

Interacciones que pueden comprometer la respuesta al tratamiento antirretroviral

Montse Tuset Creus^a, L. Fernando López Cortés^b, Ismael Escobar Rodríguez^c, Esteban Ribera Pascuet^d, F. Galo Peralta Fernández^e,
por el Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA)

^aServicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. España. ^bHospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. ^cHospital 12 de Octubre. Madrid. España. ^dHospital de la Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^eHospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

En este artículo se revisan las principales interacciones de los antirretrovirales con fármacos de otras familias que pueden comprometer la eficacia virológica. Tanto los inhibidores de la proteasa como los no nucleósidos presentan un elevado metabolismo hepático, por lo que los fármacos que actúan como inductores enzimáticos pueden reducir sus concentraciones plasmáticas. Los principales inductores son los antiepilépticos carbamacepina, fenitoína, fenobarbital; los antituberculosos rifampicina y rifabutin; los propios antirretrovirales nevirapina y efavirenz y algunos productos naturales, como la hierba de San Juan (*Hypericum*). Otro tipo de interacciones afecta a la absorción, y destaca la que se produce entre atazanavir y antiácidos, antihistamínicos H2 e inhibidores de la bomba de protones. La mayoría de estas interacciones se puede prevenir evitando la asociación o ajustando las dosis adecuadamente. Dada la elevada variabilidad interindividual, en algunos casos puede ser útil el seguimiento de las concentraciones plasmáticas.

Palabras clave: Interacciones. Tratamiento antirretroviral. Virus de la inmunodeficiencia humana. Fracaso virológico. Farmacocinética. Citocromo P-450.

Interactions that can compromise response to antiretroviral therapy

The present article reviews the main interactions of antiretroviral drugs with those from other families that can compromise virological efficacy. Both protease and non-nucleoside inhibitors are mainly metabolized in the liver and consequently drugs that act as enzyme inducers can reduce plasma levels of these antiretroviral agents. The main inducers are the antiepileptic drugs carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital, the tuberculostatic agents, rifampicin and rifabutin, the antiretroviral agents nevirapine and efavirenz, and some

natural products such as St. John's wort (*Hypericum*). Another type of interaction affects drug absorption. Notable among these is that produced between atazanavir and antacids H2-antihistamines and protein pump inhibitors. Most of these interactions can be prevented by avoiding the association or by adequately adjusting the dosage. Given that there is wide interindividual variability, monitoring plasma levels can be useful in some individuals.

Key words: Interactions. Antiretroviral therapy. HIV. Virological failure. Pharmacokinetics. Cytochrome P450.

Introducción

Los antirretrovirales son fármacos con un gran número de interacciones, especialmente de tipo farmacocinético, que en numerosas ocasiones pueden tener importancia clínica. Estas interacciones pueden afectar tanto a los fármacos que se administran en combinación con los antirretrovirales como a ellos mismos. En este artículo se revisan las principales interacciones de antirretrovirales con fármacos de otras familias que pueden aumentar el riesgo de fracaso virológico del tratamiento antirretroviral, mientras que no se abordarán las interacciones que puedan presentar distintos antirretrovirales al combinarlos entre sí^{1,2}.

Los inhibidores de la proteasa (IP) y los no nucleósidos presentan mayor riesgo, por su metabolismo por las enzimas del citocromo P-450. El efavirenz (EFV) y la nevirapina (NVP) se metabolizan a través de las isoenzimas CYP3A4 y 2B6 de este citocromo^{3,4}. El amprenavir⁵ (y su profármaco fosamprenavir⁶), el atazanavir (ATV)⁷, el indinavir (IDV)⁸, el lopinavir (LPV)⁹ y el saquinavir (SQV)^{10,11} son sustratos de CYP3A4 y el ritonavir (RTV)¹² de CYP3A4 > CYP2D6. El nelfinavir¹³ es sustrato de CYP3A4 > 2C19, 2D6 y posiblemente 2C9 y 2E1. Los fármacos que pueden actuar como inductores de estas isoenzimas podrían reducir las concentraciones de estos antirretrovirales. Los principales inductores son los antiepilépticos carbamacepina (CBZ), fenitoína y fenobarbital; los antituberculosos rifampicina y rifabutin; así como los propios antirretrovirales NVP y EFV. Algunos productos naturales, como la hierba de San Juan (*Hypericum*), han demostrado también un efecto inductor importante.

La enfuvirtida ha demostrado un bajo riesgo de interacciones metabólicas¹⁴. De entre los análogos de los nucleósidos, tan sólo el abacavir¹⁵ y la zidovudina (AZT)¹⁶, que son

Correspondencia: Dra. M. Tuset Creus.
Servicio de Farmacia (Esc 8b sótano).
Hospital Clínic de Barcelona.
Villaruel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: mtuset@clinic.ub.es

metabolizados por glucuronidación, podrían ver reducidas sus concentraciones plasmáticas en presencia de inductores de ésta, como la rifampicina, el fenobarbital y la fenitoína. Las concentraciones de abacavir y AZT se reducen también en presencia del tipranavir (TPV). Las consecuencias clínicas no han sido establecidas, por lo que no se recomienda el uso de estos análogos en combinación con el TPV a menos que no haya otras alternativas disponibles¹⁷.

Se ha demostrado que algunos antirretrovirales son también sustratos de transportadores celulares, como la glucoproteína P, y que las sustancias que pueden alterar el funcionamiento de estos transportadores podrían alterar la absorción y distribución por el organismo, como, por ejemplo, el acceso al sistema nervioso central, aunque sobre este tipo de interacción existe menos información¹⁸.

Si bien la mayoría de interacciones afecta al metabolismo de los fármacos, también son importantes las que alteran su absorción, ya sea por la posible administración con o sin alimentos o por la administración junto con otros fármacos que puedan alterar el pH gastrointestinal. En general, cuando sea posible, es preferible administrar los fármacos antirretrovirales junto con alimentos para mejorar la tolerancia digestiva. Sin embargo, algunos requieren precauciones especiales. El IDV no potenciado con RTV debe administrarse una hora antes o 2 h después de las comidas, aunque puede tomarse con leche desnatada, zumos, café o té o comida ligera en grasas⁸. El fosamprenavir en comprimidos puede tomarse con o sin alimentos, mientras que la solución oral debe tomarse en ayunas⁶. El EFV suele administrarse por la noche para reducir sus efectos adversos neurológicos y en ayunas, ya que las comidas ricas en grasa aumentan un 50% su absorción y ello podría disminuir la tolerabilidad³; sin embargo, algunos pacientes lo toleran bien junto con la cena y ello facilita la posología y puede mejorar la adherencia. Los análogos de los nucleósidos y el tenofovir pueden tomarse con o sin alimentos, a excepción de la didanosina¹⁹. La didanosina en cápsulas de liberación entérica debe administrarse 2 h después de comer y no se debe ingerir ningún otro alimento hasta después de otras 1,5 h (los alimentos reducen un 20-25% sus concentraciones plasmáticas y un 23% las de su metabolito activo intracelular dideoxiadenosina trifosfato (ddA-TP))¹⁹. Sin embargo, los datos indican que habitualmente un elevado porcentaje de los pacientes toma las cápsulas entéricas junto con alimentos. Ello podría facilitar la adherencia y no parece tener una repercusión negativa en la eficacia del tratamiento antirretroviral²⁰.

