horas cuando se combina con efavirenz o rifampicina. No se recomienda el empleo de maraviroc conjuntamente con dos inductores potentes, como por ejemplo rifampicina más efavirenz²⁹.

Vicriviroc es metabolizado por la CYP3A4 (en menor grado por la CYP2C19) y por glucoronidación a través de la UDP-glucoroniltransferasa, por lo que medicamentos que sean inhibidores o inductores de estas enzimas pueden alterar su C_{max} y su AUC²⁴.

Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN)

Apricitabine, elvucitabine y racivir son nuevos análogos de nucleósidos que inhiben la transcriptasa inversa viral y se encuentran en fases de estudio I - II. Al igual que los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITIN) aprobados en la terapia antirretroviral, no evidencian en su farmacocinética tener un riesgo potencial para el desarrollo de interacciones farmacológicas con los fármacos antituberculosos dado que no son metabolizados por la CYP450 y su excreción es renal³⁰⁻³².

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN)

Los tres inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos aprobados por la FDA a la actualidad, inhiben ó inducen al citocromo CYP-450. Efavirenz se comporta como inductor de la CYP3A4 e In vitro como inhibidor de las isoenzimas CYP2C9, 2C19 Y 3A4; nevirapina es inductor potente del CYP3A4 Y CYP2B6, mientras que la delavirdina es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19. Diferentes publicaciones apoyan el uso del efavirenz y la nevirapina durante el tratamiento antituberculoso con rifampicina ó rifabutin a pesar de las interacciones, ya

que no se han evidenciado mayores tasas de fracaso del tratamiento antirretroviral, ni antituberculoso y tampoco desarrollo de resistencias³³⁻³⁹.

Se están investigando nuevos ITINAN de entre los que destacan la etravirina (TMC-125) y el rilpivirine (TMC-278), que son potentes inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa viral con una elevada barrera genética.

Etravirina (TMC-125)

Etravirina sufre un intenso metabolismo hepático a través del CYP3A4, 2C19 y glucoronidación. In vitro presenta efecto inductor del CYP3A4 e inhibidor del CYP2C19 y actúa como inhibidor débil de la glicoproteína P. Los estudios de TMC125 se han realizado con dos

formulaciones F060 y TF035 (200 mg cada 12 horas y 800 mg cada 12 horas respectivamente), obteniéndose una AUC similar al usar las dos formulaciones⁴⁰.

Rifampicina induce tanto el CYP3A4 como el 2C19 y la glucoronidación, es de esperar que se reduzcan los niveles de etravirina por lo que se debería evitar en lo posible su uso conjunto hasta que no se disponga de estudios al respecto ó, si la combinación fuera imprescindible debe monitorizarse las concentraciones de etravirina.

El estudio TMC125-C156 es un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en el que se investigó la interacción entre TMC125 y rifabutin en voluntarios sanos (n=16). Se administró rifabutin 300 mg cada 24 horas durante 14 días y

tras un periodo de lavado mínimo de 14 días, se inició TMC-125 800 mg cada 12 h durante 21 días, añadiéndose rifabutin 300 mg al día los últimos 14 días. En combinación con rifabutin, se observó una reducción en el AUC de TMC-125 del 37%. Esta reducción es comparable a la que se produjo en ensayos de fase II en los que se administró TMC-125 en combinación con IPs potenciados y no se considera clínicamente importante. El AUC de rifabutin se redujo un 17%, reducción que tampoco se considera con importancia clínica. La combinación en general fue segura y bien tolerada⁴¹.

Rilpivirine (TMC-278)

TMC-278 es un nuevo nucleósido con una elevada barrera genética, que se administra una vez al día (75 mg cada 24 horas). Se realizó un estudio abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos para determinar el efecto de rifampicina sobre la farmacocinética de TMC-278. Dieciséis voluntarios recibieron TMC-278 (150 mg al día durante 7 – 11 días) más rifampicina (600 mg al día durante 7 días), todos los fármacos fueron administrados con alimentos. Los parámetros AUC, C_{max} y C_{min} de TMC-278 disminuyeron un 80, 90 y 89%, respectivamente cuando este fármaco fue administrado con rifampicina, por lo que esta asociación no se recomienda⁴².

No se dispone de estudios de TMC-278 en combinación con rifabutin.

