

Interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis

Montserrat Tuset*
Josep M. Miro**
Carles Codina*
Mireia Martínez*
Elena Del Cacho*
Josep Ribas*

*Servicio de Farmacia.
** Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínic Universitari.
Barcelona

Correspondencia:
Montserrat Tuset Creus
Servicio de Farmacia.
Hospital Clínic.
C/Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
E-mail:
mtuset@clinic.ub.es

Introducción

La tuberculosis es una de las infecciones más importantes que afectan a los pacientes infectados por VIH¹. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud en su informe de Diciembre de 1997, en todo el mundo el número de infectados por el VIH alcanza ya los 30 millones, de los cuales la mitad están coinfectados por *Mycobacterium tuberculosis*². Los países con una mayor frecuencia de asociación entre estas dos enfermedades son África y el Sudeste asiático^{3,4}. En los países desarrollados, el porcentaje de coinfectados es menor. Sin embargo, España presenta la tasa más elevada de estas dos enfermedades dentro de los países desarrollados. La prevalencia de infección tuberculosa oscila entre el 18 y el 56% en el segmento de población entre 20 y 50 años. Aunque la cifra real de personas coinfectadas por VIH y tuberculosis en nuestro país no se conoce, estimaciones a la baja la situaban en 1995 entre 40.000 y 60.000 personas². La infección por *M. tuberculosis* afecta de forma negativa la evolución de los pacientes infectados por VIH, probablemente por un estímulo directo sobre la replicación viral, y la mortalidad en estos pacientes es mayor que en los infectados por VIH que no presentan tuberculosis⁴.

En los pacientes con coinfección por estas dos enfermedades, la terapia se complica debido al gran número de interacciones entre los fármacos antirretrovirales y tuberculostáticos. Los últimos antirretrovirales comercializados, los inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y los antituberculosos (principalmente las rifamicinas) tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibitor o inductor enzimático⁵ que en muchas ocasiones son clínicamente relevantes.

Según una encuesta realizada en Nueva York a la que respondieron 80 médicos (12% de los

encuestados, 57% de los cuales eran especialistas en enfermedades infecciosas) sobre sus opiniones en terapia antituberculosa en pacientes infectados por VIH, un 29% habrían pautado asociaciones contraindicadas. Asimismo, una revisión de historias clínicas de 104 pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa en el momento de prescribirse terapia antituberculosa mostró que un 64% de los pacientes recibieron asociaciones contraindicadas durante una media de 60 días. El desconocimiento de las interacciones medicamentosas entre antirretrovirales y fármacos antituberculosos puede conducir a pautar asociaciones contraindicadas con graves repercusiones tanto para la evolución de la tuberculosis como para la del VIH⁶.

En este artículo se revisan las principales interacciones medicamentosas de interés clínico entre los antirretrovirales y los fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. Se tratarán únicamente las interacciones de carácter farmacocinético (alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinámico (modificaciones en la respuesta del órgano diana), haciendo principal hincapié en las que se producen a nivel de metabolismo, por ser éstas las más importantes. Debe tenerse también en cuenta que tanto la infección por VIH como la tuberculosis pueden producir alteraciones a nivel fisiológico e inmunológico que pueden alterar la absorción, metabolismo y unión a proteínas plasmáticas, afectando a la magnitud de la interacción⁷.

En la tabla 1 se indican las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (ya sean teóricas o procedentes de estudios *in vitro* o *in vivo*) entre los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad (en las columnas) y los fármacos antituberculosos (filas), indexados por orden alfabético. En la tabla 2 se describe el tipo de interacción y si es necesario ajustar la dosis⁸⁻²⁵.

Antirretrovirales															
Antituberculosos	ITIANs					ITIANt		ITINN*			IP*				
	AZT	ddI	ddC	3TC	D4T	ABC	ADV	DLV	NVP	EFV	RTV	IDV	SQV	NFV	APV
ciprofloxacino		2						1	1	1	1	1	1	1	1
estreptomina							2	1	1	1					
etambutol								1	1	1		1	1	1	
etionamida								2			2	2	2	2	2
isoniacida		2	2		2	2		1	1	1	1	1	1	1	
ofloxacino		2						1	1	1	1	1	1	1	1
pirazinamida								1	1	1	1	1	1	1	
rifabutina	2	1				2		3	1	2	2	2	3**	2	2
rifampicina	2	2				2		3	3	2	2	3	3	3	3

Tipo de interacción: 1.- Interacción sin relevancia clínica; 2.- Potencial interacción que puede justificar cambio de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia, toxicidad) (ver tabla 2); 3.- Asociación contraindicada o no recomendada. Los espacios en blanco indican que no existe información disponible. Abreviaturas: ABC: abacavir, ADV: adefovir, APV: amprenavir, AZT: zidovudina, DLV: delavirdina, ddI: didanosina; ddC: zalcitabina, d4T: estavudina, EFV: efavirenz; IDV: indinavir; IP: inhibidores de la proteasa; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos; ITIANs: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.; INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, NFV: nelfinavir, NVP: nevirapina, RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; 3TC: lamivudina

*Efecto inhibitor sobre el CYP3A4: ritonavir > indinavir, amprenavir > nelfinavir, delavirdina > saquinavir.

**Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda podría construir una alternativa.

Tabla 1.
Interacciones de los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad con los fármacos antituberculosos⁸⁻²⁵

Interacciones de carácter farmacocinético

Interacciones a nivel de absorción

Las modificaciones en la absorción de un fármaco pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso variará la $C_{máx}$ (concentración plasmática máxima o "pico" alcanzada por el fármaco) y será importante si se busca un efecto rápido del fármaco o bien si el fármaco tiene una semivida muy corta. En el segundo caso se modificará la concentración del fármaco en estado de equilibrio²⁶.

Las interacciones a nivel de absorción gastrointestinal pueden tener diferentes causas, que se describen a continuación, y habitualmente se pueden prevenir separando adecuadamente las administraciones de ambos fármacos.

Cambios en el pH del contenido gastrointestinal

Una serie de fármacos utilizados en el tratamiento del VIH y enfermedades asociadas requieren medio ácido para su absorción: delavirdine, ddC, indinavir, ketoconazol, itraconazol, dapsona, etambutol, isoniacida, rifampicina, pirimetamina y trimetoprim^{9,27-29}. Estos fármacos verán empeo-

rada su absorción en presencia de fármacos que incrementen el pH gástrico o en pacientes con aclorhidria, frecuente en la enfermedad por VIH. Por este motivo, está contraindicada por ej. la asociación de delavirdine con antihistamínicos-H₂ e inhibidores de la bomba de protones. En los casos en que se requiera un antifúngico, fluconazol supone una alternativa terapéutica eficaz pues su absorción no se modifica con los cambios de pH del contenido gastrointestinal^{8,9,22}. El ddI suele provocar muchas interacciones a nivel de absorción por la presencia de un tampón alcalino en su formulación, por lo que será necesario espaciar su administración junto con algunos fármacos antituberculosos como etambutol, isoniacida o rifampicina u otros antirretrovirales como indinavir y delavirdina. Se recomienda administrar estos fármacos como mínimo 1 hora antes del ddI ó antiácidos²². Dapsona, ddC, itraconazol y ketoconazol deben administrarse 2h antes del ddI ó antiácidos²³. Los antiácidos reducen un 36% la absorción de rifampicina¹ y la C_{max} y el área bajo la curva de etambutol en un 28% y un 10%, respectivamente⁷.

Ketoconazol puede reducir la absorción de rifampicina, reduciendo sus concentraciones plasmáticas en un 50%, lo que podría provocar un fallo del tratamiento antituberculoso. Para evitar esta interacción sería necesario espaciar la administración de ambos fármacos unas 12 horas^{3,30}.