Antiácidos, antihistamínicos H2 e inhibidores de la bomba de protones

Antiácidos

Existen algunas interacciones de interés con estos fármacos. Aunque no se han realizado estudios específicos con todos los IP, en general, éstos se absorben mejor en medio ácido y, por precaución, se recomienda que si deben administrarse antiácidos, los IP se administren como mínimo una hora antes o 2 h después de los antiácidos. Por ejemplo, en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de antiácido (Malos[®]) redujo un 25-29% el área bajo la curva (ABC), C_{max} y C_{12h} de una dosis única de

tipranavir/ritonavir (TPV/r_{tv})²¹. La administración de una dosis única de Maalox[®] simultáneamente con 1.400 mg de fosamprenavir redujo el ABC y la C_{max} del IP un 18 y un 35%, respectivamente, con un ligero incremento de la C_{min} (14%). No cabe esperar que estos cambios tengan consecuencias clínicas, por lo que pueden administrarse de forma simultánea²². La administración de antiácidos no parece modificar los parámetros farmacocinéticos de LPV/r_{tv} y SQV/r_{tv}^{9,10}.

Antihistamínicos H2 o inhibidores de la bomba de protones

Fosamprenavir puede administrarse conjuntamente con antihistamínicos e inhibidores de la bomba de protones (IBP). Su administración simultánea con 20 mg/24 h de esomeprazol²³ o con una separación de 12 h con 20 mg/24 h de omeprazol²⁴ no modificó significativamente los parámetros farmacocinéticos de FPV. Tampoco se ha observado interacción importante entre los IBP y otros IP como LPV/r_{tv}, NFV, SQV o TMC 114¹. Con el TPV no hay estudios específicos, pero es probable que puedan afectar su absorción. Como precaución, se recomienda administrar el antirretroviral 1-2 h antes del gastroprotector¹⁷.

Sin duda, el fármaco que puede verse más afectado por este tipo de interacción es el ATV. Su absorción se reduce de forma importante cuando el pH intragástrico aumenta por encima de 4 y justamente éste es el objetivo que se persigue con la administración de los IBP⁴. El aumento de pH producido por los antihistamínicos H2 es menor y de menor duración. En voluntarios sanos, se ha observado que el pH vuelve a los valores basales unas 10 h después de la administración de 40 mg/12 h de famotidina (momento adecuado para la toma de ATV ± RTV), mientras que con 40 mg/24 h de omeprazol el pH se mantenía por encima de 4 durante la mayor parte del intervalo terapéutico²⁵.

En general, ATV o ATV potenciado con dosis bajas de ritonavir (ATV/r_{tv}) pueden administrarse con antihistamínicos H2 (estudio realizado con famotidina)²⁶; sin embargo, se recomienda administrar el antirretroviral 2 h antes de la dosis de antihistamínico H2 o 10 h después de ésta (según la ficha técnica americana, ATV/r_{tv} incluso podría administrarse conjuntamente con antihistamínicos H2 en pacientes sin tratamiento previo, debiendo mantenerse el intervalo en pacientes con mutaciones que confieren resistencia a IP)⁷.

La posible administración del ATV con los IBP ha generado bastante controversia en los últimos meses y, por lo tanto, se comentará más detalladamente. Esta interacción puede tener consecuencias clínicas, ya que el uso de IBP en pacientes tratados con IP es frecuente. Entre el 20 y el 38% de los pacientes refiere haber utilizado IBP en algún momento durante el tratamiento con ATV²⁷. La solubilidad de ATV se reduce a medida que aumenta el pH. Estudios en voluntarios sanos han demostrado que la administración de omeprazol reduce de forma importante (> 75%) los valores plasmáticos de ATV, aun en presencia de RTV, por lo que no se recomienda esta combinación. El aumento de dosis de ATV/r_{tv} a 400/100 mg/24 h no permite contrarrestar esta interacción ni tampoco la ingesta junto con una bebida de cola²⁸. Con lansoprazol, en voluntarios sanos se han observado reducciones todavía mayores (94%) con el empleo de ATV 400 mg/24 h no potenciado²⁹. En contraposición, han aparecido diversas publicaciones que indican

ausencia de interacción en algunos pacientes³⁰⁻³⁴. En la tabla 1 se revisan las principales publicaciones sobre este tema.

Se acepta un intervalo terapéutico para la C_{min} de ATV entre 0,150 y 0,850 µg/ml³⁵ (los pacientes con mutaciones a IP podrían requerir unas C_{min} entre 0,774 y 0,850 µg/ml³⁵⁻³⁷). Dado que las concentraciones de ATV que se alcanzan con 400 mg/24 h no potenciado son muy justas³⁸, en ningún caso debería utilizarse en combinación con IBP. El estudio de Tomilo et al²⁹ pone de manifiesto este hecho, ya que 60 mg de lansoprazol redujeron un 94% el ABC de una dosis única de 400 mg de ATV.

No parece que dosis únicas de 20 mg de omeprazol separadas 12 h del antirretroviral puedan tener una repercusión negativa en los valores de ATV cuando se emplea potenciado con RTV, según observaron Lubber et al²⁴ en voluntarios sanos. La polémica se centra en el posible uso de dosis múltiples de IBP en pacientes tratados con ATV/rtv (tabla 1). Mientras que Khanlou et al^{37,39} no recomiendan esta asociación, otros autores^{30,40-43}, entre ellos Guiard-Schmid et al³⁰ defienden su posible uso en algunos pacientes (tabla 1).

Con 20 mg/24 h de omeprazol (en lugar de 40 mg) y ATV/rtv en dosis múltiples, ambos espaciados 12 h, Lubber et al²⁴ observaron en voluntarios sanos una interacción menos importante. El ABC y la C_{min} de ATV se redujeron un 27%; sin embargo, 4 de los 19 voluntarios (21%) presentaron reducciones de más del 50% en estos parámetros.

En conclusión, los estudios coinciden en el hecho de que hay una amplia variabilidad interindividual en los valores de ATV alcanzados. La alteración del pH producida por los IBP es más profunda y duradera que con los antihistamínicos H₂ y su magnitud depende de la dosis de IBP administrada. Si bien en algunos pacientes no se produce la interacción, en otros sí y, a priori, no es posible predecir en cuáles, por lo que se recomienda evitar la asociación. Si ésta fuera imprescindible, se utilizará siempre ATV potenciado con RTV con un espaciamiento máximo del IBP (ATV/rtv 2 h antes de la dosis de IBP) y se deberían poder monitorizar las concentraciones plasmáticas de ATV para asegurar una C_{min} adecuada.

A continuación, se revisan las interacciones con los principales grupos de inductores enzimáticos que podrían reducir las concentraciones de los antirretrovirales: antiepilépticos, antituberculosos y algunos productos naturales.

Antiepilépticos

En general, el riesgo de fracaso del tratamiento antirretroviral puede aumentar con algunos antiepilépticos, en especial carbamacepina y fenitoína, que son inductores enzimáticos potentes. A su vez, es posible que se modifiquen las concentraciones de los antiepilépticos (toxicidad o ineficacia), por lo que se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de ambos tipos de fármacos.