Inhibidores de la integrasa

Los nuevos fármacos que componen esta familia actúan bloqueando la inserción del DNA pro-viral al genoma de la célula huésped al inhibir la integrasa viral.

Raltegravir - MK-0518 (Isentress®)

Raltegravir (RGV) es un inhibidor de la integrasa con potente actividad *in vitro* que, alcanza rápidamente su C_{máx} con una T_{máx} entre 0.5 – 1.3 horas cuando se administra vía oral una dosis de 400 mg cada 12 horas y se elimina de una forma bifásica entre 7 a 12 horas. No es metabolizado a través de la CYP3Y4 pero sí por la UDP-glucuroniltransferasa 1A1, por lo que teóricamente tendría mínimas interacciones farmacológicas con fármacos inductores o inhibidores del complejo citocromo P450. Sin embargo, la rifampicina es un fuerte inductor de la UDP-glucuroniltransferasa 1A1 y en un estudio en el que se incluyeron 10 voluntarios sanos al administrar 600 mg de rifampicina y 400 mg día de raltegravir evidenció que la C_{min} de RGV se redujo un 61%, el AUC 40% y 38% su C_{máx}^{43,44}. Se desconoce el impacto sobre la eficacia de raltegravir de esta reducción de sus concentraciones. Si la coadministración con rifampicina es inevitable, se puede considerar duplicar la dosis de raltegravir. En combinación con rifabutin puede emplearse la dosis habitual de raltegravir.

Elvitegravir (GS-9137)

Elvitegravir (EVG) es un nuevo inhibidor de la integrasa derivado de las quinolonas prometedor en el manejo de los pacientes

infectados por el VIH, alcanza su C_{max} con un T_{max} entre 0.5 – 4 horas y su absorción está condicionada por la ingesta de alimentos. Se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP3A4 [45,46]. Se han publicado recientemente estudios que evidencian que administrando EVG a dosis de 50 mg y 150 mg junto con 100 mg de ritonavir (RTV) una vez al día consiguen reducción de la carga viral superior a los 2 log₁₀⁴⁷.

Es probable que EVG presente interacciones importantes con la rifampicina a través de la inducción de la CYP3A4, por lo tanto se requieren estudios farmacocinéticos que indiquen el grado de interacción entre estos fármacos.

Inhibidores de la proteasa

Las interacciones farmacológicas inducidas por la rifampicina con los inhibidores de la proteasa están lideradas por la inducción en el metabolismo de la CYP3A4 a nivel hepático e intestinal y por el incremento en la actividad de las proteínas transportadoras como la glicoproteína-P, que aumenta la excreción de los IPs⁴⁸⁻⁵³. Esta inducción puede lograr disminuir en un 80% el AUC de los IPs, lo que contraindica su uso combinado, debido a que los intentos de aumentar la dosis de los IPs han conllevado un incremento importante de la toxicidad⁵⁴.

Atazanavir (Reyataz®)

La administración de rifampicina con atazanavir potenciado o no con ritonavir, está contraindicada. En voluntarios sanos, al administrar ATV/RTV 300/100 mg/24 h junto con rifampicina, la C_{max}, el AUC y la C_{min} de atazanavir se redujeron un 53%, 72% y 98%, respectivamente⁵⁵. Mallolas, *et al.*, realizaron un estudio en el que se incluyeron 8 pacientes coinfectados por VIH y tuberculosis, que recibían como TARGA 3 análogos de nucleósidos y como tratamiento antituberculoso 300 mg c/24 h de rifampicina junto con otros antituberculosos. Todos ellos presentaban una carga viral <200 copias/mL. Se inició atazanavir/ritonavir 300/100 mg c/24 h, con un análisis farmacocinético a las 3 semanas. El estudio fue interrumpido tras la incorporación de los 3 primeros pacientes al observarse reducciones importantes de ATV hasta niveles subterapéuticos en presencia de rifampicina⁵⁴.