ARV	MED	Ajuste ARV	Ajuste MED	Descripción de la interacción
abacavir (ABC)	isoniacida			Posible aumento del ABC de ambos fármacos.
abacavir (ABC)	rifabutina			Posible reducción Cp abacavir.
abacavir (ABC)	rifampicina			Posible reducción Cp abacavir.
adefovir (ADV)	estreptomina			Precaución por ser ambos nefrotóxicos
amprenavir (APV)	rifabutina		150 mg c/24h.	-14% ABC amprenavir. +200% ABC de rifabutina.
amprenavir (APV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
delavirdina (DLV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
didanosina (ddl)	ciprofloxacino	E	E	Administrar ciprofloxacino 2h antes de ddl
didanosina (ddl)	isoniacida	E	E	Administrar isoniacida 2h antes de ddl
didanosina (ddl)	ofloxacino	E	E	Administrar ofloxacino 2h antes de ddl
didanosina (ddl)	rifampicina	E	E	Reducción absorción rifampicina. Separar 2h.
efavirenz (EFV)	rifabutina		450 mg c/24h	-35% ABC rifabutina. Sin cambios ABC EFV.
efavirenz (EFV)	rifampicina	800 mg/día		-26% ABC EFV (tras sólo 1 semana de asociación). Sin cambios ABC rifampicina.
estavudina (D4T)	isoniacida			Puede incrementar el riesgo de neuropatía periférica.
indinavir (IDV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
indinavir (IDV)	rifabutina	1000 mg c/8h	150 mg c/24h	+204% ABC rifabutina. -32% ABC indinavir.
nelfinavir (NFV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
nelfinavir (NFV)	rifabutina	1000 mg c/8h	150 mg c/24h	-32% ABC nelfinavir. +207% ABC rifabutina.
ritonavir (RTV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
ritonavir (RTV)	rifampicina			-35% ABC ritonavir. Sin cambios ABC rifampicina (en 2 pacientes). Posible incremento de toxicidad hepática. Contraindicado por algunos autores. Asociar sólo en caso estrictamente necesario.
saquinavir (SQV)	etionamida			Etionamida se metaboliza a través del CYP3A4, por lo que podrían incrementarse sus Cp.
zalcitabina (ddC)	isoniacida	E	E	-40% ABC isoniacida. Separar 1 hora. Incremento del riesgo neuropatía periférica.
zidovudina (AZT)	rifabutina	I		-48% ABC AZT.
zidovudina (AZT)	rifampicina	I		-47% ABC AZT (el efecto desaparece a los 14 días de suspender rifampicina).

Abreviaturas: ARV: antirretroviral; MED: medicamento interaccionante;

Ajuste ARV: ajuste de dosis del antirretroviral; Ajuste MED: ajuste de dosis del medicamento interaccionante;

ABC: área bajo la curva; Cmax: concentración plasmática máxima (pico);

Cmin: concentración plasmática mínima (valle); Cp: concentraciones plasmáticas;

E: puede requerir un espaciado entre las tomas de ambos fármacos; I: puede requerir incremento de dosis;

S: puede requerir suspensión del fármaco.

*Tabla 2.
Tipo de interacción y ajuste de dosis, si se recomienda, de las asociaciones de fármacos que en la tabla 1 están puntuadas con un grado 2^{B-25}*

Efectos sobre el vaciamiento gástrico y la motilidad gastrointestinal

Estos pacientes pueden presentar un incremento de la motilidad gastrointestinal ya sea por la presencia de diarrea o inducida por fármacos como p. ej. metoclopramida³¹.

Fijación o quelación de fármacos formando complejos insolubles

Las quinolonas y tetraciclinas forman complejos con iones di-trivalentes (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+}) que reducen su absorción (reducción de más del 90% en el área bajo la curva -ABC- de ciprofloxacino) pudiendo provocar fallo terapéutico²². Por ello, se recomienda administrar las quinolonas/tetraciclinas 2h antes o

4h después de cualquier fármaco o alimento que contenga estos cationes (antiácidos, ddl, sucralfato, productos lácteos)²³.

Efectos de los alimentos

En algunos casos los alimentos ejercen un efecto desfavorable sobre la absorción y, en este caso, los fármacos deberán administrarse con el estómago vacío, mientras que en otros casos el fármaco ha de ser tomado con alimentos para lograr una adecuada absorción. En las tablas 3 y 4 se muestran las interacciones de los fármacos antirretrovirales y fármacos antituberculosos con los alimentos^{8,9,17,32,33}.

Isoniacida y rifampicina deben administrarse con el estómago vacío^{7,33,34} mientras que la biodisponibilidad

Fármaco antirretroviral	Descripción
Delavirdine	Puede tomarse con o sin alimentos.
Efavirenz	Puede tomarse con o sin alimentos, aunque se recomienda evitar los alimentos ricos en grasa porque pueden aumentar su absorción, incrementando el riesgo de toxicidad.
Nevirapina	Se puede administrar con o sin alimentos. (Al administrar nevirapina con un desayuno rico en grasas, el grado de absorción fue comparable al observado en condiciones de ayuno).
3TC	Puede tomarse con o sin alimentos. (Los alimentos prolongan la absorción de 3TC pero no varían su biodisponibilidad).
Abacavir	Puede tomarse con o sin alimentos.
AZT	Puede tomarse con o sin alimentos. (Los alimentos grasos pueden reducir la $\text{C}_{\text{máx}}$ un 50% pero ABC puede no verse afectado).
D4T	Puede tomarse con o sin alimentos.
ddC	Puede tomarse con o sin alimentos. (Los alimentos reducen un 39% $\text{C}_{\text{máx}}$ y ABC un 14% y duplican $\text{t}_{\text{máx}}$. Estos cambios no es de esperar que tengan relevancia clínica).
ddl	Debe administrarse media hora antes o 2 horas después de las comidas, con el estómago vacío. No administrar con zumos por la acidez. (Los alimentos reducen un 50% sus concentraciones plasmáticas debido a la degradación por secreciones ácidas postprandiales).
Amprenavir	Puede tomarse con o sin alimentos.
Indinavir	Tomar 1h antes o 2h después de las comidas; puede tomarse con leche desnatada, zumos, café o té o comida baja en grasas. Ingerir abundante líquido (>2 litros diarios).
Nelfinavir	Para una absorción óptima, nelfinavir debe ser tomado con alimentos
Ritonavir	Debe administrarse con alimentos para incrementar su absorción. Un estudio mostró que preparados nutricionales como Ensure, Advera y chocolate con leche no afectaron de manera significativa la biodisponibilidad oral de ritonavir en solución.
Saquinavir	Debe administrarse dentro de las 2 horas posteriores a comidas ricas en grasa (su biodisponibilidad se incrementa en un 1800%).
Zumo de pomelo	Indinavir Reducción del 26% en ABC indinavir. No requiere ajuste de dosis. Saquinavir Incremento C_p saquinavir. Efecto beneficioso

$\text{C}_{\text{máx}}$: concentración plasmática máxima. $\text{t}_{\text{máx}}$: tiempo necesario para alcanzar la $\text{C}_{\text{máx}}$.
ABC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas. C_p : concentración plasmática.

Tabla 3.
Interacción de los fármacos antirretrovirales con alimentos^{60,61,80}

de rifapentina mejora en presencia de alimentos^{7,35,36}. La biodisponibilidad de rifabutina, pirazinamida, etambutol y fluorquino-lonas se ve mínimamente afectada por la presencia de alimentos^{7,34,37-39}. Sin embargo, en el caso de las fluorquinolonas, es importante evitar su administración junto con alimentos lácteos que, por su elevado contenido en calcio, pueden reducir su absorción por la formación de complejos. Isoniazida es inestable en presencia de azúcares como glucosa y lactosa, por lo que debe evitarse su administración con bebidas o fármacos con elevado contenido en estos azúcares, como la zalcitabina. Las tomas de zalcitabina e isoniazida deben separarse como mínimo 1 hora⁷.

Transporte a través de la glicoproteína P

La glicoproteína P es un transportador de membrana con afinidad hacia una amplia variedad de substratos. Se halla en las células epiteliales del intestino, hígado y riñón, en los linfocitos CD4 y CD8 y en la barrera hematoencefálica. La expresión de la glicoproteína P produce una reducción en la absorción de los substratos y un incremento de su eliminación renal y biliar⁴⁰. Esta expresión pa-

rece que se incrementa al progresar la enfermedad por VIH^{7,41}. Los inhibidores de la proteasa muestran una elevada afinidad hacia la glicoproteína P, por lo que concentraciones elevadas de esta glicoproteína podrían limitar la distribución de estos fármacos a líquido cefalorraquídeo y linfocitos^{7,41}. La absorción de indinavir, nelfinavir y saquinavir y su paso a través de la barrera hematoencefálica fue mayor en ratones con déficit para la expresión de glicoproteína P. Según estos datos, mediante la administración de fármacos inhibidores de la glicoproteína P podrían incrementarse las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa⁴⁰. La rifampicina actúa como inductor incrementando la expresión de la glicoproteína P en las células intestinales por lo que, aparte de su interacción a nivel de metabolismo, podría reducir también la absorción de los inhibidores de la proteasa^{7,42}.