Se ha descrito un caso de fracaso virológico en un varón de 48 años tratado con AZT + lamivudina (3TC) + IDV (800 mg/8 h) con ARN-VIH plasmático indetectable que, tras iniciar tratamiento con CBZ a dosis bajas (200 mg/día) para una neuralgia postherpética, presentó una reducción en las concentraciones plasmáticas de IDV, elevación de la carga viral y aparición de resistencias a 3TC y probablemente a AZT⁴⁴.

Se han observado asimismo interacciones bidireccionales entre LPV/rtv y fenitoína^{45,46} y entre EFV y CBZ⁴⁷ (CBZ 400 mg/24 h), con reducciones de aproximadamente el 30% tanto de los valores plasmáticos de antirretroviral como de antiepiléptico. Estas interacciones podrían llegar a ser clínicamente significativas.

Lim et al⁴⁵ realizaron un estudio farmacocinético en 24 voluntarios sanos para evaluar la interacción entre LPV/rtv y fenitoína. Los voluntarios recibieron durante 22 días 400/100 mg/12 h de LPV/rtv + 300 mg de fenitoína/24 h. Los valores de ABC y C_{min} de LPV se redujeron un 33 y un 46%, los de RTV un 28 y un 47% y los de fenitoína un 31 y un 34%, respectivamente. Es probable que el mecanismo sea una inducción de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 por parte de LPV/rtv, con aumento del aclaramiento plasmático de fenitoína. A su vez, fenitoína induce el CYP3A4, por lo que aumenta el aclaramiento de LPV. En otro estudio se observó una elevada incidencia de toxicidad hepática⁴⁶. Se recomienda realizar el seguimiento de las concentraciones de fenitoína y, si es posible, también de LPV.

En voluntarios, Kaul et al⁴⁷ observaron una interacción significativa entre EFV y CBZ con reducción en el ABC, C_{max} y C_{min} de EFV del 36, 21 y 47%, respectivamente, en presencia de CBZ. Los valores de ABC, C_{max} y C_{min} de CBZ se redujeron un 27, 20 y 35%, respectivamente, en presencia de EFV. No se pueden establecer recomendaciones sobre el ajuste de dosis, ya que las dosis de CBZ evaluadas eran bajas (400 mg) y no hay datos con dosis mayores. Dado que es posible que esta interacción tenga consecuencias clínicas, los autores⁴⁷ recomiendan valorar otras alternativas terapéuticas. En cambio, Burman y Orr⁴⁸ describieron un caso de toxicidad por CBZ en un paciente tratado con CBZ en combinación con EFV y RTV. Existen otros casos descritos de toxicidad por CBZ en pacientes tratados con RTV^{49,50}.

Robertson et al⁵¹ describieron en un paciente una potencial interacción entre EFV y fenitoína. Se observó una reducción de las concentraciones plasmáticas de EFV y un aumento de los valores de fenitoína. Según los autores, la reducción en las concentraciones de EFV se explicaría por el efecto inductor de fenitoína en el CYP 3A4 y 2B6, y el aumento en los valores de fenitoína se explicaría por el efecto inhibidor de EFV en CYP2C9 y CYP2C19 (causantes del metabolismo de fenitoína), efecto que se ha observado *in vitro*. Se recomienda monitorizar las concentraciones de fenitoína y, si es posible, también de los de EFV.

Normalmente se recomienda, si es posible, elegir antiepilépticos con menor riesgo de interacción, como el ácido valproico y la lamotrigina (porque se metabolizan por glucuronidación) o gabapentina y vigabatrina (que se eliminan principalmente por vía renal). Sin embargo, el estudio de Van der Lee et al⁵² en voluntarios sanos demostró una interacción importante entre lamotrigina y LPV/rtv, con reducción de los valores plasmáticos de lamotrigina. Según la magnitud de esta interacción, se requería duplicar la dosis de lamotrigina.

Sheehan et al⁵³ describieron también un caso de potencial interacción entre ácido valproico y LPV/rtv, con reducción del 48% en las concentraciones de valproico (250 mg/8 h) al añadir LPV/rtv. Las concentraciones plasmáticas de LPV/rtv no se modificaron. Sin embargo, se trata de un solo caso y en un estudio previo realizado por DiCenzo et

TABLA 1. Estudios que han evaluado la interacción entre ATV o ATV/rtv y los inhibidores de la bomba de protones

Población estudio	Diseño	N	ATV ATV/rtv	Fármaco	Dosis (mg)
Estudios que recomiendan evitar el uso de IBP por haberse detectado interacción importante con ATV					
Voluntarios sanos	Aleatorizado abierto	48	ATV/rtv	Omeprazol	40
Voluntarios sanos	Abierto cruzado	19	ATV/rtv	Omeprazol	20
Voluntarios sanos	Abierto cruzado	10	ATV 400 mg (DU)	Lansoprazol	60
VIH+	No aleatorizado	15 20	Ambos	IBP Anti-H2	
VIH+	Caso clínico	1	ATV/r	Esomeprazol	
Estudios que apoyan el uso de IBP con ATV potenciado con RTV					
VIH+	Prospectivo abierto	92 (13 sin tratamiento previo)	ATV/rtv	IBP (13) ^e No IBP (79)	
VIH+	Prospectivo no aleatorizado	220		IBP (26); 10 lo dejaron No IBP(194)	
VIH+ ^e	Prospectivo no aleatorizado	14	ATV (6) ATV/rtv(8)	IBP (10) anti-H2 (3) ddI (1) ^f	
VIH+ ^e	Retrospectivo	76	ATV/rtv	IBP (10) ^g Sin (66)	
VIH+	Caso clínico	1	ATV/rtv	Omeprazol	20
VIH+	Caso clínico	1	ATV/rtv	Lansoprazol	30 mg/12 h

ABC: área bajo la curva; ATV: atazanavir; CV: carga viral; ddi: didanosina; DU: dosis única; FPV: fosampenavir; IBP: inhibidor de la bomba de protones; PK: farmacocinéticos; RTV: ritonavir; TDF: tenofovir disoproxil fumarato; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aMedia ± DE.

^bValores medios de C_{min}. Los pacientes recibían ATV o ATV/rtv: la media fue de 0,59 µg/ml en los pacientes tratados con ATV y de 0,99 en los que recibieron ATV/rtv.

^cIBP: omeprazol (10; 9 tomaban 20 mg/24 h y uno 40 mg/24 h) y rabeprazol (3; todos ellos tomaban 20 mg/24 h). Excepto uno, todos tomaban los IBP por la tarde.