Se han investigado diferentes estrategias para intentar compensar la reducción que produce rifampicina en las concentraciones de atazanavir, sin embargo hasta la actualidad ninguna ha mostrado un resultado satisfactorio. Burger *et al.* realizaron un estudio en voluntarios sanos para determinar si el aumento de dosis de ATV ó de RTV (ATV/RTV 300/200 mg /24 h ó 400/200 mg /24 h) podría compensar la interacción con rifampicina (600 mg c/24 h). Con ATV/RTV 400/200 mg asociado a rifampicina se obtuvo un AUC de atazanavir comparable al alcanzado con 400 mg de ATV c/24 h sin rifampicina; sin embargo, la C_{min} fue mucho menor incluso con estas dosis, por lo que ninguna de las pautas investigadas se considera adecuada⁵⁶.

Recientemente Acosta *et al.* evidenciaron que el aumento de dosis de atazanavir 300 y 400 mg dos veces al día (no potenciado con ritonavir) tampoco era suficiente, ya que incluso con la mayor dosis la C_{min} de ATV fue significativamente inferior a la obtenida con una pauta de 400 mg ATV c/24 h sin rifampicina⁵⁷.

La administración simultánea de atazanavir 400 mg y 150 mg de rifabutin una vez al día durante 14 días no evidenció cambios importantes en la AUC y C_{max} del atazanavir, no requiriéndose ajustar la dosis; sin embargo, se observaron importantes aumentos en las concentraciones plasmáticas de rifabutin (su AUC fue 2.3 veces mayor y su C_{max} 1.5 veces mayor), por lo que se recomienda reducir la dosis de rifabutin a 150 mg tres veces por semana⁵⁸.

Tipranavir (Aptivus®)

Se espera que el uso concomitante de TPV/RTV con rifampicina lleve a niveles subterapéuticos de tipranavir por lo que esta combinación está contraindicada.

Cuando se administra TPV/RTV en combinación con rifabutin se recomienda ajustar la dosis de rifabutin a 150 mg tres veces por semana^{59,61}. En un estudio en 24 voluntarios sanos, se administró una dosis única de rifabutin 150 mg sola ó junto con TPV/RTV 500/200 mg c/12 h en estado de equilibrio estacionario. La administración de una dosis única de 150 mg de rifabutin no modificó significativamente la farmacocinética de tipranavir. Sin embargo, en presencia de TPV/RTV, el AUC de rifabutin se triplicó y su C_{max} aumentó un 70%. Se produjeron también aumentos importantes en los niveles de su metabolito activo 25-O-desacetilrifabutin (AUC 20 veces mayor)^{60,61}.

Darunavir (TMC-114 – Prezista®)

Darunavir se utiliza en combinación con ritonavir para potenciar su farmacocinética. Tanto darunavir como ritonavir son extensamente metabolizados por la isoenzima CYP3A, a la vez que actúan como inhibidores de la misma. Un estudio *in vitro* indica que Darunavir es un sustrato de la glicoproteína-P y probablemente, también del transportador MRP1^{62,63}. La administración concomitante con rifampicina debe ser evitada, debido a la posible interacción con rifampicina disminuyendo las concentraciones del TMC 114. Darunavir/ritonavir puede ser utilizado en combinación con la rifabutin. Sin embargo, dado que aumentan las concentraciones plasmáticas de la rifabutin, debe prestarse atención en disminuir la dosis de la rifabutin a 150 mg cada 48 horas, dado el riesgo de aparición de efectos adversos causados por la rifabutin, en especial uveítis y artralgias⁶⁴. En la actualidad se está realizando el estudio TMC114-C163, un ensayo en fase I, abierto, aleatorizado, cruzado, en sujetos sanos para investigar la interacción farmacocinética entre rifabutin y darunavir coadministrado con bajas dosis de ritonavir, en el estado de equilibrio, que ha de aportar información adicional sobre esta interacción.

Conclusiones

El desarrollo de nuevas moléculas en el tratamiento antirretroviral plantea a los clínicos el conocimiento de las interacciones farmacológicas entre ellos, así como respecto a los utilizados en el tratamiento de coinfecciones frecuentes como la tuberculosis. Fármacos que hoy en día se encuentran ya comercializados ó a través

de programas de acceso expandido y que deben ser evitados con rifampicina dado sus interacciones farmacológicas son: vicriviroc, etravirina (TMC-125), rilpivirine (TMC-278), atazanavir, darunavir (TMC-114) y tipranavir. A pesar que el elvitegravir no dispone de estudios de farmacocinética con rifamicinas en la actualidad y por su metabolismo a través de la CYP3A4, se espera que sus concentraciones farmacocinéticas se vean afectadas, razón por la que debe ser evitado cuando se administra con rifampicina.