Por otro lado, los pacientes infectados por VIH pueden presentar malabsorción, cuyas principales causas son: enfermedades de la mucosa gastrointestinal (*Mycobacterium avium complex: MAC*), diarrea infecciosa (cryptosporidiasis o microsporidiasis), sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado por la hipo-aclorhidria, intolerancia a la lactosa, insufi-

Antituberculosos	Descripción
Ciprofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 2h antes ó 4h después de las comidas.
Etambutol	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. C _{máx} se reduce un 16%.
Isoniacida	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce un 57% en presencia de alimentos, especialmente los de elevado contenido en carbohidratos. Isoniacida puede inhibir la monoaminoxidasa por lo que no se recomienda su ingesta junto con alimentos de elevado contenido en tiramina ni tampoco con alcohol porque pueden producirse reacciones de tipo disulfiram y aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.
Levofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 2h antes ó 4h después de las comidas.
Ofloxacino	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo. Sin embargo, su absorción se reduce en presencia de alimentos con elevado contenido en calcio (lácteos) y otros iones, por lo que es preferible administrarla 2h antes ó 4h después de las comidas.
Paraaminosalicílico	Las bebidas ácidas o el yogur previenen su liberación en el estómago, reduciendo la incidencia de náuseas.
Pirazinamida	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.
Rifabutina	El efecto de los alimentos en la biodisponibilidad es mínimo.
Rifampicina	Debe administrarse con el estómago vacío, pues su absorción se reduce hasta en un 26% en presencia de alimentos.
Rifapentina	Su biodisponibilidad mejora en presencia de alimentos

Tabla 4.
Interacción de los fármacos antituberculosos con alimentos.^{7,17,61}

ciencia pancreática y atrofia de la mucosa secundaria a malnutrición calórico-proteica⁴³. Un bajo recuento de linfocitos CD4 también se ha relacionado con mayor probabilidad de malabsorción^{7,44}. Los antibióticos y la fenitoína pueden provocar en ocasiones malabsorción de otros fármacos y nutrientes⁹. Se ha visto que la absorción de algunos fármacos antituberculosos puede reducirse en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH⁷, alcanzándose unas concentraciones plasmáticas hasta un 70% menores a las de los controles sanos⁴⁵. Rifampicina y etambutol son los fármacos antituberculosos más propensos a la malabsorción en estos pacientes^{7,44-46}, mientras que rifabutin y rifapentina se absorben mejor^{7,35,47,48}. Isoniacida y pirazinamida se absorben bien en pacientes con VIH aunque su absorción se reduce en presencia de diarrea^{7,44,45}. La absorción de las fluorquinolonas no parece verse afectada en estos pacientes^{7,49}. Por otra parte, la presencia de malabsorción a un fármaco puede provocar niveles subterapéuticos de este fármaco y aumentar la probabilidad de desarrollar resistencias a otros fármacos administrados de forma simultánea en la terapia³.

En pacientes con infección por VIH, puede ser útil la monitorización de las concentraciones plasmáticas de fármacos antituberculosos, para descartar la presencia de malabsorción así como de interacciones medicamentosas³.

Interacciones a nivel de distribución

Las interacciones a nivel de distribución se producen por desplazamiento de la unión de fármacos a proteínas plasmáticas. Tienen interés para aquellos fármacos con una unión a proteínas plasmáticas superior al 90%²⁶. En general suelen carecer de relevancia a no ser que el fármaco que es desplazado tenga también inhibido su metabolismo o su eliminación renal esté disminuida. Esto sucede, p. ej. con ritonavir que debido a su elevada unión a proteínas es capaz de desplazar a otros fármacos como p. ej. saquinavir e inhibe su metabolismo⁴³.

Las principales proteínas a las que se unen los fármacos son la alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) y la albúmina. La alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) es una globulina de fase aguda a la que se suelen unir los fármacos de carácter básico. Los pacientes con SIDA tienen un aumento significativo de alfa-1-glicoproteína ácida (50-60%) con respecto a los individuos sanos⁵⁰. Los inhibidores de la proteasa presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas (>98%), principalmente a alfa-1-glicoproteína ácida⁴³. El grado de unión de indinavir es menor al del resto de

inhibidores de la proteasa, alrededor del 60%, por lo que es de esperar que no presente interacciones relevantes a este nivel. Ritonavir, saquinavir, nelfinavir y amprenavir a pesar de su elevada unión a proteínas plasmáticas, no ven comprometida su eficacia pues la fracción libre de fármaco supera la DI_{90} ⁴³. En cuanto a la albúmina, los pacientes VIH positivos suelen presentar hipoalbuminemia por la presencia de enfermedad hepática, síndrome nefrótico, enteropatía y malnutrición, por lo que los fármacos que se unen a ella como la fenitoína pueden presentar su fracción libre aumentada⁹.

Interacciones a nivel de metabolismo

El aclaramiento hepático de un fármaco viene determinado por el flujo sanguíneo hepático y por la capacidad del hígado para metabolizar este fármaco (aclaramiento hepático intrínseco). El aclaramiento hepático intrínseco depende de la afinidad del fármaco por el isoenzima hepático que lo metaboliza y de la concentración de este isoenzima en el hígado⁵¹. Para fármacos con aclaramiento intrínseco elevado, el factor limitante de su metabolismo es el flujo sanguíneo hepático y en este caso pequeños cambios en la concentración de los enzimas hepáticos tendrán mucha menos repercusión en el metabolismo que los cambios en el flujo sanguíneo. Este tipo de fármacos presentarán un efecto de primer paso hepático importante⁵². Por el contrario, los fármacos cuyo aclaramiento intrínseco es bajo se verán muy afectados por pequeños cambios en la concentración de los enzimas hepáticos. La mayoría de fármacos se encuentran en una situación intermedia y su metabolismo viene determinado por ambos factores⁵¹.

El metabolismo de los fármacos se produce en dos fases. La *fase I* engloba los procesos de oxidación, reducción e hidrólisis, mientras que en la *fase II* se producen los procesos de conjugación con ácido glucurónico, sulfato y glutatión, entre otros. El metabolismo tiene por objetivo inactivar el fármaco y convertirlo en metabolitos más hidrosolubles que sean fácilmente eliminables por la orina y la bilis⁵³.

Las reacciones de fase I de carácter oxidativo se llevan a cabo en el citocromo P-450, que forma parte del sistema oxidativo de los microsomas hepáticos. El citocromo P-450 es el mayor complejo enzimático hepático involucrado en el metabolismo de los fármacos. Está formado por una serie de familias (designadas por un número) de las cuales las que principalmente se encargan del metabolismo de los fármacos son CYP1, CYP2 y CYP3. Cada una

de estas familias engloba varias subfamilias (designadas por una letra p. ej. CYP3A). Cada subfamilia contiene diversos isoenzimas (designados por un número p. ej. CYP3A4) de los cuales los principales son el 1A2, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4^{43,51,52}. Algunos de estos isoenzimas presentan polimorfismo genético, de modo que pueden existir diferencias de hasta 10 veces en el aclaramiento de un determinado fármaco entre los individuos metabolizadores lentos y rápidos⁵². Estos isoenzimas pueden ser inducidos o inhibidos por fármacos que actúan como inductores o inhibidores enzimáticos, respectivamente (ver tabla 5)⁵²⁻⁵⁵. Como consecuencia se producirá una alteración en la concentración plasmática de los fármacos que son metabolizados a través de estas isoenzimas (substratos)²². Debe tenerse también en cuenta la posible alteración en la concentración de sus metabolitos, que pueden ser activos o tóxicos. Habitualmente, los fenómenos de inducción e inhibición enzimática son reversibles y se resuelven una vez suspendido el inductor o inhibidor⁷.

Como ya se ha comentado anteriormente, variaciones interindividuales pueden afectar el metabolismo. Un ejemplo es la acetilación, vía metabólica de fase II a través de la cual se elimina isoniacida. Existen individuos acetiladores rápidos (aprox. un 40% en Europa) y lentos. Aunque habitualmente tanto acetiladores rápidos como lentos responden de forma equivalente a un régimen antituberculoso estándar, en regímenes menos frecuentes, como la administración de isoniacida una vez por semana, los acetiladores rápidos pueden mostrar una menor respuesta al tratamiento³. La progresión de la enfermedad por VIH se ha asociado según algunos autores a un cambio de acetilador rápido a lento^{7,56}, aunque otros autores no han confirmado estos resultados^{7,57}. Por ello, el metabolismo de isoniacida podría verse reducido en los pacientes con VIH avanzado⁷. Por otra parte, los pacientes infectados por VIH suelen presentar alteraciones en la función hepática que dificultan el metabolismo. Las causas más frecuentes son la afectación hepática por los virus de la hepatitis B, C y delta, las infecciones oportunistas por micobacterias (*M. tuberculosis*, MAC), leishmanias y citomegalovirus, entre otras, y la hepatotoxicidad por medicamentos⁴³.