Admin. IBP respecto a ATV	↓ABC ATV	↓Cmin ATV	Valores Cmin ATV (con frente a sin IBP) en µg/ml	Autor y referencia bibliográfica	Comentarios
12 h antes	76%	78%		Agarwala et al ²⁸	El aumento a ATV/rtv 400/100 mg/24 h no compensó la interacción. La ingesta de una bebida de cola tampoco
12 h antes			0,79 (0,22-1,85) frente a 1,08 (0,44-2,76)	Luber et al ²⁴	Se investigó la repercusión de dosis únicas o dosis múltiples de IBP. Dosis únicas no alteraron la PK de ATV. Sin embargo, con dosis múltiples, 25% tuvieron reducciones > 50% en Cmin y ABC ATV
Juntos	94%		0,13 ± 0,19 frente a 3,2 ± 1,7 ^a	Tomilo et al ²⁹	Los voluntarios recibieron una dosis única de 400 mg de ATV en la primera fase y en la segunda fase 2 dosis de 60 mg lansoprazol separadas 24 h y junto con la última 400 mg ATV
			0,65 ^b 1,12 ^b	Khanlou et al ^{37,39}	6/15 (40%) Cmin < 0,27 (5/6 con RTV) 4/20 Cmin baja (2/4 con RTV). Se excluyó a los pacientes no cumplidores a través de entrevista
				Kiser et al ⁴¹	Paciente de 65 años en el que se observó una importante reducción de valores de ATV
			0,551 (0,203-1,976) ^d frente a 0,469 (0,065-1,944)	Guiard-Schmid et al ^{30,40}	Un subgrupo de pacientes recibía TDF: 4/13 (31%) pacientes con IBP y 25/79 (32%) pacientes sin IBP. En este subgrupo, las Cmin de ATV ^d fueron de 0,554 (0,230-1,976) frente a 0,481 (0,065-1,944), respectivamente. En 3 pacientes que suspendieron el IBP no se modificaron las Cmin de ATV a los 2-14 días tras la suspensión
			< 150 (2) 150-800 (9) > 800 (2)	Guessant et al ³¹	De los 26 que tomaban IBP 15 continuaron, 10 los dejaron y hubo una pérdida de seguimiento. En 13/15 que continuaron se determinaron valores ATV (véase Cmin). A los 2 meses 8 seguían con IBP con buena eficacia virológica y valores adecuados de ATV
				Antoniou et al ³²	Buena eficacia virológica a las 16 semanas. Siete pacientes con CV indetectable permanecieron igual. De los otros 7 con CV detectable, 1 abandono, 5 indetectables y 1 con un pequeño aumento de CV (+ 0,13 log) que persistió al suspender omeprazol
				Furtek et al ³³	De los 10 pacientes que recibieron IBP, 4 no habían recibido tratamiento previo con IP y 9 recibían TDF. La media de duración del tratamiento con IBP fue de 22 semanas. No hubo diferencias de eficacia virológica en ambos grupos: 90 frente a 83% con CV < 500 copias/ml
Juntos ^h				Chan-Tack et al ³⁴	Paciente afroamericano de 50 años, que mantuvo eficacia virológica a las 12 semanas. Sin embargo, se le cambió el tratamiento por precaución
			0,400 y 0,790 (ambas con IBP)	Kosel et al ⁴²	Paciente de 40 años, ampliamente pretratado. Recibía también tenofovir. Los parámetros PK de ATV fueron adecuados y mantuvo eficacia virológica. ABC ATV 46910 ng* ^h /ml (dentro de los márgenes obtenidos con ATV/r + TDF sin IBP)

^aValores expresados como mediana y rango.^cSeguimiento virológico.^fIBP: lansoprazol 30 mg/24 h (4), omeprazol 20 mg/24 h (2), pantoprazol 40 mg/24 h (3), esomeprazol 20 mg/24h (1); anti-H2: ranitidina 150 mg/24 h (3); antiácidos: Videx en comprimidos tamponados (1).^gIBP: rabeprazol 20 mg/24 h (8); rabeprazol 40 mg/24 h (1) y omeprazol 20 mg/día (1).^hEl paciente tomó el ATV repartido en 2 tomas de 150 c/12 h y tomó el omeprazol junto con la dosis de ATV de la mañana.

al⁵⁴ no se había observado interacción importante entre ambos fármacos. Este estudio tenía por objetivo evaluar el efecto de la administración de ácido valproico en los valores plasmáticos de EFV y LPV/rvt en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se compararon las concentraciones de EFV (n = 11) y LPV/rvt (n = 8) antes y después de la administración de ácido valproico (250 mg/12 h durante 7 días). También se compararon las concentraciones de ácido valproico predosis y 8 h postdosis con las obtenidas en 11 pacientes que recibieron ácido valproico junto con ARV distintos a EFV o LPV/rvt (IDV, APV, NVP, NFV o sólo análogos). No se observaron cambios significativos en las concentraciones de ácido valproico ni en las de EFV.

Es probable que el mecanismo de las 2 interacciones anteriores sea una inducción de la glucuronidación de lamotrigina y, tal vez también de ácido valproico por parte de RTV, reduciendo las concentraciones plasmáticas de estos antiepilépticos, con el consiguiente riesgo de pérdida de

efectividad. Por lo tanto, no se puede descartar que estas interacciones pudieran ser, hipotéticamente, extensibles a todos los esquemas de tratamiento antirretroviral que lleven RTV como potenciador, aunque no existen datos al respecto.

Antituberculosos

En la tabla 2 se indican los ajustes de dosis recomendados cuando se emplean rifampicina o rifabutin en combinación con IP o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos. A menudo se requieren ajustes de dosis, por lo que cuando se utilizan estas combinaciones es fundamental asegurar un buen cumplimiento del tratamiento. De no ser así, podría aparecer toxicidad por el antirretroviral o resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* a rifamicinas. Es por ello que se prefiere administrar tratamiento directamente observado cuando sea posible.

TABLA 2. Interacciones de los antirretrovirales con los antituberculosos: ajustes de dosis recomendados

	Rb	Rfp
ITINAN		
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis ^a
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)
IP		
Amprénavir ^b	Rb: 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana APV: no requiere ajuste	Contraindicado
Fosamprenavir ^b	Rb: 150 mg/24 h o 300 mg 3 veces por semana FPV: no requiere ajuste	Probablemente contraindicado
Atazanavir ^b	Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana ATV solo o con RTV: 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/rvt no requiere ajuste	Contraindicado ^c
Nelfinavir ^b	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 (SAS) ^b	Utilizar SQV/rvt Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana	Contraindicado ^d
Saquinavir (SQV-cgd) ^b	Utilizar SQV/rvt Rb: 150 mg/48 h o 3 veces por semana	Contraindicado ^d
Tipranavir/ritonavir	Rb: 150 mg 3 veces por semana TPV/rvt: no requiere ajuste	No hay datos Probablemente contraindicado
IF		
T-20	Probablemente no requiera ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis

APV: amprénavir; 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: rifabutin; Rfp: rifampicina; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir.

^aNo existe unanimidad al respecto. Utilizar otras combinaciones si es posible. Si bien un estudio reciente sugiere aumentar la dosis de NVP a 300 mg/12 h, no existen datos de seguridad a largo plazo, por lo que de momento no puede recomendarse este aumento de dosis. Controlar las transaminasas.

^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/rvt 400/400 mg/12 h o LPV/rvt 800/200 mg/12 h, monitorizando las concentraciones plasmáticas. Rfp no requiere ajuste de dosis.

^dAumento del riesgo de toxicidad hepática aguda.

La rifampicina es un inductor enzimático potente y se han observado reducciones importantes de alrededor del 80% en el ABC de la mayoría de los IP. En el caso de RTV, la reducción es menor, de alrededor del 35%, por lo que el RTV a dosis superiores a 400 mg/12 h podría asociarse con rifampicina; sin embargo, esta combinación, dada su mala tolerancia, se utiliza poco en la práctica clínica¹.