Fármacos como maraviroc y raltegravir que se metabolizan a través de la CYP3A4 y UDP, respectivamente, presentan interacciones farmacológicas al ser usados junto a la rifampicina. Sin embargo, estas interacciones pueden compensarse aumentando las dosis 600 mg cada 12 horas de maraviroc y 800 mg cada 12 horas de raltegravir cuando se emplea 600 mg de rifampicina.

Etravirina puede ser administrada con 300 mg día de rifabutin sin necesidad de modificar su dosis. Cuando se administra raltegravir puede emplearse la dosis habitual de 400 mg cada 12 horas sin modificar la dosis de rifabutin. Con la administración conjunta con inhibidores de proteasa (atazanavir, darunavir y tipranavir) se debe administrar dosis de 150 mg cada 48 horas de rifabutin. Rilpivirine no tiene aún estudios con rifabutin.

Los nuevos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos como Apricitabine, elvicitabine, racivir y el inhibidor de la fusión (enfuvirtide) pueden ser utilizados con rifamicinas ya que no hay evidencia de interacciones farmacológicas. El nuevo inhibidor de los co-receptores, maraviroc por recomendaciones del laboratorio farmacéutico se puede usar concomitantemente con rifampicina aumentando la dosis a 600 mg cada 12 horas a pesar que aún no se dispone de estudios farmacocinéticos con esta dosis.

En países en vías de desarrollo donde no se dispone de la rifabutin pero sí de terapia antirretroviral incluyendo inhibidores de proteasa, los programas de tuberculosis deberían plantearse realizar cambios en las políticas de adquisición de medicamentos con el objetivo de introducir al arsenal terapéutico la rifabutin.

Agradecimientos

Esta revisión se realizó durante el programa de formación en Enfermedades infecciosas del Dr. José Fernando García Goez en el Hospital Clínico de Barcelona a través del patrocinio de la Fundación Carolina.

Bibliografía

1. World Health Organization. AIDS epidemic 2006. December 2006. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/mediacentre/news62/en/index.html>. (con acceso: 24 de Mayo del 2007).
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, *et al*. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis control, surveillance, planning and financing. Who report 2007. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2007/pdf/full.pdf. (con acceso: 24 de Mayo del 2007)

4. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, *et al.* The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
5. Mukadi Y, MLaher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15:143-52.
6. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann Intern Med* 1990;113:89-91.
7. Kizza M, Rodriguez B, Quinones-Mateu M, *et al.* Persistent Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 despite Treatment of Pulmonary Tuberculosis in Dually Infected Subjects. *Clin. Diagn. Lab. Immunol* 2005;12(11):1298-304.
8. Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, *et al.* Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):129-35.
9. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, *et al.* Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1292-7.
10. Mann H. Drug associated disease: cytochrome P450 Interactions. *Crit Care Clinic* 2006; 22:329-345
11. Tuset M. *Interacciones de los fármacos antiretrovirales: de la teoría a la práctica clínica.* [Tesis doctoral]. Barcelona. España. Universidad de Barcelona. 2006.
12. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editores. *LEXI COMP'S Drug Information handbook.* 11th Ed. Hudson, Ohio: American Pharmaceutical Association, 2003.
13. *Tuberculosis treatment guidelines in adults.* DRUGDEX® Consults. Micromedex® Healthcare Series. DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Micromedex. Updated periodically.
14. McEvoy GK, Snow EK, Kester L, Litvak K, Dewey DR, Bollinger LA, *et al.*, editores. *AHPS Drug Information.* Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2005.
15. Villa LF, Esteban C, Requena T, Sanjurjo M, Fernández I, Rodríguez C, *et al.*, editores. *Medimecum guía de terapéutica farmacológica.* 12ª Ed. Barcelona: Adis internacional, 2007.
16. Stockley IH, Baxter K, Sweetman S, Davis M, Lee CR, McLarney R, *et al.*, Editores. *Stockley's Drug Interactions.* 6th Ed. Nottingham, UK: Pharmaceutical Press, 2002.
17. Peteha® (protonamida). FatoL Arzneimittel. Prospecto del medicamento. Junio de 2005.
18. Andries, K., P.Verhasselt, J. Guillemont, H. *et al.* A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science* 307:223-7.
19. Piscitelli S, Gallicano K. Drug Therapy: Interactions among Drugs for HIV and Opportunistic Infections *N Engl J Med* 2001; 344:984-96.
20. Fuzeon® (Enfuvirtide). Product Information. Roche laboratorios Inc and Trimeris Inc 2007. Disponible en: <http://www.fuzeon.com/hcp/1000-fuzeon-physician-information.aspx>. (con acceso: 24 de Mayo del 2007).
21. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug Interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):175-86.
22. Boyd MA, Zhang X, Dorr A, *et al.* Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharmacol* 2003;43(12):1382-91.
23. GSK [Press Release]. GlaxoSmithKline Terminates Patients Enrollment for Phase 3 Studies of Investigational HIV Entry Inhibitor Aplaviroc (GW873140). 25 October 2005. Disponible en: <http://www.gsk.com/media/archive.htm#nolink> (con acceso: 24 de Mayo del 2007).
24. Clinical Trial. Vicriviroc to Be Studied in Combination with an Optimized antiretroviral regimen offered to HIV-treatment experienced subjects (Study P04889). May Vicriviroc to be 2007. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00474370?order=4>. (con acceso: 24 de Mayo del 2007).
25. Hyland R, Jones B, Muirhead G. In vitro assessment of the CYP-based drug-drug interaction potential of UK-427,857 [abstract 42]. *5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.* Rome, Italy, 11-13 March 2004.
26. Maraviroc. [Product Information]. Pfizer laboratorios 2007. Disponible en <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4283b1-01-Pfizer.pdf>. (con acceso: 24 de Mayo del 2007).
27. Abel S, Russell D, Ridgway C, *et al.* Overview of the drug-drug interaction data for maraviroc (UK-427,857) [abstract 76]. *6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy,* Quebec, Canada, 28-30 April 2005.
28. Jenkins T, Abel S, Russell D, *et al.* The effect of P450 inducers on the pharmacokinetics of CCR5 antagonist UK-427,857, in healthy volunteers [abstract 37]. *5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy.* Rome, Italy, 11-13 March 2004.
29. Selsentry®. [Product Information]. Pfizer laboratorios 2007. Disponible en <http://www.pfizer.ca/english/our%20products/prescription%20pharmaceuticals/default.asp?s=1>. (con acceso: 5 de Noviembre del 2007).
30. Waters L, Nelson MR. New Drugs. *HIV Medicine* 2005;6:225-2230.
31. Cahn P, Cassetti I, Wood R, *et al.* Efficacy and tolerability of 10-day monotherapy with apricitabine in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *AIDS* 2006;20(9):1261-8.
32. Chen SH. Comparative evaluation of L-Fd4C and related nucleoside analogs as promising antiviral agents. *Curr Med Chem* 2002; 9(9):899-912
33. Weiner M, Benator D, Peloquin CA, *et al.* Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41(9):1343-9.
34. Manosuthi W. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis and receiving rifampicin: 48 weeks results [abstract 4.3/6]. *10th European AIDS Conference,* Dublin, November 2005.
35. Brennan-Benson P, Lyas R, Pakianathan M, *et al.* High dose efavirenz with rifampicin for HIV infected patients with concomitant tuberculosis: one size does not fit all [abstract P194]. *7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection,* Glasgow, November 2004.
36. Patel A, Patel K, Patel J, *et al.* Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naive patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acqui Immune Defic Syndr* 2004; 37:1166-1169
37. Manosuthi W. Comparison of plasma levels of nevirapine, liver function test, virological and immunological outcomes in HIV-infected patients receiving and not receiving rifampicin: preliminary results [Abstract H-414]. *45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* Washington DC, USA, 16-19 December, 2005.
38. Manosuthi W, Ruxrungtham K, Likansakul S, *et al.* Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44(1):141-4.
39. Oliva, J. Moreno, S. Sanz, J. *et al.* Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS* 2003;17(4):637-638.
40. Kakuda TN, Schöller-Gyüre M, Woodfall B, *et al.* TMC125 in combination with other medications: summary of drug-drug interaction studies [abstract PL5.2]. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection,* Glasgow, UK, 12-16 November 2006.
41. Schöller-Gyüre M, Woodfall B, Debroye C, *et al.* Pharmacokinetic interaction between TMC125 and rifabutin [abstract 1059]. *44th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America,* Toronto, Canada, 12-15 October 2006.
42. Van Heeswijk R, Hoetelmans R, Kestens D, *et al.* The effects of CYP3A4 modulation on the pharmacokinetics of TMC278, an investigational non-nucleoside reverse transcriptase