A continuación se detalla el comportamiento de los diferentes antirretrovirales y fármacos antituberculosos en las interacciones metabólicas, lo que hay que tener muy en cuenta, pues este tipo de interacción es la más frecuente con estos

tratamientos. Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos tienen pocas interacciones a nivel metabólico. AZT y abacavir se glucuronidan, por lo que pueden presentar interacciones a este nivel. 3TC, d4T y ddC se eliminan principalmente por vía renal, por lo que son poco susceptibles a padecer interacciones a nivel de metabolismo²³. En cuanto al ddI, la mayoría de sus interacciones son a nivel de absorción o farmacodinámicas. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y los inhibidores de la proteasa presentan un gran número de interacciones metabólicas. De entre los tuberculostáticos, las rifamicinas son las que más riesgo de interacción presentan. Cabe destacar que el metabolismo de muchos de los fármacos antituberculosos no ha sido estudiado a fondo, por lo que es difícil predecir posibles interacciones a este nivel con los fármacos antirretrovirales⁷.

Un factor muy importante a recordar es que ante cualquier interacción a nivel de metabolismo, es muy importante ajustar cuidadosamente la dosis y realizar un estrecho seguimiento clínico al iniciar o suspender el fármaco que produce la interacción.

Interacciones a nivel de citocromo P-450

Inducción del citocromo P-450

La inducción es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas para alcanzar el estado de equilibrio, pues se produce por un mecanismo de incremento de la transcripción del DNA a RNA-m que produce un incremento de la síntesis de proteínas²². Su duración se relaciona con la semivida del fármaco que actúa como inductor, p. ej. se prolongará más con fenobarbital, cuya semivida es larga, que con rifampicina, que tiene una semivida corta²⁶ (Debido a que rifampicina autoinduce su metabolismo, su semivida plasmática, que es de 2.3 a 5 horas al inicio del tratamiento, se reduce a 2-3 horas después de una administración continuada³). Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los substratos, con un potencial riesgo de fracaso terapéutico que debería corregirse con un aumento de la dosis del sustrato o retirando el inductor enzimático. Las rifamicinas (rifampicina>rifapentina> rifabutin)^{7,58,59}, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamacepina y la nevirapina son ejemplos de inductores enzimáticos (ver tablas 5 y 6).

Antirretrovirales inductores del citocromo P-450

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Nevirapina se comporta como inductor del CYP3A y del CYP2B6^{10,23}. Efavirenz, según datos *in vivo*, en general es un inductor del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y autoinduce su propio metabolismo. Sin embargo, estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos también han mostrado que efavirenz puede actuar como inhibidor del CYP2C9, 2C19 y 3A4⁶⁰.

Inhibidores de la proteasa

Aunque ritonavir actúa principalmente como inhibidor del metabolismo, como se comentará más adelante, también actúa como inductor del CYP1A2⁵¹, CYP2C9, CYP2C19⁶¹ y es capaz de autoinducir su propio metabolismo a nivel de CYP3A^{51,52}, por lo que después de 3-4 semanas de uso continuado, se reduce un 30% su ABC⁴³.

Las interacciones de los antirretrovirales con los fármacos antituberculosos se describen en el apartado correspondiente a los tuberculostáticos.

Fármacos antituberculosos inductores del citocromo P-450

Rifampicina

Si bien el efecto inductor de rifampicina puede observarse al cabo de pocos días tras el inicio del tratamiento¹, el efecto inductor máximo no se produce hasta los 9-12 días⁴³. Muchos de los fármacos comúnmente utilizados en clínica, ven reducidas sus concentraciones plasmáticas de forma relevante al asociarlos a rifampicina. Algunos de ellos son: acenocumarol, anticonceptivos orales, astemizol, atovaquona, carbamacepina, ciclosporina, claritromicina, clorpropamida, corticoides, dapsona, doxiciclina, fenitoína, fenobarbital, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, metadona, metronidazol, paracetamol, quinidina, teofilina, terfenadina, tolbutamida, verapamilo y warfarina^{1,3,62}. En el caso de los antifúngicos azólicos, fluconazol presenta una interacción menos relevante al resto, debido a que se elimina principalmente inalterado por vía renal. Sin embargo, algunos autores sugieren aumentar la dosis de fluconazol cuando éste se utiliza para tratar infecciones fúngicas en pacientes con tuberculosis que reciban rifampicina⁶².

En cuanto a la interacción de rifampicina con otros antituberculosos, no existe unanimidad respecto a la asociación entre rifampicina y paraamino-

salicílico. Se ha descrito desde ausencia de interacción hasta una reducción del ABC de rifampicina por adsorción a la bentonita que lleva el paraaminosalicílico como excipiente. Rifampicina no presenta interacción farmacocinética relevante con pirazinamida ni con isoniacida⁶².

En las tablas 1 y 2 pueden observarse las interacciones de las rifamicinas con antirretrovirales. Rifampicina interacciona de forma importante con los inhibidores de la proteasa, cuya actividad antiviral parece estrechamente relacionada con sus concentraciones plasmáticas (especialmente con la concentración plasmática mínima)⁷. Estos fármacos son sustratos del CYP3A4 y al combinarlos con inductores de este enzima como la rifampicina pueden ver significativamente reducidas sus concentraciones plasmáticas comprometiendo su eficacia terapéutica y facilitando la aparición de resistencias⁷ (ver tabla 5). Rifampicina reduce 35% el ABC de ritonavir, un 81% el ABC de amprenavir, un 89% el ABC de indinavir, un 82% el ABC de nelfinavir y un 80% el ABC de saquinavir. Por ello, la asociación entre rifampicina e inhibidores de la proteasa está contraindicada a excepción de ritonavir, que puede asociarse con rifampicina en caso necesario, aunque puede aumentar la incidencia de hepatotoxicidad⁶¹. Con saquinavir, la interacción tiene una especial relevancia por la baja biodisponibilidad de este fármaco²². Al asociar saquinavir en cápsulas de gelatina blanda con rifampicina sus concentraciones plasmáticas se redujeron en un 70%, por lo que esta asociación está igualmente contraindicada⁶³. Sin embargo, parece que el uso de ritonavir podría permitir la asociación de saquinavir con rifampicina, según los resultados de Veldkamp et al. en dos pacientes. Uno de ellos fue tratado con saquinavir/ritonavir (400/400 mg cada 12 horas), junto con 600 mg al día de rifampicina y el segundo recibió saquinavir/ritonavir (1000/100 mg cada 12 horas), junto con 450 mg al día de rifampicina. Tras un mes de tratamiento, las concentraciones plasmáticas de saquinavir y ritonavir no fueron subterapéuticas a pesar del efecto inductor metabólico de rifampicina. Las concentraciones plasmáticas de rifampicina permanecieron dentro del margen terapéutico (8-24 mg/l)⁶⁴.

Está contraindicada la administración de rifampicina junto con los no nucleósidos delavirdina y nevirapina, por riesgo de ineficacia terapéutica de estos antirretrovirales⁶¹. Las concentraciones de nevirapina y delavirdina se reducen un 37% y un 80%, respectivamente, al asociarlos a rifampicina^{61,65}. Algunos autores recomiendan aumentar la dosis de nevirapina

Familia	Subfamilia	Enzima	Substratos	Inductores	Inhibidores
CYP1	A	1/2	Cafeína	Fenitoína	Cimetidina
			Clozapina	Fenobarbital	Diltiazem
			Imipramina	Omeprazol	Eritromicina
			¿Nelfinavir?	Rifampicina	Fluvoxamina
			Paracetamol	Ritonavir	Isoniazida
			Tacrina	Humo del tabaco	Ketoconazol
			Teofilina	Ahumados	Quinolonas
			R-Warfarina		Zumo de pomelo
CYP2	A	6	Nicotina	Fenobarbital	Antifúngicos imidazólicos
					Cotrimoxazol
					Metoxaleno
					Pilocarpina
					Sulfadiacina
	B	6	Ciclofosfamida, Efavirenz, Nevirapina	Nevirapina	
	C	8/9/10	AINEs (Diclofenaco, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno, Piroxicam)	Carbamacepina	Amiodarona
				Cotrimoxazol	Fenitoína
			Dapsona	Fenobarbital	Cimetidina
			Fenitoína	Rifampicina	Cotrimoxazol
			Tolbutamida		Delavirdina
			S-Warfarina		Fenilbutazona
			Nelfinavir		Fluconazol
					Fluvastatina
					Isoniazida
					Ritonavir
					Metronidazol
		19	Diazepam		Delavirdina
			Metadona		Fluconazol
			Nelfinavir		Fluoxetina
			Omeprazol		Fluvoxamina
			Proguanil		Omeprazol
					Tranilcipromina
	D	6	<i>Antidepresivos tricíclicos</i> (Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina, Nortriptilina)	¿?	Cimetidina
			<i>Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina</i> (Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina)		Fluoxetina
			<i>Antiarrítmicos clase I</i> (Encainida, Flecainida, Mexiletina, Propafenona)		Haloperidol
			<i>B-bloqueantes</i> (Metoprolol, Propranolol, Timolol)		Paroxetina
			<i>Neurolépticos</i> (Clozapina, Flufenazina, Haloperidol, Perfenazina, Risperidona, Tioridazina)		Propafenona
			<i>Opiáceos</i> (Codeína, Dextrometorfano)		Quinidina
			<i>Otros:</i> Astemizol, Extasis, Fenformina, Metoxianfetamina, Delavirdina, Nelfinavir, Nevirapina, Ritonavir.		Ritonavir
					Tioridazina
	E	1	Etanol, ¿Nelfinavir? , Paracetamol	Etanol	Cimetidina
				Isoniazida	Isoniazida
					Ketoconazol
CYP3	A	3,4,5	Antagonistas del calcio (Diltiazem, Felodipino, Nifedipina, Verapamilo)		
			Antiarrítmicos (Amiodarona, Lidocaína, Quinidina)		
			Anticonceptivos		
			Antifúngicos imidazólicos (itraconazol, ketoconazol)		
			Antihistamínicos (Astemizol, Loratadina,		