Por otro lado, una de las alternativas que se habían propuesto, la combinación de SQV/rvtv 1.000/100 mg/12 h con rifampicina, ya no se recomienda en la actualidad por el riesgo de toxicidad hepática aguda observado en un ensayo clínico en voluntarios sanos⁵⁵. Al conocerse los resultados del estudio en voluntarios sanos⁵⁵, la Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios recomendó a los profesionales sanitarios que evitaran esta combinación⁵⁶.

Aunque en algunos estudios en pacientes no se ha observado una incidencia de hepatotoxicidad tan elevada⁵⁷, Lasso et al⁵⁸ observaron un caso de hepatotoxicidad grado 3 en un paciente coinfectado por el virus de la hepatitis C, de los 14 que fueron tratados con SQV/rvtv 1.000/100 mg/12 h y rifampicina. Este paciente murió por progresión de la tuberculosis después de suspender el tratamiento antirretroviral por hepatotoxicidad. En otra serie se observó una elevada frecuencia de abandonos del tratamiento por efectos adversos (14/20 pacientes, en especial toxicidad hepática y gastrointestinal). Los pacientes recibían SQV/rvtv 400/400 mg/12 h en combinación con rifampicina⁵⁹.

Otros estudios han evaluado el posible uso de IP en combinación con dosis mayores de RTV como potenciador, sin que haya suficientes datos para poder recomendar su uso.

Un estudio en voluntarios sanos⁶⁰ (n = 32), evaluó la combinación de LPV/rtv 800/200 mg/12 h (rama A) o LPV/rtv 400/400 mg/12 h (rama B) con rifampicina. Aunque desde un punto de vista farmacocinético los resultados son esperanzadores, la toxicidad fue importante, ya que tan sólo 20/32 individuos lograron terminar el estudio. Siete de ellos abandonaron por aumentos en las transaminasas tras el inicio de rifampicina + LPV/rtv. El número de abandonos por toxicidad fue superior en la rama LPV/rtv 400/400 mg/12 h. En cuanto al resto de efectos secundarios, la mayoría fueron leves (aunque frecuentes) y similares en ambas ramas. Con LPV/rtv 400/400 mg/12 h + rifampicina, el perfil farmacocinético de LPV fue comparable al obtenido con la dosis estándar de LPV/rtv en ausencia de rifampicina. En esta rama la variabilidad fue menor. Con LPV/rtv 800/200 mg/12 h se observó una amplia variabilidad, especialmente en la C_{min} de LPV, de forma que la probabilidad de valores subterapéuticos de LPV fue mucho mayor. Si bien la posibilidad de utilizar LPV/rtv junto con rifampicina abre nuevas opciones en el tratamiento de la coinfección por el VIH y la tuberculosis, los autores recomiendan monitorizar las concentraciones plasmáticas de LPV, así como un control atento de las transaminasas⁶⁰.

Respecto a la combinación de rifampicina con NVP, existe cierta controversia. Se produce una interacción significativa con reducción de las concentraciones de NVP entre un 20 y un 58%⁶¹. A pesar de ello, algunos autores aceptan la combinación de ambos fármacos sin que se requiera ajuste de dosis, debido a su amplio margen terapéutico. De hecho, a pesar de la reducción, los valores de C_{min} de NVP son unas 40 veces superiores a la IC₅₀ de la cepa salvaje del VIH⁶². La eficacia clínica de dosis estándar de NVP administrada junto con rifampicina se evaluó en

36 pacientes, de los cuales 8 abandonaron el tratamiento por efectos adversos. Tras 9 meses, el 71% de los pacientes en tratamiento mantenía una carga viral inferior a 400 copias/ml, mientras que el porcentaje era sólo del 55% si el análisis se realizaba por intención de tratar⁶³. En cambio, otros autores han observado que, incluso en ausencia de rifampicina, un elevado porcentaje de pacientes tratados con NVP no alcanza los valores recomendados (estudio ANRS 088)⁶⁴. En otro estudio también se observaron valores plasmáticos bajos de NVP tanto en presencia como en ausencia de rifampicina⁶⁵. Un estudio reciente indica un posible aumento de dosis de NVP a 600 mg/24 h⁶⁶, aunque no hay datos de seguridad a largo plazo con este ajuste de dosis. Las guías del Department of Health and Human Services estadounidense⁶¹ revisadas recientemente (mayo 2006) advierten sobre el potencial riesgo de hepatotoxicidad de ambos fármacos y sobre las posibles consecuencias virológicas. Por ello recomiendan evitar la asociación o utilizarla bajo un control cuidadoso.

Cuando el EFV se combina con rifampicina, los datos farmacocinéticos apoyan un aumento de dosis de EFV a 800 mg/24 h, en especial si el peso es > 50 kg^{67,68}. Los datos de eficacia y seguridad a las 56 semanas con este ajuste de dosis fueron buenos⁶⁹. Sin embargo, otros autores prefieren no modificar la dosis de EFV, basándose en su amplio margen terapéutico. Pedral-Samapio et al⁷⁰ demostraron la eficacia de EFV 600 mg/24 h en combinación con rifampicina en una serie de 49 pacientes sin experiencia previa al tratamiento antirretroviral, aunque en este estudio el peso inicial de los pacientes era bajo (entre 35 y 64 kg). En un estudio realizado en Tailandia por Manosuthi et al⁷¹ se evaluó la interacción entre EFV y rifampicina en pacientes coinfectados por el VIH y tuberculosis. Se incluyó a 84 pacientes tratados con rifampicina durante por lo menos un mes, que fueron aleatorizados a recibir 3TC/estavudina (d4T) junto con EFV 600 o 800 mg/24 h. Las concentraciones plasmáticas de EFV a mitad del intervalo de dosis fueron, en mediana (rango), de 3,02 mg/l (0,07-12,21) en los pacientes tratados con 600 mg y de 3,39 mg/l (1,03-21,31) en los que recibieron 800 mg. Los valores de EFV fueron < 1 mg/l en el 7,9% de los pacientes que recibieron 600 mg de EFV y en ninguno de los que recibieron 800 mg (p = 0,274). Aproximadamente un 40 y 45% de los pacientes, respectivamente, presentaron unos valores de EFV > 4 mg/l⁷². Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Tuvieron que dejar el tratamiento 8 pacientes en el grupo tratado con 600 mg de EFV (19,1%) y 11 pacientes del grupo 800 mg EFV (26,1%). No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia virológica o inmunológica del tratamiento antirretroviral en ambos grupos tras 48 semanas de seguimiento. El 91,2% (31 pacientes de los 34 tratados con 600 mg de EFV) y el 87,1% de los pacientes tratados con 800 mg de EFV (27/31) alcanzaron una carga viral indetectable. El número de CD4 determinado en las semanas 16, 24, 36 y 48 tampoco varió de forma significativa entre ambos grupos. Los autores concluyeron que en esos pacientes, cuyo peso era alrededor de 50 kg, era suficiente una dosis de 600 mg/24 h de EFV⁷¹.