- inhibitor (NNRTI) [Abstract 74]. *7th International Workshop of Clinical Pharmacology*. Lisbon, Portugal, 20-22 April 2006.
43. Iwamoto M, Wenning LA, Liou SY, *et al*. Rifampin (RIF) modestly reduces plasma levels of MK-0518. *8th international congress on Drug Therapy in HIV infection* [Abstract 299]. Glasgow, November 2006.
 44. Wang Y. MK-0518. *HIV integrase inhibitor: drugs of the future* 2007;32(2):118-22.
 45. Dayam R, Al-Mawsawi LQ, Neamati N. HIV-1 integrase inhibitors: An emerging clinical reality. *Drugs* 2007;8(3):155-68.
 46. Waters L, Nelson MR. New Drugs. *HIV Medicine* 2005;6:225-230.
 47. Zolopa A, Mullen M, Berger D, *et al*. The HIV integrase inhibitor GS-9137 demonstrates potent ARV activity in treatment-experienced patients [abstract 143LB]. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Los Angeles, USA, February 2007.
 48. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin. Pharmacokinet* 2001;40:327-341.
 49. Jamis-Dow CA, Katki AG, Collins JM, *et al*. Rifampin and rifabutin and their metabolism by human liver esterases. *Xenobiotica* 1997;27:1015-24.
 50. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, *et al*. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:685-93.
 51. Strayhorn VA, Baciewicz AM, Self TH. Update on rifampin drug interactions, III. *Arch. Intern. Med.* 1997;157:2453-2458.
 52. Washington CB, Duran GE, Man MC, *et al*. Interaction of anti-HIV protease inhibitors with the multidrug transporter P-glycoprotein (P-gp) in human cultured cells. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol* 1998;19:203-9.
 53. Lee CGL, Gottesman MM, Cardarelli CO, *et al*. HIV-1 protease inhibitors are substrates for the MDR1 multidrug transporter. *Biochemistry* 1998;37:3594-601.
 54. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de Interacciones Farmacológicas en VIH. 5.ª ed. Barcelona. Disponible en: <http://www.interaccionesHIV.com> (Con acceso: 21 de Febrero del 2007)
 55. Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M, *et al*. Pharmacokinetic interaction between rifampin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine* 2007;8(2):131-4.
 56. Burger D, Agarwala S, Child M, *et al*. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50(10):3336-42.
 57. Acosta E, Kendall M, Gerber J, *et al*. Effect of Rifampin on Pharmacokinetics and Safety of Twice-daily Atazanavir: ACTG Protocol A5213. [Abstract 575]. *14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Los Angeles, USA, February 2007.
 58. Agarwala S, Mummaneni V, Randall D, *et al*. Pharmacokinetic effect of rifabutin on atazanavir with and without ritonavir in healthy subjects [abstract 445-W]. *9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, Seattle, USA, February 2002.
 59. Aptivus (Tipranavir). Summary of Product Characteristics. Boehringer Ingelheim International GmbH, October 2005.
 60. Boffito M, Maitland D, Pozniak A. Practical perspectives on the use of tipranavir in combination with other medications: lessons learned from pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(2):130-9.
 61. Van Heeswijk R, Sabo JP, MacGregor TR, *et al*. The pharmacokinetic (PK) interaction between single-dose rifabutin (RFB) and steady state tipranavir/ritonavir 500/200 mg bid in healthy volunteers [abstract 1-456]. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, USA. 2004.
 62. Kwan WS, Chandler B, Holmes R, *et al*. Influence of drug efflux transporters on cellular accumulation of darunavir (TMC114) [abstract 61]. *7th International Workshop of Clinical Pharmacology*. Lisbon Portugal, April 20-22, 2006.
 63. Darunavir [package insert]. East Bridgewater, NJ: Tibotec Therapeutics: July 2006.
 64. Prezista® (Darunavir). [Product Information]. Europe Medicines Agency (EMA). Actualizado: 12/2/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prezista/prezista.htm> (Con acceso: 5 de Abril 2007).