Tabla 5. Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los substratos sobre los que éstos actúan⁶¹. (continua)

Familia	Subfamilia	Enzima	Substratos	Inductores	Inhibidores
CYP3	A	3, 4, 5	Benzodiacepinas (Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam) Carbamacepina Cisaprida Citostáticos (Alcaloides de la vinca, Tamoxifeno, Taxol) Corticosteroides (Ethinilestradiol, Cortisol, Testosterona) Dapsona INNTI, Inhibidores de la proteasa Inmunosupresores (Ciclosporina A, Tacrolimus) Lovastatina Macrólidos Opiáceos (Codeína, Dextrometorfano, Metadona) Sildenafil (Viagra ®)	Carbamacepina Rifampicina Fenobarbital Fenitoína Rifabutina Dexametasona Nevirapina	Antifúngicos imidazólicos Cimetidina Delavirdina Efavirenz Fluoxamina Isoniazida Diltiazem Verapamil Eritromicina Fluoxetina Inh. Proteasa Nefazodona Zum de pomelo

Aparecen en negrita los fármacos antirretrovirales. AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. INNTI: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos: nevirapina, delavirdina y efavirenz; Inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir y amprenavir.

Tabla 5.
Principales familias y subfamilias de isoenzimas del citocromo P450, los inductores e inhibidores enzimáticos y los substratos sobre los que éstos actúan⁶¹.
(continuación)

a 300 mg cada 12 horas cuando se combina con rifampicina, sin embargo no existen datos de seguridad con esta asociación^{1,61,66}. Sí pueden combinarse rifampicina y efavirenz. En un estudio en 12 voluntarios sanos que recibieron dosis estándar de efavirenz, tras 7 días de asociación con rifampicina

(600 mg/día) se redujo un 26% el ABC de efavirenz (cabe destacar que el efecto inductor máximo de rifampicina puede tardar más en aparecer), por lo que se recomienda aumentar la dosis de efavirenz a 800 mg al día^{1,60,61,67}.

Los inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos producen poca alteración en las concentraciones de rifampicina debido a que rifampicina no es un sustrato del citocromo P450 aunque sea un potente inductor del mismo^{7,68}.

Es frecuente que los pacientes infectados por VIH reciban cotrimoxazol como profilaxis. Rifampicina redujo en un 63% el ABC de trimetoprim y en un 23% la de sulfametoxazol en 8 pacientes VIH+ que fueron tratados con 600 mg al día de rifampicina y 1 comprimido al día de cotrimoxazol (800 mg sulfametoxazol /160 mg trimetoprim)⁶⁹.

Rifapentina

No se recomienda la asociación de rifapentina con indinavir, ni probablemente con el resto de inhibidores de la proteasa. Rifapentina (600 mg dos veces por semana) redujo en un 70% el ABC de indinavir (800

mg cada 8 horas). Indinavir no alteró la farmacocinética de rifapentina¹⁷.

Rifabutina

Rifabutina es más fácil de manejar que rifampicina en pacientes que deban recibir terapia antirretroviral (ver tablas 1 y 2) y los estudios a corto plazo comparando rifampicina y rifabutina en el tratamiento de la tuberculosis han mostrado la equivalencia entre ambos fármacos^{6,70,71}. Al asociar rifabutina con amprenavir, nelfinavir e indinavir se recomienda aumentar la dosis de nelfinavir e indinavir a 1000 mg cada 8 horas por el aumento de su metabolismo que provoca la rifabutina, mientras que amprenavir no requiere ajuste de dosis. En el caso de nelfinavir, el que se requiera aumentar la dosis no está tan claro, pues presenta metabolitos virológicamente activos, por lo que una reducción en las concentraciones de nelfinavir no implicaría forzosamente una reducción de la eficacia antiviral^{7,72}. La dosis de rifabutina debe reducirse a 150 mg al día debido a la inhibición de su metabolismo que producen estos inhibidores de la proteasa.

Saquinavir en cápsulas de gelatina dura no se puede administrar conjuntamente con rifabutina⁶¹ ya que sus concentraciones plasmáticas se reducen a un 40%. Saquinavir en cápsulas de gelatina blanda podría constituir una alternativa, aunque los datos farmacocinéticos y la experiencia clínica son limitados¹⁶. Otra posibilidad sería la combinación de saquinavir (ya sea en cápsulas duras o blandas) con ritonavir cuando se deba asociar a rifabutina. En este caso la dosis de rifabutina se reducirá a 150 mg dos

ó tres veces por semana¹⁶. Ritonavir aumenta el ABC de rifabutin a 4 veces, por lo que, al igual que en el caso anterior, deberá reducirse la dosis de rifabutin a 150 mg dos ó tres veces por semana¹⁶.

Cuando se quiere iniciar terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa en un paciente tratado con rifampicina deben transcurrir al menos tres semanas tras suspender la rifampicina antes de iniciar los inhibidores de la proteasa para que desaparezca el efecto inductor metabólico de rifampicina. La rifampicina será sustituida por rifabutin a mitad de dosis¹.

Efavirenz reduce un 35% el área bajo la curva de rifabutin por lo que se recomienda aumentar la dosis de rifabutin a 450 mg al día, mientras que rifabutin no altera las concentraciones de efavirenz¹. Nevirapina puede asociarse a rifabutin de forma segura sin que se requiera ningún ajuste de dosis ya que rifabutin sólo causó un ligero incremento en el aclaramiento de nevirapina sin producir cambios significativos en su ABC⁷³. Al igual que con rifampicina, la asociación de delavirdina con rifabutin está también contraindicada por riesgo de ineficacia terapéutica de delavirdina^{61,74}.

Aunque no se han realizado estudios específicos, es poco probable que las rifamicinas presenten interacciones relevantes a nivel de metabolismo con los análogos de nucleósidos debido a que éstos no se metabolizan a través del citocromo P450⁷.

Inhibición del citocromo P-450

La inhibición es un proceso inmediato y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor, pues se produce mayoritariamente a través de un mecanismo competitivo entre el inhibidor y el sustrato por el enzima. Otro factor que puede afectar al grado de inhibición es el horario de administración del inhibidor en relación al fármaco que es inhibido⁷. Los fármacos inhibidores aumentarán la concentración de los sustratos, pudiendo incrementar su toxicidad. Ello será principalmente importante en el caso de que los sustratos sean fármacos con un estrecho margen terapéutico o se alcancen niveles plasmáticos muy elevados del sustrato. En estos casos puede ser necesario reducir la dosis o suprimir el sustrato y buscar un tratamiento alternativo. En este contexto es necesario tener en cuenta el uso de drogas o fármacos ilegales como el éxtasis, que en asociación a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente. Los principales inhibidores enzimáticos son: inhibidores de la proteasa y delavirdina (ritonavir>indinavir=amprenavir>nelfinavir,

delavirdina>saquinavir)⁷, antifúngicos azólicos (especialmente ketoconazol, siendo fluconazol el menos inhibidor²², macrólidos (azitromicina tiene menor riesgo de interacción por su menor efecto inhibitorio¹⁵), quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim⁹. El efecto inhibitorio máximo se alcanza una vez transcurridas 5 semividas del fármaco que actúa como inhibidor. (Para los inhibidores de la proteasa, el efecto inhibitorio máximo suele manifestarse a las 24-48 horas de iniciada su administración)⁴³.

Antirretrovirales inhibidores del citocromo P-450

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Delavirdine es un inhibidor del CYP3A4, 2C9 y 2C19¹⁰. Aunque efavirenz, según datos *in vivo*, en general es un inductor del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos también han mostrado que puede actuar como inhibidor del CYP2C9, 2C19 y 3A4⁶⁰.