Si se desea aumentar la dosis de EFV, es necesario tener precaución en individuos de raza negra. Brennan-Benson et al⁷³ describen una serie de 8 pacientes VIH + con tuberculosis que presentaron toxicidad con la combinación de rifampicina y EFV a dosis altas (800 mg/24 h). Todos los

pacientes pesaban más de 50 kg (el 75% pesaba más de 60 kg). El recuento basal de linfocitos CD4 era de 77 células/ μ l (25-668 células/ μ l). Siete pacientes presentaron efectos adversos en el sistema nervioso central (desde ansiedad hasta delirio) y uno desarrolló hepatitis inducida por EFV. Los 8 pacientes presentaban altas Cmin de EFV (media: 10.551 mg/dl, concentraciones muy superiores al rango terapéutico de 1.000-2.000 mg/dl) y eran de raza negra (a excepción del que desarrolló hepatitis). Tres de estos 8 pacientes dejaron el EFV y continuaron con otro régimen; 4 toleraron dosis de EFV más bajas (400-600 mg/24 h) y el último murió por complicaciones relacionadas con la tuberculosis. Los autores concluyen que no puede recomendarse el uso de EFV a altas dosis a todos los pacientes VIH + que toman rifampicina. Una variante del CYP2B6 más común en personas de raza negra puede estar relacionada con un aclaramiento plasmático menor de EFV. Esto podría explicar las altas concentraciones de EFV observadas en los 8 pacientes. El seguimiento de las concentraciones plasmáticas de antirretroviral podría ser eficaz para disminuir los efectos adversos graves.

A diferencia de rifampicina, rifabutinina puede utilizarse en combinación con la mayoría de IP ajustando las dosis adecuadamente (tabla 2). Cuando se emplea rifabutinina, se recomienda administrarla como mínimo 3 veces por semana. Esta recomendación afecta especialmente a los pacientes con un recuento de linfocitos CD4 < 100 células/ μ l. El estudio 23 del TBTC (TB Trials Consortium del Centers for Disease Control and Prevention) investigó el uso de rifabutinina 2 veces por semana para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por el VIH. Los pacientes con inmunodepresión avanzada (recuento de linfocitos CD4 < 100 células/ μ l) presentaron un riesgo elevado de aparición de resistencia a rifamicinas, por lo que en estos pacientes no se recomienda la administración de rifabutinina 2 veces por semana⁷⁴.

Productos naturales

Es muy importante incluir los productos naturales en la anamnesis farmacológica, ya que a menudo se considera que son productos con poca actividad y no se tienen en cuenta, del mismo modo que los pacientes no indican a sus médicos que los toman porque no los consideran medicamentos. Las interacciones entre antirretrovirales y productos naturales adquirirán cada vez mayor protagonismo debido al amplio uso de estos productos en el colectivo de pacientes infectados por el VIH y en general en cualquier tipo de pacientes. Sin embargo, se conoce poco acerca de ellas. Dos de los productos con un mayor interés son la equinácea y la hierba de San Juan (*Hypericum*). La primera, por su amplio uso como inmunomodulador y la escasa información disponible sobre su posible repercusión en la infección por el VIH y el tratamiento antirretroviral, y el *Hypericum*, porque se ha descrito una interacción negativa clínicamente relevante con antirretrovirales y otros fármacos con elevado metabolismo hepático.

Equinácea

Se utiliza por su efecto inmunomodulador, para tratar infecciones del tracto respiratorio superior. En un meta-análisis realizado por la Biblioteca Cochrane se concluyó

que, aunque algunas preparaciones de *Echinacea* pueden ser mejores que el placebo, no hay evidencia suficiente para recomendar su uso para el tratamiento o la prevención de los resfriados comunes⁷⁵.

Esta planta está contraindicada en pacientes con enfermedades graves, como enfermedades autoinmunes, enfermedades del colágeno, infección por el VIH, leucemia, esclerosis múltiple o tuberculosis. El motivo es que se desconoce su posible repercusión en la evolución de estas enfermedades; por ejemplo, en el caso del VIH, se desconoce si la activación de las células del sistema inmunológico podría aumentar la replicación viral^{76,77}.

Hypericum perforatum o hierba de San Juan

Su interacción con algunos antirretrovirales está bien documentada. Es ampliamente utilizada como antidepresivo, aunque el mecanismo de acción no ha sido claramente determinado. Algunos de sus componentes han demostrado *in vitro* inhibir la monoaminoxidasa de tipo B y, en menor medida, la de tipo A. También presenta efecto inhibidor de la recaptación de serotonina *in vitro*, pero a dosis mucho mayores que las terapéuticas⁷⁷. *Hypericum* ha demostrado actividad *in vitro* frente a los retrovirus. Sin embargo, en 2 protocolos de fase I de la AIDS Clinical Trials Group que incluyeron a 30 pacientes con infección por el VIH, no se observó eficacia antirretroviral *in vivo*⁷⁸.

La hierba de San Juan está contraindicada en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral debido a su efecto inductor enzimático. De hecho, se han descrito interacciones con potencial importancia clínica entre *Hypericum* y múltiples fármacos con elevado metabolismo hepático como anticoagulantes orales, ciclosporina y anticonceptivos orales, por reducción de las concentraciones plasmáticas de estos fármacos⁷⁹. El probable mecanismo es una inducción enzimática por parte de *Hypericum* en las isoenzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP1A2 del citocromo P-450, así como en la glucoproteína P. El grado de interacción es impredecible debido a la falta de uniformidad en la composición del *Hypericum*, en cuanto a cantidad/calidad de sus componentes. Se ha observado un aumento del metabolismo de algunos antirretrovirales como IDV o NVP al administrarlos junto con la hierba de San Juan. En un estudio en 8 voluntarios sanos, *Hypericum* redujo un 57% el ABC de IDV y un 81% la Cmin⁸⁰. En un estudio retrospectivo, 20 pacientes que tomaban hierba de San Juan presentaron una reducción en el recuento de CD4, pero no se observó aumento de la carga viral⁸¹. En 5 pacientes tratados con NVP, *Hypericum* aumentó un 35% el aclaramiento plasmático de este antirretroviral⁸². Es probable que tenga el mismo efecto en otros IP. No se recomienda esta asociación porque podría contribuir al desarrollo de resistencia a IP y fallo terapéutico.

Ajo

El extracto de ajo es utilizado por su capacidad de reducir el colesterol. Se ha observado un empeoramiento de la tolerancia a RTV cuando se emplean conjuntamente. El extracto de ajo administrado durante 4 días no alteró significativamente el ABC de RTV (tan sólo la redujo ligeramente)⁸³. Sin embargo, suplementos de ajo administrados 2 veces al día durante un tiempo más prolongado (20 días) redujeron un 50% el ABC, la Cmin y la Cmax de SQV (1.200 mg/8 h, administrado junto con alimentos). Es más,

tras 10 días de período de lavado, seguido de la nueva administración de SQV durante 3 días, tan sólo se alcanzó el 60-70% de los valores plasmáticos basales, lo que indica que el extracto de ajo tiene un efecto prolongado. Los pacientes que toman SQV no potenciado con RTV deben tener precaución al utilizar los suplementos de ajo. Sin embargo, esta situación es poco habitual en la actualidad⁸⁴.

Conclusión

En resumen, hay numerosas interacciones que pueden dar lugar a fracaso del tratamiento antirretroviral, si bien la mayoría pueden prevenirse conociéndolas y ajustando las dosis adecuadamente. La monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser útil en los casos en que se sospeche una interacción, dada la amplia variabilidad interindividual que a menudo presentan los antirretrovirales.

Bibliografía

- Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de Interacciones Farmacológicas en VIH. 5ª ed. En: Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J, editores. Guía de bolsillo y en CD-ROM. Barcelona: Bristol-Myers SL; 2005. [Con acceso: 20 de mayo de 2006] Disponible en: <http://www.interaccionesHIV.com>
- Back D. HIV Drug Interactions. The University of Liverpool. [Con acceso: 20 de mayo de 2006] Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org>
- Sustiva® (efavirenz) Prescribing information. Bristol-Myers Squibb. Princeton, NJ, USA. Abril 2005. [Con acceso: 19 de mayo de 2006] Disponible en: http://www.bms.com/cgi-bin/anybin.pl?sql=select+PPI+from+TB_PRODUCT_PPI+where+PPI_SEQ=94&key=PPI
- Viramune® (nevirapina). Ficha técnica del producto. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim am Rhein, Alemania. Enero 2005.
- Amprenavir (Agenerase®). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. North Carolina. Estados Unidos. Febrero 2004.
- Telzir® (fosamprenavir). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Greenford, UK. Julio 2004.
- Reyataz® (atazanavir). Prescribing information. Bristol-Myers-Squibb Princeton NJ, USA. January 2006. [Con acceso: 8 de mayo de 2006] Disponible en: http://www.bms.com/cgi-bin/anybin.pl?sql=select%20PPI%20from%20TB_PRODUCT_PPI%20where%20PPI_SEQ=103
- Crixivan® (indinavir). Ficha técnica del producto. Laboratorios Merck & Co, Inc. Whitehouse Station. New Jersey, Estados Unidos. Mayo 2004.
- Kaletra® (lopinavir/ritonavir). Ficha técnica del producto. Laboratorios Abbott. Abbott Park. North Chicago. Illinois, Estados Unidos. Noviembre 2000.
- Invirase® (saquinavir cápsulas duras). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley. New Jersey, Estados Unidos. Diciembre 2003.
- Portovase® (saquinavir cápsulas blandas). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley. New Jersey, Estados Unidos. Diciembre 2003.
- Norvir® (ritonavir). Ficha técnica del producto. Laboratorios Abbott. Abbott Park. North Chicago. Illinois, Estados Unidos. Octubre 2003.
- Viracept® (nelfinavir). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley, New Jersey, Estados Unidos. Septiembre 2003.
- Fuzeon® (enfuvirtida). Ficha técnica del producto. Roche Laboratories Inc. Nutley, New Jersey. Estados Unidos. Marzo 2003.
- Ziagen® (abacavir). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Triangle Park. North Carolina. Estados Unidos. Agosto 2004.
- Retrovir® (zidovudina). Ficha técnica del producto. Laboratorios GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. North Carolina, Estados Unidos. Abril 2003.
- Aptivus® (tipranavir). Product Information. EMEA. Boehringer Ingelheim International GmbH. Ingelheim am Rhein, Germany. Octubre de 2005. [Con acceso 13 de mayo de 2005] Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/apativus/apativus.htm>
- Sankatsing SUC, Beijnen JH, Schinkel AH, Lange JMA, Prins JM. P glycoprotein in human immunodeficiency virus type 1 infection and therapy. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2004;48:1073-81.
- Videx®, Videx EC® (didanosina). Ficha técnica del producto. Bristol-Myers Squibb. Princeton. New Jersey. Estados Unidos. Enero 2004.
- Lopez J, Moreno S, Jimenez-Oñate F, Clotet V, Rubio R, Hernandez-Quero J. Effects of taking didanosine capsules (ddI-EC) with and without food on virological failure and treatment discontinuation: the FOODDIE Study [abstract WePe12.7C29]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.
- Van Heeswijk R, Sabo JP, Cooper C, Cameron W, MacGregor TR, Elgadi M, et al. The pharmacokinetic interactions between tipranavir/ritonavir 500/200 mg BID and atorvastatin, antacid, and CYP3A4 in healthy adult volunteers [abstract 35]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, Italy, 11-13 March 2004.
- Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL, Stein DS. Effect of antacids and ranitidine on the single-dose pharmacokinetics of fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:467-9.
- Shelton MJ, Ford SL, Borland J, Lou Y, Wire MB, Min SS, et al. Co-administration of esomeprazole with fosamprenavir has no impact on steady-state plasma amprenavir pharmacokinetics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:61-7.
- Luber A, Brower R, Peloquin C, Frank I. Steady state pharmacokinetics of QD fosamprenavir/ritonavir and atazanavir/ritonavir alone and in combination with 20 mg of omeprazole in healthy volunteers [abst 36]. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006.
- Eley T, Agarwala S, Wang R, Gray K, Chung E, Wang Y, et al. Analysis of intra-gastric pH and ATV bioavailability in healthy subjects [abstract 40]. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Lisbon, Portugal, 20-22 April 2006.
- Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Hughes E, Chung E, et al. Pharmacokinetic effect of Famotidine on Atazanavir with and without Ritonavir in healthy subjects [abstract 11]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.
- Luber A, Garg V, Gharakhanian S, and the Vertex HIV Programme Team. Survey of medications used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal (GI) acidity and potential for negative drug interactions with HAART [abst 206]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 14-18 November 2004.
- Agarwala S, Gray K, Wang Y, Grasela D. Pharmacokinetic effect of omeprazole on atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects [abst 658]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, 2005.
- Tomilo DL, Smith PF, Ogundeke AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, et al. The effect of lansoprazole acid suppression on the pharmacokinetics of atazanavir in healthy volunteers [Abstract A-1192]. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, December 16-19, 2005.
- Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Bonnard P, Meynard JL. Lack of interaction between atazanavir and proton pump inhibitors in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:393-4.
- Guessant S, Laribi B, Goldberg F, Renaud S, Thomas N, Poirier JM, et al. What happens to patients after reporting an interaction between atazanavir (ATV) and proton pump inhibitors (PPI)? [Abstract PE4.3/7] 10th European AIDS Conference / EACS. Dublin, Ireland, November 17-20, 2005.
- Antoniou T, Yoong D, Beique L, Chirhin S, Rachlis A, Gough K, et al. Impact of acid-suppressive therapy on virological response to atazanavir-based regimens in antiretroviral-experienced patients: a case series. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39:126-8.
- Furtek KJ, Crum NF, Olson PE, Wallace MR. Proton pump inhibitor therapy in atazanavir-treated patients: contraindicated? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:394-6.
- Chan-Tack KM, Edozien A. Ritonavir-boosted atazanavir may be efficacious in HIV-infected patients concurrently receiving omeprazole. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1344.
- González de Requena D, Bonora S, Canta F. Atazanavir Ctrough is associated with efficacy and safety: definition of therapeutic range [abstract 645]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2005.
- Winston A, Bloch M, Carr A. The clinical correlations of trough plasma atazanavir levels in a cohort of HIV-1 positive individuals receiving HAART [abstract 656]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 2005.
- Khanlou H, Bhatti L, Farthing C. Interaction between atazanavir and fosamprenavir in the treatment of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:124-5.
- Poirier J, Guiard-Schmid J, Meynard J, Zouai O, Bonnard P, Jaillon P, et al. Atazanavir plasma concentrations in HIV-infected patients treated with 400 mg ATV or ritonavir boosted ATV (300/100 mg) qd in clinical practice [Abstract 11]. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Lisbon, Portugal, April 20-22, 2006.
- Khanlou H, Stan L, Farthing C. Interaction between PPI & Reyataz/r. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:394.
- Guiard-Schmid JB, Poirier JM, Bonnard P, Meynard JL, Slama L, Lukiana T, et al. Proton pump inhibitors do not reduce atazanavir concentrations in HIV-infected patients treated with ritonavir-boosted atazanavir. *AIDS.* 2005;19:1937-8.