Inhibidores de la proteasa

Ritonavir se comporta como inhibidor de los siguientes citocromos: CYP 3A4 > 2D6^{23,51} > 2C9^{23,27} y como inductor del CYP1A2⁵¹, CYP2C9, CYP2C19⁶¹ y de la glucuronidación (ver apartado Inducción de la glucuronidación)⁵¹. Nelfinavir es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2 pero es poco probable que una interacción a nivel de estos últimos tenga significación clínica. Nelfinavir, al igual que ritonavir, actúa como inductor de la glucuronidación (ver apartado Inducción de la glucuronidación)^{10,20}. Indinavir, saquinavir y amprenavir son inhibidores del CYP 3A4^{10,12}.

Al asociar rifabutin con amprenavir, nelfinavir e indinavir se recomienda reducir la dosis de rifabutin a 150 mg al día debido a la inhibición que producen estos inhibidores de la proteasa sobre el metabolismo de rifabutin, con riesgo de aumento de toxicidad (artralgias, uveitis, leucopenia y coloración de la piel)^{7,75}. Se recomienda asimismo incrementar la dosis de nelfinavir e indinavir a 1000 mg cada 8 horas⁶¹. Como ya se ha comentado anteriormente, está contraindicado asociar rifabutin a saquinavir en cápsulas de gelatina dura como único inhibidor de la proteasa. Probablemente pueda asociarse rifabutin a saquinavir cápsulas blandas (ver apartado Fármacos antituberculosos inductores del citocromo P-450. Rifabutin). Ritonavir aumenta el ABC de rifabutin 4 veces y la de su metabolito desacetilrifabutin 35 veces. El incremento en las

concentraciones del metabolito puede contribuir al aumento de toxicidad por rifabutin⁵. Algunos autores sugieren que, en caso necesario, podrían asociarse estos fármacos reduciendo la dosis de rifabutin a 150 mg dos o tres veces por semana^{7,76,77}.

Etionamida se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, por lo que los inhibidores de la proteasa podrían inhibir su metabolismo y aumentar sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad^{7,61}.

En base a su metabolismo, no es de esperar que existan interacciones entre los inhibidores de la proteasa e isoniácida, pirazinamida, etambutol, paraaminosalicílico, quinolonas y aminoglicósidos⁷.

El zumo de pomelo se comporta como inhibidor e incrementa los niveles de saquinavir por lo que algunos autores recomiendan tomar zumo de pomelo antes y 1-2h después de la ingesta de saquinavir²³.

En general, los fármacos que se excretan principalmente por vía renal (IECA, atenolol, nadolol, cetirizina, entre otros)⁵² o cuyo metabolismo he-

pático sea principalmente por glucuronidación (loracepam, metoclopramida y ác. valproico son algunos ejemplos) se podrán asociar de un modo seguro a inhibidores de la proteasa, mientras que aquellos que se metabolizan principalmente vía CYP3A tendrán mayor riesgo de interacción⁵¹. Por tanto, en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa deberían evitarse en especial los fármacos con un estrecho margen terapéutico o aquellos que puedan provocar reacciones potencialmente peligrosas como algunos antiarrítmicos, benzodiazepinas, antihistamínicos no sedantes, derivados de la ergotamina y antiepilépticos, entre otros.

Fármacos antituberculosos inhibidores del citocromo P-450

Isoniácida puede aumentar el ABC de fenitoína, carbamacepina y warfarina por inhibición de su metabolismo¹.

Otros inhibidores del citocromo P-450

La combinación de fluconazol (y potencialmente otros antifúngicos azólicos) junto con rifabutin incrementa en un 80% el ABC de rifabutin debido

Familia	Subfamilias	Substratos	Inductores	Inhibidores
UDPGT	UDPGT1 UDPGT2	AINEs ^a Amitriptilina Atovaquone Benzodiazepinas ^c Betabloqueantes ^d Clofibrato Cloranfenicol Codeína Difenoxilato Etinilestradiol Lamotrigina Morfina Naloxona Paracetamol Propofol Teofilina Valproato Zidovudina	Fenobarbital Nelfinavir Rifampicina Rifabutin Ritonavir y potencialmente otros inductores.	AINEs ^a Antihistamínicos-H2 ^b Benzodiazepinas ^c Clofibrato Codeína Fenitoína Fluconazol Interferon beta Morfina Probenecid Valproato

^a Acido acetilsalicílico, diflunisal, fenoprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno.

^b Cimetidina, ranitidina, famotidina.

^c Lorazepam, oxazepam, temazepam.

^d Alprenolol, oxprenolol.

Como el ritonavir y en menor medida el nelfinavir inhiben varias subfamilias del citocromo P450 y la oxidación es un paso previo al de la glucuronoconjugación, en algunos substratos como la amitriptilina o los betabloqueantes pueden incrementarse las concentraciones plasmáticas al predominar el efecto inhibitor sobre el citocromo P450 sobre el efecto inductor de la glucuronoconjugación.

Tabla 6. Principales familias y subfamilias de las UDP-glucuroniltransferasas (UDPGT), inductores e inhibidores enzimáticos y substratos sobre los que éstos actúan⁶¹

al efecto inhibidor enzimático de fluconazol. Si bien esta asociación ha mostrado una reducción de los episodios de bacteremia por MAI, también podría incrementar el riesgo de uveítis asociada a rifabutina^{1,22}.

Interacciones a nivel de glucuroconjugación

Inducción de la glucuroconjugación

Ritonavir y nelfinavir actúan como inductores de la glucuroconjugación. Los inductores del citocromo P450 como las rifamicinas pueden actuar también como inductores a este nivel (ver tabla 6)^{10,12-14,17,53}. Se producirá una reducción en la concentración de sustratos, pudiendo reducirse la eficacia terapéutica. Zidovudina se glucuronida y sus concentraciones plasmáticas se reducen al asociarla a rifampicina⁷⁸ o rifabutina⁷⁹, aunque estas interacciones no parece que tengan relevancia clínica⁷. Abacavir también se metaboliza parcialmente por glucuronidación, por lo que, teóricamente, las rifamicinas podrían reducir sus concentraciones plasmáticas⁷.

Inhibición de la glucuroconjugación

La inhibición se produce por un mecanismo competitivo, por lo que muchos fármacos que sufren glucuronidación pueden reducir la glucuronidación de otros. AZT y abacavir se glucuronidan por lo que pueden interactuar con otros fármacos que se eliminan por esta vía, aunque AZT presenta fundamentalmente interacciones farmacodinámicas. Al asociar isoniacida con abacavir, teóricamente podría aumentar el área bajo la curva de ambos fármacos por inhibición de la UDP-glucuronil-transferasa y la alcoholdehidrogenasa⁸⁰.

Interacciones a nivel de eliminación renal

No se han descrito hasta la actualidad interacciones farmacocinéticas relevantes a nivel de eliminación renal entre antirretrovirales y fármacos antituberculosos⁷.

Interacciones de carácter farmacodinámico

Las alteraciones farmacodinámicas se producen cuando existe un efecto aditivo o sinérgico a nivel de actividad o toxicidad en ausencia de alteración en

las concentraciones plasmáticas²². Se describen a continuación las principales interacciones farmacodinámicas por potenciación de la toxicidad.

Toxicidad hematológica

AZT es el antirretroviral más susceptible de producir alteraciones hematológicas. Cuando se combina AZT con ganciclovir hasta un 80% de pacientes presentan alteraciones hematológicas^{9,17} que requieren ajuste de dosis o suspensión de AZT o la adición de factores estimulantes de colonias de granulocitos^{22,23}. Algunos fármacos que reciben estos pacientes pueden producir anemia por déficit de ácido fólico, como cotrimoxazol, dapsona, pirimetamina, sulfadiacina, trimetrexate y fenitoína. Otros fármacos con riesgo de toxicidad hematológica son interferon alfa, citostáticos, y primaquina^{9,22}.

Antoniskis et al. compararon en un estudio prospectivo la toxicidad hematológica de la combinación de zidovudina con fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida)(n=24) versus zidovudina sola (n=24). La dosis media de zidovudina administrada era aproximadamente de 500 mg/día y la duración del tratamiento era de unos 10 meses en ambos grupos. La frecuencia de leucopenia y granulocitopenia fue similar en ambos grupos, pero existieron diferencias significativas en cuanto a la aparición de anemia grave (<9.5 g/dl), que padecieron un 50% de los pacientes tratados con fármacos antituberculosos más zidovudina y un 17% de los que sólo recibieron zidovudina. Sin embargo, los autores atribuyen esta mayor frecuencia de anemia a un nivel basal más bajo de hemoglobina en el grupo de pacientes tratados con fármacos antituberculosos más zidovudina, ya que la reducción absoluta en la cifra de hemoglobina fue similar en ambos grupos (2.0 versus 1.6 g/dl)⁸¹.

Toxicidad neurológica

Neuropatía periférica

La propia infección por VIH puede producir alteraciones neurológicas. Adicionalmente, muchos de los fármacos utilizados para el tratamiento del VIH y enfermedades asociadas se han asociado a la aparición de neuropatía periférica: ddC, d4T, ddl, 3TC, cisplatino, dapsona, disulfiram, etambutol, etionamida, foscarnet, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoína, pentamidina, ribavirina y vincristina^{8,9,23,27}. Asociaciones entre estos fármacos, como p. ej. isoniacida con estavudina, didanosina ó zalcitabina podrían incrementar el riesgo de

neuropatía periférica^{1,61}.

Neurotoxicidad central

Imipenem, foscarnet y quinolonas se han relacionado con la aparición de convulsiones¹⁷. También las interacciones que incrementan los niveles de antiepilépticos se asocian con manifestaciones neurológicas (ataxia, nistagmo, etc.)⁹.

Toxicidad renal

Los fármacos más nefrotóxicos utilizados en estos pacientes son aciclovir, adefovir, aminoglicósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina y vancomicina^{9,61}.

Cidofovir se administra asociado a probenecid, que puede reducir el aclaramiento renal de rifabutina, aumentando su toxicidad. Lo mismo puede suceder con foscarnet¹. La interacción entre pirazinamida y probenecid es mutua y clínicamente relevante. Pirazinamida reduce el metabolismo de probenecid aumentando su semivida plasmática, mientras que probenecid reduce la excreción renal de pirazinamida¹.

Los fármacos que se eliminan mayoritariamente por vía renal como etambutol, ofloxacino y paraaminosalicílico deben ser administrados con precaución junto a fármacos nefrotóxicos que puedan reducir su eliminación e incrementar su toxicidad. Adefovir debe asociarse con precaución con otros nefrotóxicos^{1,3,61}.

Hepatotoxicidad

Los fármacos que pueden producir hepatotoxicidad con mayor frecuencia en este tipo de pacientes son tuberculostáticos, paracetamol, antifúngicos azólicos, disulfiram y fenitoína además del riesgo asociado a los propios antirretrovirales. Debe considerarse también el riesgo adicional asociado al enolismo⁹.

La administración de rifampicina puede producir hepatotoxicidad, particularmente en ancianos, enfermos con enfermedad hepática crónica, enolismo o un pobre estado nutricional. Aunque es común un ligero aumento de transaminasas, la aparición de ictericia o hepatitis es poco frecuente (<0.6% de los pacientes)³. Algunas publicaciones han mostrado una incidencia inaceptable de hepatotoxicidad (del 4.5 al 15%) al asociar rifampicina con etionamida y protionamida en pacientes con lepra, por lo que se recomienda una monitorización periódica de la fun-

ción hepática en los pacientes que reciban esta asociación⁶².

La hepatotoxicidad por isoniacida es más común cuanto mayor es la edad. Así, en los individuos mayores de 50 años, la incidencia es de hasta un 3%. Se cree que es causada por el metabolito de isoniacida diacetilhidracina. No parece que existan diferencias entre los individuos acetiladores rápidos y lentos en cuanto a la incidencia de hepatotoxicidad³. Otros factores adicionales que pueden incrementar el riesgo de hepatotoxicidad por isoniacida son el enolismo y la infección por el virus de la hepatitis C¹. Aunque isoniacida y rifampicina no presentan una interacción farmacocinética significativa⁶², un metaanálisis mostró que, en estudios con más de 300 pacientes, esta combinación producía hepatotoxicidad en un 3.2 a 6.5% de los pacientes³. En pacientes tratados con isoniacida y rifampicina que presentan hepatotoxicidad, un patrón de colestasis con incremento de la fosfatasa alcalina sugiere que el agente causal es rifampicina, mientras que un aumento de transaminasas puede ser causado tanto por isoniacida como por rifampicina o por la combinación de ambos⁸².

La hepatotoxicidad por pirazinamida es menos frecuente cuando ésta se utiliza en períodos cortos (25 a 35 mg/kg/día durante 2 meses).

Es importante recordar a los pacientes que deben informar a su médico de todos los fármacos que están recibiendo para evitar posibles interacciones y que la toma de medicamentos sin un control médico puede resultar perjudicial para su salud.

Asimismo, debe tenerse en cuenta que la ausencia de datos sobre una interacción concreta no implica que ésta no se produzca^{22,23} y que los datos obtenidos *in vitro* suelen predecir el tipo de interacción de forma cualitativa pero son menos fiables con respecto a su cuantificación²⁶.

Bibliografía

1. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999;13:435-45.
2. Pulido F, Peña JM. Tuberculosis e infección por el VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH* 1998. Madrid: Doyma, 1998;135-163.
3. Douglas JG, McLeod MJ. Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(2):127-146.

4. Schluger NW. Issues in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:130-35.
5. Tuset M, Miro JM, Codina C, Martínez E, García F, Mallolas J, Gatell JM, Ribas J. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM (Editores). *Guía Práctica del SIDA Clínica, diagnóstico y tratamiento* 5ª Edición. Barcelona: Masson, 1998: 595-666
6. Sundaram V, Driver CR, Munsiff SS. Tuberculosis treatment practices in the era of protease inhibitors: a provider survey. *AIDS* 1999;13:149-50.
7. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;28:419-30.
8. Taburet AM, Singlas E. Drug interactions with antiviral drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996;30:385-401.
9. García B, Barnés MT, Gómez J, Bermejo T, Torrecilla A. Interacciones medicamentosas en pacientes con infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm Hosp*. 1996;20:207-224.
10. Fichas técnicas de: zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, nevirapina, delavirdine, saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir.
11. Interacciones medicamentosas de los fármacos antirretrovirales extraídas de las comunicaciones presentadas a los siguientes Congresos Internacionales de SIDA e Infecciones: XI International Conference on AIDS. Vancouver, 1996. IDSA 35th Annual Meeting. San Francisco, 1997; 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, 1996; 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, 1997; 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1998; 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Hamburg, 1997; 36th ICAAC. San Francisco, 1996, 37th ICAAC. Toronto, Canada, 1997; 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, 1999; 38th ICAAC. San Diego, California, 1998; 6th CROI. Chicago, 1999; 39th ICAAC. San Francisco, 1999; 7th CROI. San Francisco, 2000
12. Coleman R, Holtzer C. HIV therapy -drug interactions. http://hivinsite.ucsf.edu/topics/research_advances/2098.339b.html
13. Anónimo: <http://www.hiv.net/hiv/english/index.htm>
14. Flexner C, Piscitelli SC. The clinical management of HIV/AIDS drug-drug interactions: <http://www.healthcg.com/hiv/treatment/interactions>
15. Amsden GW. Macrolides versus azalides: a drug interaction update. *Ann Pharmacother*. 1995;29: 906-917.
16. CDC. Update 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* 2000;49:185-189
17. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, (Eds.). Drugdex® Systems. Micromedex Inc., Englewood, Colorado, 1998.
18. Anónimo. Medicamentos para la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *The Medical Letter* (Ed Esp) 1998;20:5-10.
19. Anónimo. Protease inhibitor drug interactions. London: Mediscript Ltd, 1997.
20. Lee B. Drug interactions and toxicities in patients with AIDS. En: Sande MA, Volberding PA, editores. *The Medical Management of AIDS*. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1997:125-141.
21. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Drug interactions with zidovudine. *AIDS*. 1993; 7:445-460.
22. Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, and Masur H. Drug Interactions in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 1996;23: 685-693.
23. Sahai J. Risks and synergies from drug interactions. *AIDS*. 1996; 10(suppl 1): S21-S25.
24. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, editores. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy*. Dallas: Antimicrobial Therapy Inc, 1997.
25. Perry C, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation. A review of its use in patients with HIV infection. *Drugs* 1998; 55(3): 461-486.
26. De Cos M.A. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, SA. 1997:165-176.
27. Cabarcos A., Martínez JM, Lorenzo V y Barrio E. Interacciones medicamentosas y su manejo en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana. *An. Med. Interna* (Madrid) 1998;15:157-162.
28. Heylen R, Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients. *Genitourinarian Med* 1996; 72(4):237-246.
29. Heylen R, Miller R. Adverse effects and drug interactions of medications commonly used in the treatment of adult HIV positive patients: Part 2. *Genitourin Med* 1997;73:5-11.
30. Englehard D, Stutman HR, Marks MI. Interaction of ketoconazole with rifampicin and isoniazid. *N Engl J Med* 1984;311:1681-3.
31. Rizack M., editor. Compendio de Interacciones Adversas de Medicamentos. *The Medical Letter*. L' Hospitalet de Ll.: Prous, 1996.