41. Kiser JJ, Lichtenstein KA, Anderson PL, Fletcher CV. Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy*. 2006;26:511-4.
42. Kosel BW, Storey SS, Collier AC. Lack of interaction between atazanavir and lansoprazole. *AIDS*. 2005;19:637-8.
43. Kruse G, Stocker H, Breske A, Aratesh K, Plettengerg A, Stazewsky S, et al. Trough levels of six different atazanavir regimens in HIV-infected patients [poster 6.6]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Rome, 2004.
44. Hugen PWH, Burger DM, Brinkman K, Hofstede HJM, Schuurman R, Koopmans PP, et al. Carbamazepine-Indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother*. 2000;34:465-70.
45. Lim ML, Min SS, Eron JJ, Bertz R, Robinson M, Gaedigk A, et al. A two-way drug interaction between lopinavir/ritonavir and phenytoin [abstract 535]. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 10-14 February 2003.
46. Amantea M, Raber S, Zhou J, Hawley P, Garrett M, Reynolds R, et al. Effect of Capravirine (CPV) plus Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) on the Pharmacokinetics (PK) of Phenytoin (PHT) in Healthy Volunteers [abstract A-442]. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC., October 30-November 2, 2004.
47. Kaul S, Ji P, Xie J, Johnson F, Unger S, Rahim S. A 2-Way Pharmacokinetic Interaction between Efavirenz and Carbamazepine [abstract 575a]. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, USA. February 5-8, 2006.
48. Burman W, Orr L. Carbamazepine toxicity after starting combination antiretroviral therapy including ritonavir and efavirenz. *AIDS*. 2000;14:2793-4.
49. Kato Y, Mizoguchi N, Ueda K, Fujii T, Takata N, Feldman MD, et al. Potential interaction between ritonavir and carbamazepine. *Pharmacotherapy*. 2000;20:851-4.
50. Berbel García A, Latorre Ibarra A, Porta Etessam J, Martínez Salio A, Pérez Martínez D, Siaz Díaz R, et al. Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23:216-8.
51. Robertson SM, Penzak SR, Lane J, Pau AK, Mican JM. A potentially significant interaction between efavirenz and phenytoin: a case report and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2005;41:e15-8.
52. Van der Lee MJ, Dawood L, Ter Hofstede H, De Graaff M, Koopmans PP, Burger DM. The effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of lamotrigine in healthy subjects [abstract 12]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.
53. Sheehan NL, Brouillette MJ, Delisle MS, Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic Acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40:147-50.
54. DiCenzo R, Peterson D, Cruttenden K, Morse G, Riggs G, Gelbard H, et al. Effects of valproic acid coadministration on plasma efavirenz and lopinavir concentrations in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:4328-31.
55. Grange S, Schutz M, Schmitt C, Riek M, Gaudeul-Ehrhart E. Unexpected hepatotoxicity observed in a healthy volunteer study on the effects of multiple dose rifampicin on the steady-state pharmacokinetics of ritonavir boosted saquinavir and viceversa [abstract 35]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.
56. Nota informativa n.º 3953 de 11/2/2005 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ref 2005/04): Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir. Datos procedentes de un ensayo clínico.
57. Ribera E, Azuaje C, López RM, Domingo P, Soriano A, Pou L, et al. Once-daily regimen of saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in HIV-infected patients with standard tuberculosis therapy (TBQD Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:317-23.
58. Losso MH, Lourtau LD, Toibaro JJ, Saenz C, González C. The use of saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. *Antivir Ther*. 2004;9:1031-3.
59. Cavalcanti V, Da Silva MA, Ferreira M, Da Silva C, Da Silva MC, Gonçalves M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400 mg-saquinavir 400 mg and rifampicin combined therapy in HIV naive patients with tuberculosis [abstract WeP3.3C03]. 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil. July 24-27, 2005.
60. La Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:1553-60.
61. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family. May 4, 2006. [Con acceso: 30 de Mayo de 2006] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
62. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *JAIDS*. 2001;28:450-3.
63. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *AIDS*. 2003;17:637-42.
64. Vray M, Meynard JL, Dalban C, Morand-Joubert L, Clavel F, Brun-Vezinet F, et al. Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther*. 2003;8:427-34.
65. Autar RS, Wit F, Sankote J, Mahanontharit A, Anekthananon T, Mootsikapan P, et al. Nevirapine plasma concentrations in the presence of rifampicin (HIV-NAT 025) [abstract 21]. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Quebec, Canada, April 28-30, 2005.
66. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:36-41.
67. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, Alarcon-González A, Gómez-Mateos J, Leon-Jiménez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:681-90.
68. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Vibhagool A. Antiretroviral therapy in advanced HIV-infected patients with active tuberculosis [abstract MoOrB1015]. XV International AIDS Conference. Bangkok, Thailand, 11-16 July 2004.
69. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz J, León E, Vergara A, Alarcón A. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of efavirenz (EFV) 800 mg qd co-administrated with rifampin (R) in hiv-infected patients with tuberculosis [abstract#895]. The 2nd IAS Conference on HIV pathogenesis and treatment. Paris, July 13-16, 2003.
70. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:211-6.
71. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS*. 2006;20:131-2.
72. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 2005;19:1481-6.
73. Brennan-Benson P, Lyus R, Harrison T, Pakianathan M, Macallan D. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in the treatment of HIV and tuberculosis: one size does not fit all. *AIDS*. 2005;19:1541-3.
74. Anónimo. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:214-5.
75. Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea para la prevención y el tratamiento del resfriado común (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
76. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. Herbal medicine: expanded commission e monographs. Austin, TX: American Botanical Council, 2000.
77. Fetrow CW, Avila JR, eds. Professional's Handbook of Complementary and Alternative Medicines. Springhouse, Penn.: Springhouse Corp; 2001.
78. Gulick RM, McAuliffe V, Holden-Wiltse J, Crumpacker C, Liebes L, Stein DS, et al. Phase I studies of hypericin, the active compound in St. John's wort, as an antiretroviral agent in HIV-infected adults. *AIDS Clinical Trials Group Protocols 150 and 258*. *Ann Intern Med*. 1999;130:510-4.
79. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:349-56.
80. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Fallon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet*. 2000;355:547-8.
81. Young B, Baker R, Stewart C, Widick B, Zellner P, Wood K. Characterization of St. John's wort use in a community clinic: Lack of association with viral breakthrough [abstract 379]. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, July 8-11, 2001.
82. De Maat M, Hoetelmans RMW, Mathôt RAA, Van Gorp ECM, Meenhorst PL, Mulder JW, et al. Drug interaction between St John's wort and nevirapine. *AIDS*. 2001;15:420-1.
83. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55:199-202.
84. James JS. Garlic reduces saquinavir blood levels 50%; may affect other drugs. *AIDS Treat News*. 2001;375:2-3.