32. De Juana Velasco P, Criado Illana MT. Interacciones de los fármacos con los alimentos. *Farmacéutico Hospitales*. 1997;79:38-45.
33. Roca M, Masso J, Codina C, Ribas J, Isamat E. *Guía de administración de medicamentos*. Servicio de Farmacia Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona: Consulta, S.A, 1992.
34. Zent C, Smith P. Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide. *Tubercle Lung Dis* 1995;76:109-13.
35. Owens RC Jr, Keung AC, Gardner S, et al. Pharmacokinetic and food effect evaluation of rifapentine in subjects seropositive for the human immunodeficiency virus [abstract nº A-2]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:1.
36. Chan SL, Yew WW, Porter JHD, et al. Comparison of Chinese and Western rifapentines and improvement by prior taking of various meals. *Int J Antimicrob Agents* 1994;3:267-74.
37. Narang PK, Lewis RC, Bianchine JR. Rifabutin absorption in humans: relative bioavailability and food effect. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:335-41.
38. Peloquin CA, Bulpitt AE, Jaresko GS, Jelliffe RW, Nix DE. Effect of food and antiacids on the pharmacokinetics (PK) of ethambutol (EMB) and pyrazinamide (PZA) [abstract nº A-3]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:1.
39. Lederberger B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:350-2.
40. Kim RB, Fromm MF, Wandel C, Leake B, Wood AJJ, Roden DM, Wilkinson R. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Invest* 1998;101:289-94.
41. Andreato A, Aggarwal S, Gollapudi S, Wien D, Tsuruo T, Gupta S. Abnormal expression of a 170-kilodalton P-glycoprotein encoded by MDR1 gene, a metabolically active efflux pump, in CD4+ and CD8+ T cells from patients with human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS Res Hum Retrovirus* 1996;12:1457-62.
42. Schuetz EG, Beck WT, Schuetz JD, et al. Modulators and substrates for P-glycoprotein and cytochrome P450A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. *Mol Pharmacol* 1996;49:311-8.
43. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32(3):194-209.
44. Sahai J, Galliciano K, Swick L, et al. Reduced plasma concentrations of antituberculous drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1997;127:289-93.
45. Peloquin CA, Nitta AT, Burman WJ, et al. Low antituberculosis drug concentrations in patients with AIDS. *Ann Pharmacother* 1996;30:919-25.
46. Gordon SM, Horsburgh CR Jr, Peloquin CA, et al. Low serum levels of oral antimycobacterial agents with disseminated *Mycobacterium avium* complex disease. *J Infect Dis* 1993;168:1559-62.
47. Colborn D, Lewis R, Narang P. HIV disease severity does not influence rifabutin absorption [abstract nº A-42]. In: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1994:39.
48. Gatti G, Papa P, Torre D, et al. Population pharmacokinetic analysis of rifabutin in HIV-infected patients [abstract nº A-10]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997:2.
49. Owens RC, Pate KB, Benevicius MA, Quintiliani R, Nightingale CH, Nicolau DP. Oral bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1508-11.
50. Bryant M, Getman D, Smidt M et al. SC-52151, a novel inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2229-2234.
51. Gerber J. Drug interactions with HIV protease inhibitors. *Improving the management of HIV disease* 1996;4:20-23.
52. Bertz R, Granneman G. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(3):210-258.
53. Del Arco C. Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, SA. 1997:73-85.
54. Gascon MP, Dayer P. Metabolismo hepático de los fármacos y de las toxinas. En: Rodés J, Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, editores. *Tratado de Hepatología Clínica*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas SA. 1993:293-306.
55. Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995;29:619-624.
56. O'Neil WM, Gilfix BM, DiGirolamo A, Tsoukas CM, Wainer IW. N-Acetylation among HIV positive and AIDS patients: when is fast, fast and slow, slow? *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:261-71.
57. Kaufmann GR, Wenk M, Taeschner W, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphism in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:62-7.
58. Li AP, Reith MK, Rasmussen A, et al. Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure-activity relationship in cytochrome P450 induction potential of

- xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine, and rifabutin. *Chem Biol Interact* 1997;107:17-30.
59. Perucca E, Grimaldi R, Frigo GM, Sardi A, Monig H, Ohnhaus EE. Comparative effects of rifabutin and rifampicin on hepatic microsomal enzyme activity in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:595-9.
 60. Efavirenz (Sustiva®). Ficha técnica. Laboratorios DuPont Pharma. 1999.
 61. Tuset M, Miró JM, Codina C. Interacciones medicamentosas de interés en la terapia del VIH. En: González J, Moreno S, Rubio R, editores. *Infección por VIH* 1998. Madrid: Doyma, 1998;281-354.
 62. Venkatesan K. Pharmacokinetic drug interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet* 1992;22:47-65.
 63. Jorga K, Buss NE. Pharmacokinetic (PK) Drug Interaction with Saquinavir Soft Gelatin Capsule. Abst#339. 39th ICAAC San Francisco, California, 1999.
 64. Veldkamp AI, Hoetelmans RMW, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Abst#832. 7th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Lisboa, Portugal, 1999.
 65. Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, Freimuth WW, Aksentijevich S, Piergies AA. Pharmacokinetic study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. *Antiviral Res* 1997;35:53-63.
 66. Robinson P, Lamson M, Gigliotti M, Myers M. Pharmacokinetic (PK) interaction between nevirapine (NVP) and rifampin (RMP). Abst#60623. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998.
 67. Benedek I, Joshi A, Fiske WD, White SJ, Stevenson D, Bawerjee G, Kornhauser DM. Pharmacokinetic interaction between efavirenz (EFV) and rifampin (RIF) in healthy volunteers. Abst#42280. 12th World AIDS Conference. Geneva, 1998.
 68. Acocella G. Clinical pharmacokinetics of rifampin. *Clin Pharmacokinet* 1978;3:108-27.
 69. Ribera E, Pou L, Fernandez-Sola T, Campos P, Ocaña I, Vidal E, Pahissa A, Pascual C. Rifampicin reduces serum concentrations of trimethoprim and sulfamethoxazole in HIV-infected patients. Abst#337. 39th ICAAC. San Francisco, California, 1999.
 70. González-Montaner LJ, Natal S, Youngchaiyud P, et al. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. *Tubercle Lung Dis* 1994;75:341-347.
 71. Schwander S, Rüscher-Gerdes S, Mateega A, et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1995; 76:210-218.
 72. Zang K, Wu E, Patick A et al. Plasma metabolites of nelfinavir, a potent HIV protease inhibitor in HIV-positive patients: quantification by LC-MS/MS and antiviral activities. Abst# 128. 6th European International Society for Study of Xenobiotics Meeting. Gottenberg, Sweden, 1997.
 73. Maldonado S, Lamson M, Gigliotti M, Pav JW, Robinson P. Pharmacokinetic (PK) Interaction between Nevirapine (NVP) and Rifabutin (RFB). Abst#341. 39th ICAAC. San Francisco, California, 1999.
 74. Cox SR, Herman BD, Batta DH, Carel BJ, Carberry PA. Delavirdine and rifabutin: pharmacokinetic evaluation in HIV-1 patients with concentration-targeting of delavirdine [abstract n° 344]. In: Program and abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1998:144.
 75. Sun E, Health-Chiozzi M, Cameron DW, et al. Concurrent ritonavir and rifabutin increases risk of rifabutin-associated adverse events [abstract N° MoB171]. In: Programs and abstracts of the XI International Conference on AIDS. Vancouver: XI International Conference on AIDS Society, 1996:18.
 76. Cato A, Cavanaugh J, Shi H, Hsu A, Leonard J, Granneman GR. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:414-21.
 77. Benson CA. Critical drug interactions with agents used for prophylaxis and treatment of *Mycobacterium avium* complex infection. *Am J Med* 1997;102:32-6.
 78. Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, Beijnen JH. Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine. *Antimicrob Agents chemother* 1993;37:1426-1431.
 79. Narang P, Nightingale S, Manzone C, Colborn D, Wynne B, Li R, et al. Does rifabutin (RIF) affect zidovudine (ZDV) disposition in HIV(+) patients?., abstr. PoB 388. 8th International Conference on AIDS 1992. Congrex Holland BV, Amsterdam.
 80. Abacavir (Ziagen®). Ficha técnica. Laboratorios Glaxo. 1999.
 81. Antoniskis D, Easley AC, Espina BM, Davidson PT, Barnes PF. Combined toxicity of zidovudine and antituberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:430-434.
 82. Ormerod LP, Skinner C, Wales J. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs. *Thorax* 1996;51:111-3.